Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall- Alunbrig, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/004248/R/0049) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>

**ANNESS I**

# SOMMARJU TAL‑KARATTERISTIĊI TAL‑PRODOTT

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 30 mg ta’ brigatinib.

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull pillola miksija b’rita fiha 56 mg ta’ lactose monohydrate.

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija fiha 90 mg ta’ brigatinib.

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull pillola miksija b’rita fiha 168 mg ta’ lactose monohydrate.

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 180 mg ta’ brigatinib.

*Eċċipjent b’effett magħruf*

Kull pillola miksija b’rita fiha 336 mg ta’ lactose monohydrate.

Għal‑lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola)

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita tonda, bajda għal kważi bajda b’dijametru ta’ madwar 7 mm imnaqqxa b’“U3” fuq naħa waħda u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita ovali, bajda għal kważi bajda b’tul ta’ madwar 15 mm imnaqqxa b’“U7” fuq naħa waħda u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita ovali, bajda għal kważi bajda b’tul ta’ madwar 19 mm imnaqqxa b’“U13” fuq naħa waħda u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Alunbrig huwa indikat bħala monoterapija għat‑trattament ta’ pazjenti adulti b’kanċer avvanzat tal‑pulmun ta’ ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non‑small cell lung cancer*) pożittiv għal kinase anaplastika tal‑limfoma (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) li qatt ma ġew ittrattati b’inibitur ta’ ALK.

Alunbrig huwa indikat bħala monoterapija għat‑trattament ta’ pazjenti adulti ALK‑pożittiv NSCLC avvanzat għal li qabel ġew ittrattati bi crizotinib.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

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

L‑istat ta’ NSCLC pożittiv għal ALK għandu jkun magħruf qabel l‑bidu tat‑terapija b’Alunbrig. Analiżivverifikata ta’ ALK huwa meħtieġ sabiex jintagħżlu pazjenti b’NSCLC pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1). L‑evalwazzjoni ta’ NSCLC pożittiv għal ALK għandha titwettaq minn laboratorji li juru profiċjenza fit‑teknoloġija speċifika li tiġi utilizzata.

Pożoloġija

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

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

Jekk wieħed jinsa jieħu doża jew ikun hemm rimettar wara li tittieħed doża, m’għandhiex tingħata doża addizzjonali u d‑doża li jmiss għandha tittieħed fil‑ħin skedat.

It‑trattament għandu jitkompla sakemm ikun osservat benefiċċju kliniku.

*Aġġustamenti fid‑doża*

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

Il‑livelli ta’ tnaqqis fid‑doża huma miġbura fil‑qosor f’Tabella 1.

**Tabella 1: Livelli għat‑tnaqqis tad‑doża ta’ Alunbrig rakkomandati**

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

Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem jekk il‑pazjent ma jkunx kapaċi jittollera doża ta’ 60 mg darba kuljum.

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

**Tabella 2: Modifiki fid‑doża ta’ Alunbrig rakkomandati għal reazzjonijiet avversi**

| **Reazzjoni avversa** | **Severità\*** | **Modifikazzjoni fid‑doża** |
| --- | --- | --- |
| Mard interstizjali tal‑pulmun (ILD, *interstital lung disease*)/pulmonite | Grad 1  | * Jekk iseħħ avveniment matul l‑ewwel 7 ijiem tat‑trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fl‑istess livell tad‑doża u mhux jiżdied għal doża ta’ 180 mg darba kuljum.
* Jekk ILD/pulmonite isseħħ wara l‑ewwel 7 ijiem tat‑trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fl‑istess livell tad‑doża.
* Jekk ILD/pulmonite terġa’ titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Grad 2  | * Jekk isseħħ ILD/pulmonite wara l‑ewwel 7 ijiem tat‑trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss kif inhu deskritt f’Tabella 1 u mhux jiżdied għal doża ta’ 180 mg darba kuljum.
* Jekk ILD/pulmonite isseħħ wara l‑ewwel 7 ijiem tat‑trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal‑linja bażi. Alunbrig għandu jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss kif inhu deskritt f’Tabella 1.
* Jekk ILD/pulmonite terġa’ titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Grad 3 jew 4  | * Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Pressjoni għolja | Pressjoni għolja ta’ Grad 3(SBP ≥ 160 mmHg jew DBP ≥ 100 mmHg, intervent mediku indikat, aktar minn prodott mediċinali wieħed kontra l‑pressjoni, jew aktar terapija intensiva milli użata qabel indikata ) | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il‑pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg u DBP < 90 mmHg), imbagħad jitkompla fl‑istess doża.
* Jekk pressjoni għolja ta’ Grad 3 terġa’ titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il‑pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Pressjoni għolja ta’ Grad 4(konsegwenzi li jpoġġu l‑ħajja fil‑periklu, intervent urġenti indikat)  | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il‑pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg u DBP < 90 mmHg), imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.
* Jekk pressjoni għolja ta’ Grad 4 terġa’ titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Bradikardija (rata ta’ taħbit tal‑qalb anqas minn 60 bpm) | Bradikardija sintomatika | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat‑taħbit tal‑qalb waqt il‑mistrieħ ta’ 60 bpm jew ogħla.
* Jekk prodott mediċinali li jintuża fl‑istess ħin u magħruf li jikkawża bradikardija ikun identifikat u mwaqqaf, jew id‑doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompla fl‑istess doża mal‑irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat‑taħbit tal‑qalb waqt il‑mistrieħ ta’ 60 bpm jew ogħla.
* Jekk ma jkun identifikat l‑ebda prodott mediċinali li jintuża fl‑istess ħin u magħruf li jikkawża bradikardija, jew jekk prodotti mediċinali li jintużaw fl‑istess ħin li jikkontribwixxu ma jkunux imwaqqfa u d‑doża mmodifikata, Alunbrig għandu jitkompla fil‑livell aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 mal‑irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat‑taħbit tal‑qalb waqt il‑mistrieħ ta’ 60 bpm jew ogħla.
 |
| Bradikardija b’konsegwenzi li jpoġġu l‑ħajja fil‑periklu, intervent urġenti indikat | * Jekk prodott mediċinali li jintuża fl‑istess ħin li jikkontribwixxi ikun identifikat u mwaqqaf, jew id‑doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompla fil‑livell aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 mal‑irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat‑taħbit tal‑qalb waqt il‑mistrieħ ta’ 60 bpm jew ogħla, b’monitoraġġ frekwenti kif klinikament indikat.
* Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem jekk ma jkun identifikat l‑ebda prodott mediċinali li jintuża fl‑istess ħin u li jikkontribwixxi.
* Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem f’każ ta’ rikorrenza.
 |
| Elevazzjoni ta ’ CPK: | Elevazzjoni ta’ grad 3 jew 4 ta’ CPK (> 5.0 × ULN) b’uġigħ jew dgħufija fil‑muskoli ta’ Grad ≥ 2 | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal elevazzjoni ta’ Grad ≤ 1 (≤ 2.5 × ULN) ta’ CPK jew għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fl‑istess doża.
* Jekk terġa’ sseħħ elevazzjoni ta’ Grad 3 jew 4 ta’ CPK b’uġigħ jew dgħufija fil‑muskoli ta’ Grad ≥ 2, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal elevazzjoni ta’ Grad ≤ 1 (≤ 2.5 × ULN) ta’ CPK jew għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
 |
| Elevazzjoni ta’ lipażi jew amilażi | Elevazzjoni ta’ grad 3 ta’ lipażi jew amilażi (> 2.0 × ULN)  | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 (≤ 1.5 × ULN) jew għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fl‑istess doża.
* Jekk terġa’ sseħħ elevazzjoni ta’ Grad 3 ta’ lipażi jew amilażi, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 (≤ 1.5 × ULN) jew għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
 |
| Elevazzjoni ta’ grad 4 ta’ lipażi jew amilażi (> 5.0 × ULN)  | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad ≤ 1 (≤ 1.5 × ULN), imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
 |
| Tossiċità tal‑fwied | Elevazzjoni ta’ grad ≥ 3 (> 5.0 × ULN) ta’ alanina aminotransferażi (ALT, *alanine aminotransferase*) jew aspartataminotransferażi (AST, *aspartate aminotransferase*) bil‑bilirubina ≤ 2 × ULN | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal‑linja bażi jew anqas minn jew ugwali għal 3 × ULN, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
 |
| Elevazzjoni ta’ grad ≥ 2 (> 3 × ULN) ta’ ALT jew AST b’elevazzjoni ta’ bilirubina totali fl‑istess ħin ta’ **>**2 × ULN fin‑nuqqas ta’ kolestasi jew emolisi | * Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Ipergliċemija | Għal Grad 3 (aktar minn 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L) jew akbar | * Jekk ma jistax jintlaħaq kontroll tal‑ipergliċemija b’immaniġġjar mediku ottimali, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm jintlaħaq kontroll tal‑ipergliċemija xieraq. Mal‑irkupru, Alunbrig jista’ jitkompla fid‑doża aktar baxxa li jmiss skont Tabella 1 jew imwaqqaf għal dejjem.
 |
| Disturbi tal‑vista | Grad 2 jew 3 | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad 1 jew għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
 |
| Grad 4 | * Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Reazzjonijiet avversi oħra | Grad 3 | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fl‑istess livell tad‑doża.
* Jekk terġa’ titfaċċa pressjoni għolja ta’ Grad 3, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Grad 4  | * Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.
* Jekk jerġa’ jitfaċċa avveniment ta’ Grad 4, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal‑linja bażi, imbagħad jitkompla fil‑livell tad‑doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.
 |
| Bpm = taħbit tal‑qalb kull minuta; CPK = Fosfokinażi tal‑Kreatina; DBP = pressjoni dijastolika tad‑demm; SBP = pressjoni sistolika tad‑demm; ULN = il‑limitu ta’ fuq tan‑normal |

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

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

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

*Indeboliment epatiku*

Mhu meħtieġ l‑ebda aġġustament fid‑doża ta’ Alunbrig għal pazjenti b’indeboliment ħafif epatiku (ChildPugh Klassi A) jew indeboliment epatiku moderat (ChildPugh Klassi B) Doża mnaqqsa tal‑bidu ta’ 60 mg darba kuljum għall‑ewwel 7 ijiem, imbagħad 120 mg darba kuljum hija rakkommandata għal pazjenti b’indeboliment epatiku sever (ChildPugh klassi Ċ) (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment renali*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Alunbrig hu għal użu orali. Il‑pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ flimkien mal‑ilma. Alunbrig jista’ jittieħed mal‑ikel jew fuq stonku vojt.

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

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall‑użu**

Reazzjonijiet avversi pulmonari

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

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

Xi pazjenti kellhom pulmonite aktar tard fit‑trattament b’Alunbrig.

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

Pressjoni għolja

Il‑pressjoni għolja seħħet f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig (ara sezzjoni 4.8).

Il‑pressjoni tad‑demm għandha tkun immonitorjata regolarment matul it‑trattament b’Alunbrig. Il‑pressjoni għolja għandha tiġi ttrattata skont il‑linji gwida standard għall‑kontroll tal‑pressjoni tad‑demm. Ir‑rata tat‑taħbit tal‑qalb għandha tkun immonitorjata b’mod aktar frekwenti f’pazjenti jekk ma jkunx jista’ jiġi evitat l‑użu fl‑istess ħin ta’ prodott mediċinali li hu magħruf li jikkawża l‑bradikardija. Għal pressjoni għolja severa (≥ Grad 3), Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il‑pressjoni għolja tirkupra għal Grad 1 jew għal‑linja bażi. Id‑doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Bradikardija

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

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

Disturbi tal‑vista

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

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

Elevazzjonijiet ta’ CPK seħħew f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kwalunkwe wġigħ, sensittività jew debulizza fil‑muskoli li ma jkunx hemm spjegazzjoni għalihom. Il‑livelli tas‑CPK għandhom ikunu mmonitorjati regolarment waqt li jkun għaddej it‑trattament b’Alunbrig. Abbażi tas‑severità tal‑elevazzjoni tas‑CPK, u jekk tkun assoċjata ma’ uġigħ jew dgħufija fil‑muskoli, it‑trattament b’Alunbrig għandu jitwaqqaf, u d‑doża mmodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Elevazzjonijiet ta’ enzimi pankreatiċi

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

Tossiċità tal‑fwied

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

Ipergliċemija

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

Interazzjonijiet bejn il‑mediċini

L‑użu fl‑istess ħin ta’ Alunbrig ma’ inibituri qawwija ta’ CYP3A għandu jigi evitat. Jekk l‑użu fl‑istess ħin ta’ inibituri qawwija ta’ CYP3A ma jkunx jista’ jiġi evitat, id‑doża ta’ Alunbrig għandha titnaqqas minn 180 mg għal 90 mg, jew minn 90 mg għal 60 mg. Wara t‑twaqqif ta’ inibitur qawwi ta’ CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid‑doża li kienet ittollerata qabel l‑bidu ta’ inibitur qawwi ta’ CYP3A.

L‑użu fl‑istess ħin ta’ Alunbrig ma’ indutturi qawwija u moderati ta CYP3A għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l‑użu fl‑istess ħin ma’ indutturi moderati ta’ CYP3A ma jistax jiġi evitat, id‑doża ta’ Alunbrig tista’ tiżdied b’ammonti ta’ 30 mg wara 7 ijiem ta’ trattament bid‑doża attwali ta’ Alunbrig, skont it‑tolleranza tal‑pazjent, għal doża massima li tkun sad‑doppju tad‑doża oriġinali ta’ Alunbrig li kienet ittolerata qabel ma nbeda l‑induttur moderat ta’ CYP3A. Wara t‑twaqqif ta’ induttur moderat ta’ CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid‑doża li kienet ittollerata qabel ma nbeda l‑induttur moderat ta’ CYP3A.

Sensittività għad‑dawl u fotodermatosi

Kien hemm sensittività għad‑dawl f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw l‑esponiment għax‑xemx għal tul ta’ żmien waqt li jkunu qed jieħdu Alunbrig, u għal mill‑inqas 5 ijiem wara li jitwaqqaf it‑trattament. Meta jkunu fuq barra, il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jilbsu kappell u ħwejjeġ protettivi, u biex jużaw prodott għall‑protezzjoni kontra x‑xemx u prodott għax‑xufftejn li jaħdmu kontra l‑ispettru wiesa’ ta’ raġġi Ultravjola A (UVA)/ Ultravjola B (UVB) (SPF ≥ 30) biex jipproteġu kontra xi ħruq potenzjali mix‑xemx. Għal reazzjonijiet severi ta’ sensittività għad‑dawl (≥ Grad 3), Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il‑pazjenti jerġa’ lura għal‑linja bażi. Id‑doża għandha tiġi mmodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Fertilità

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

Lactose

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

Sodium

Dan il‑prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis‑sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Aġenti li jistgħu jżidu l‑konċentrazzjonijiet fil‑plażma ta’ brigatinib

*Inibituri ta’ CYP3A*

Studji *in vitro* wrew li brigatinib hu substrat ta’ CYP3A4/5. F’individwi b’saħħithom, l‑għoti flimkien ta’ dożi multipli ta’ 200 mg ta’ itraconazole li jingħataw darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta’ CYP3A, b’doża waħda ta’ 90 mg ta’ brigatinib żied is‑Cmax ta’ brigatinib b’21%, AUC0INF b’101% (darbtejn aktar), u AUC0‑120 b’82% (< darbtejn aktar), b’mod relattiv għal doża ta’ 90 mg ta’ brigatinib li tingħata waħedha. L‑użu fl‑istess ħin ta’ inibituri qawwija ta’ CYP3A b’Alunbrig, inkluż iżda mhux limitati għal ċertu mediċini antivirali (eż., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibijotiċi makrolidi (eż., clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), aġenti antifungali (eż., (e.g., ketoconazole, voriconazole), u nefazodone għandu jkunu evitat. Jekk l‑użu fl‑istess ħin ta’ inibituri qawwija ta’ CYP3A ma jistax jiġi evitat, id‑doża ta’ Alunbrig għandha titnaqqas b’madwar 50% (jiġifieri, minn 180 mg għal 90 mg, jew minn 90 mg għal 60 mg). Wara t‑twaqqif ta’ inibitur qawwi ta’ CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid‑doża li kienet ittollerata qabel il‑bidu ta’ inibitur qawwi ta’ CYP3A.

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

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

*Inibituri ta’ CYP2C8*

Studji *in vitro* wrew li brigatinib hu substrat ta’ CYP2C8. F’individwi b’saħħithom, l‑għoti flimkien ta’ dożi multipli ta’ 600 mg ta’ gemfibrozil li jingħataw darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta’ CYP2C8, b’doża waħda ta’ 90 mg ta’ brigatinib naqqas is‑Cmax ta’ brigatinib b’41%, AUC0INF bi 12%, u AUC0‑120 bi 15%, b’mod relattiv għal doża ta’ 90 mg ta’ brigatinib li tingħata waħedha. L‑effett ta’ gemfibrozil fuq il‑farmakokinetika ta’ brigatinib mhuwiex klinikament sinifikanti u l‑mekkaniżmu sottostanti għall‑esponiment imnaqqas ta’ brigatinib mhux magħruf. L‑ebda aġġustament fid‑doża mhu meħtieġ għal waqt l‑għoti flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ CYP2C8.

*Pgp u inibituri ta’ BCRP*

Brigatinib hu substrat ta’ Pglycoprotein (Pgp) u proteina reżistenti għall‑kanċer tas‑sider (BCRP ‑ *breast cancer resistance protein*) *in vitro*. Peress li brigatinib juri solubbiltà għolja u permeabilità għolja, l‑inibizzjoni ta’ Pgp u BCRP mhux mistennija li tirriżulta f’bidla klinikament sinifikanti fl‑esponiment sistemiku ta’ brigatinib. L‑ebda aġġustament fid‑doża mhu meħtieġ għal Alunbrig meta jintuża flimkien ma’ inibituri ta’ Pgp u ta’ BCRP.

Aġenti li jistgħu jnaqqsu l‑konċentrazzjonijiet fil‑plażma ta’ brigatinib

*Indutturi ta’ CYP3A*

F’individwi b’saħħithom, l‑għoti flimkien ta’ dożi multipli ta’ 600 mg ta’ rifampicinli jingħataw kuljum, induttur qawwi ta’ CYP3A, b’doża waħda ta’ 180 mg ta’ brigatinib naqqas is‑Cmax ta’ brigatinib b’60%, AUC0INF b’80% (5 darbiet aktar), u AUC0‑120 b’80% (5 darbiet aktar), b’mod relattiv għal doża ta’ 180 mg ta’ brigatinib li tingħata waħedha. L‑użu fl‑istess ħin ta’ indutturi qawwija ta’ CYP3A ma’ Alunbrig, inklużi iżda mhux limitati għal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, phenobarbital, u St. John’s wort għandu jkun evitat.

Indutturi moderati ta’ CYP3A jistgħu jnaqqsu l‑AUC ta’ brigatinib b’madwar 50% abbażi ta’ simulazzjonijiet minn mudell farmakokinetiku bbażat fiżjoloġikament. L‑użu fl‑istess ħin ta’ indutturi moderati ta’ CYP3A ma’ Alunbrig, inklużi iżda mhux limitati għal efavirenz, modafinil, bosentan, etravirine, u nafcillin għandu jkun evitat. Jekk l‑użu fl‑istess ħin ma’ indutturi moderati ta’ CYP3A ma jistax jiġi evitat, id‑doża ta’ Alunbrig tista’ tiżdied b’ammonti ta’ 30 mg wara 7 ijiem ta’ trattament bid‑doża attwali ta’ Alunbrig, skont it‑tolleranza tal‑pazjent, għal doża massima li tkun id‑doppju tad‑doża oriġinali ta’ Alunbrig li kienet ittolerata qabel ma nbeda l‑induttur moderat ta’ CYP3A. Wara t‑twaqqif ta’ induttur moderat ta’ CYP3A, Alunbrig għandu jitkompla fid‑doża li kienet ittollerata qabel ma nbeda l‑induttur moderat ta’ CYP3A.

Aġenti li jista’ jkollhom il‑konċentrazzjonijiet fil‑plażma tagħhom mibdula minn brigatinib

*Substrati ta’ CYP3A*

Studji *in vitro* f’epatoċitiwrew li brigatinib hu induttur ta’ CYP3A4. F’pazjenti li għandhom kanċer, l‑għoti ta’ diversi dożi ta’ 180 mg ta’ Alunbrig kuljum flimkien ma’ doża orali waħda ta’ 3 mg ta’ midazolam, substrat sensittiv ta’ CYP3A, naqqas is‑Cmax ta’ midazolam b’16%, l‑AUC0‑INF b’26%, u l‑AUC0‑last bi 30%, b’mod relattiv għal doża orali ta’ 3 mg ta’ midazolam mogħtija waħedha. Brigatinib jnaqqas il‑konċentrazzjonijiet fil‑plażma ta’ prodotti mediċinali li jingħataw flimkien u li jkunu fil‑biċċa l‑kbira tagħhom metabolizzati minn CYP3A. Għalhekk, l‑għoti flimkien ta’ Alunbrig ma’ substrati ta’ CYP3A b’indiċi terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, fentanyl, quinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) għandu jkun evitat għax tista’ tonqos l‑effettività tagħhom.

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

*Substrati tat‑trasportaturi*

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

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

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

Tqala

Alunbrig jista’ jikkawża ħsara lill‑fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji f’annimali urew effett tossiku fuq is‑sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M’hemmx *data* klinika dwar l‑użu ta’Alunbrig fin‑nisa tqal. Alunbrig m’għandux jingħata waqt it‑tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat‑trattament minћabba l‑kundizzjoni klinika tal‑mara. Jekk Alunbrig jintuża waqt it‑tqala, jew jekk il‑pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tieħu dan il‑prodott mediċinali, il‑pazjenta għandha tkun mgħarrfa dwar il‑periklu potenzjali lill‑fetu.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal‑profil tas‑sigurtà

L‑aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 25%) irrappurtati f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig fil‑kors ta’ dożaġġ rakkomandat kienu żieda fl‑AST, żieda fis‑CPK, ipergliċemija, żieda fil‑livell tal‑lipase, żieda fil‑livell tal‑insulina, dijarea, żieda fl‑ALT, żieda fil‑livell tal‑amilase, anemija, dardir, għeja, ipofosfatimija, tnaqqis fl‑għadd ta’ limfoċiti, sogħla, żieda fil‑fosfatażi alkalina, raxx, żieda fl‑APTT, mijalġija, uġigħ ta’ ras, pressjoni għolja, tnaqqis fl‑għadd ta’ ċelluli bojod tad‑demm, qtugħ ta’ nifs, u rimettar.

L‑aktar reazzjonijiet avversi komuni u serji (≥ 2%) irrappurtati f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig fil‑kors tad‑dożaġġ rakkomandat apparti avvenimenti marbuta mal‑progressjoni tan‑neoplażma kienu pnewmonja, pulmonite, dispnea u deni.

Lista tabulata tar‑reazzjonijiet avversi

Id‑dejta deskritta hawn taħt tirrifletti l‑esponiment għal Alunbrig fil‑kors tad‑dożaġġ rakkomandat fi tliet provi kliniċi: prova ta’ Fażi 3 (ALTA 1 L) f’pazjenti b’NSCLC pożittiv għal ALK avvanzat li qatt ma ġew ittrattati b’inibitur ta’ ALK (N = 136), prova ta’ Fażi 2 (ALTA) f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig b’NSCLC pożittiv għal ALK li fil‑passat għamlu progress fuq crizotinib (N = 110), u prova dwar eskalazzjoni/espansjoni tad‑doża ta’ fażi 1/2 f’pazjenti b’tumuri malinni avvanzati (N = 28). Fost dawn l‑istudji, it‑tul medjan tal‑esponiment f’pazjenti li kienu qed jirċievu Alunbrig fil‑kors tad‑dożaġġ rakkomandat kien 21.8 xhur.

Ir‑reazzjonijiet avversi rrappurtati huma ppreżentati fit‑Tabella 3 u huma elenkati skont is‑sistema tal‑klassifika tal‑organi, terminu ppreferut u frekwenza. Il‑kategoriji tal‑frekwenza huma komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 to < 1/10) u mhux komuni (≥ 1/1 000 to < 1/100). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, l‑effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont il‑frekwenza tagħhom.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f’pazjenti ttrattati b’Alunbrig (skont il‑Kriterji ta’ Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verżjoni 4.03) fuq il‑kors ta’ 180 mg (N = 274)**

| **Sistema tal‑klassifika tal‑organi** | **Kategorija****tal‑frekwenza** | **Reazzjonijiet avversi†** **il‑gradi kollha** | **Reazzjonijiet avversi****Grad 3‑4** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni ħafna | Pnewmonjaa,b Infezzjoni fin‑naħa ta’ fuq tal‑passaġġ respiratorju  |  |
| Komuni |  | Pnewmonjaa |
| Disturbi tad‑demm u tas‑sistema limfatika | Komuni ħafna | AnemijaTnaqqis fl‑għadd tal‑limfoċiti Żieda fl‑APTTTnaqqis fl‑għadd ta’ ċelluli tad‑demm bojodTnaqqis fl‑għadd tan‑newtrofili | Tnaqqis fl‑għadd tal‑limfoċiti |
| Komuni | Tnaqqis fl‑għadd tal‑plejtlits | Żieda fl‑APTTAnemija |
| Mhux komuni |  | Tnaqqis fl‑għadd tan‑newtrofili |
| Disturbi fil‑metaboliżmu u n‑nutrizzjoni  | Komuni ħafna | IpergliċemijaLivelli għoljin ta’ insulina fid‑demmcIpofosfatemijaIpomanjesimjaIperkalċemijaIponatremijaIpokalimjaTnaqqis fl‑aptit |  |
| Komuni |  | Ipofosfatimija,Ipergliċemija,Iponatremija,IpokalemijaTnaqqis fl‑aptit |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni | Nuqqas ta’ rqad |  |
| Disturbi fis‑sistema nervuża  | Komuni ħafna | Uġigħ ta’ rasdNewropatija periferalieSturdament |  |
| Komuni | Indeboliment fil‑memorjaDisturbi fit‑togħma | Uġigħ ta’ rasdNewropatija periferalie |
| Mhux komuni |  | Sturdament |
| Disturbi fl‑għajnejn | Komuni ħafna | Disturbi tal‑Vistaf |  |
| Komuni |  | Disturbi tal‑Vistaf |
| Disturbi fil‑qalb  | Komuni | BradikardijagTitwil tal‑QT fuq l‑elettrokardjogrammTakikardijahPalpitazzjonijiet | Titwil tal‑QT fuq l‑elettrokardjogramm |
| Mhux komuni |  | Bradikardijag |
| Disturbi vaskulari | Komuni ħafna | Pressjoni għoljai | Pressjoni għoljai |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni ħafna | SogħlaDispnejaj |  |
| Komuni | Pnewmonitek | PnewmonitekDispnejaj |
| Disturbi gastro‑intestinali  | Komuni ħafna | Żieda fil‑lipażiDijareaŻieda fl‑amilażiDardirRimettarUġigħ addominalilStitikezzaStomatitem | Żieda fil‑lipażi |
| Komuni | Ħalq xottDispepsijaGass | Żieda fl‑amilażiDardirUġigħ addominalilDijarea |
| Mhux komuni | Pankreatite | RimettarStomatitemDispepsijaPankreatite |
| Disturbi fil‑fwied u fil‑marrara  | Komuni ħafna | Żieda fl‑ASTŻieda fl‑ALTŻieda fil‑livell ta’ fosfatażi alkalina |  |
| Komuni | Żieda ta' lactate dehydrogenase fid‑demmIperbilirubinemija  | Żieda fl‑ALTŻieda fl‑ASTŻieda fil‑livell ta’ fosfatażi alkalina |
| Mhux komuni |  | Iperbilirubinemija |
| Disturbi fil‑ġilda u fit‑tessuti ta’ taħt il‑ġilda  | Komuni ħafna | RaxxnĦakko |  |
| Komuni | Ġilda xottaReazzjoni tas‑sensittività għad‑dawlp | RaxxnReazzjoni tas‑sensittività għad‑dawlp |
| Mhux komuni |  | Ġilda xottaĦakko |
| Disturbi muskolu‑skeletrali u tat‑tessuti konnettivi  | Komuni ħafna | Żieda fil‑CPK tad‑demmMijalġijaqArtralġja | Żieda fil‑CPK tad‑demm  |
| Komuni | Uġigħ muskolu‑skeletriku fis‑siderUġigħ fl‑estremitajietEbusija muskolu‑skeletrali |  |
| Mhux komuni |  | Uġigħ fl‑estremitajietUġigħ muskolu‑skeletriku fis‑siderMijalġijaq |
| Disturbi fil‑kliewi u fis‑sistema urinarja | Komuni ħafna | Żieda fil‑kreatinina tad‑demm  |  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata  | Komuni ħafna | GħejarEdimasDeni |  |
| Komuni | Uġigħ mhux kardijaku fis‑siderSkonfort fis‑siderUġigħ | Għejar |
| Mhux komuni |  | DeniEdimasUġigħ mhux kardijaku fis‑sider |
| Investigazzjonijiet  | Komuni | Żieda fil‑kolesterol fid‑demmtTnaqqis fil‑piż |  |
| Mhux komuni |  | Tnaqqis fil‑piż |
| † Il‑frekwenzi għal termini ta’ ADR assoċjati mal‑kimika u mal‑bidliet ematoloġiċi tal‑laboratorju kienu determinati abbażi tal‑frekwenza ta’ bidliet anormali tal‑laboratorju mil‑linja bażi.a Jinkludu pnewmonja atipika, pnewmonja, pnewmonja ta' aspirazzjoni, pnewmonja kkawżata minn kriptokokki, infezzjoni fil‑parti t’isfel tal‑passaġġ respiratorju, infezzjoni virali fil‑parti t’isfel tal‑passaġġ respiratorju, infezzjoni fil‑pulmunb Tinkludu każijiet ta’ Grad 5c Il‑grad mhux applikabblid Jinkludu uġigħ ta’ ras, uġigħ ta’ ras minħabba s‑sinus, skonfort fir‑ras, emigranja, uġigħ ta’ ras minħabba t‑tensjonie Jinkludu parestesija, newropatija periferali tas‑sensi, disestesija, iperestesija, ipoestesija, nevralġija, newropatija periferali, newrotossiċità, newropatija tal‑moviment periferali, polinewropatija, sensazzjoni ta’ ħruq, nevralġija wara marda tal‑erpetef Jinkludu tibdil fil‑perċezzjoni tal‑profondità tal‑vista, katarretti, nuqqas ta’ għarfien tal‑kuluri akkwiżit, diplopija, glawkoma, żieda fil‑pressjoni ġol‑għajnejn, edema makulari, biża’ mid‑dawl (fotofobia), fotopsija, edema tar‑retina, vista mċajpra, tnaqqis fiċ‑ċarezza tal‑vista, difett fil‑kamp viżiv, indeboliment tal‑vista, qlugħ tal‑vitreous, floaters vitreużi, amaurosis fugaxg Tinkludi bradikardija, bradikardija tas‑sinush Jinkludu takikardija tas‑sinus, takikardija, takikardija atrijali, żieda fir‑rata ta’ taħbit tal‑qalbi Tinkludi żieda fil‑pressjoni tad‑demm, pressjoni dijastolika għolja, pressjoni għolja, pressjoni sistolika għoljaj Jinkludu dispnea, dispnea minħabba l‑istrapazz k Jinkludu mard interstizjali tal‑pulmun, pulmonitel Jinkludu skonfort addominali, nefħa addominali, uġigħ addominali, uġigħ fil‑parti addominali t'isfel, uġigħ fil‑parti addominali ta' fuq, skonfort epigastriku.m Jinkludu stomatite aftuża, stomatite, ulċera aftuża, ulċerazzjoni tal‑ħalq, infafet fil‑mukuża oralin Jinkludu dermatite qisha akne, eritema, raxx bil‑qxur, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil‑ponot, dermatite, dermatite allerġika, dermatite tal‑kuntatt, eritema ġeneralizzata, raxx follikulari, urtikarja, reazzjoni avversa fil‑ġilda kkawżata mill‑mediċina, reazzjoni avversa tossika fil‑ġildao Jinkludi ħakk, ħakk allerġiku, ħakk ġeneralizzat, ħakk fil‑ġenitali, ħakk fil‑vulva u l‑vaġinap Jinkludi reazzjoni ta’ sensittività għad‑dawl, eruzzjoni ta’ dawl polimorfiku, dermatite solariq Jinkludu wġigħ muskolu‑skeletrali, trassis fil‑muskoli, mijalġija, spażmi tal‑muskoli, kontrazzjonijiet tal‑muskoli, skonfort muskolu‑skeletralir Jinkludu astenija, għejas Jinkludu edema ta’ teqbet l‑għajn, edema tal‑wiċċ, edema periferali, edema periorbitali, nefħa fil‑wiċċ, edema ġeneralizzata, nefħa periferali, anġjoedima, nefħa tax‑xufftejn, nefħa madwar l‑għajn, nefħa tal‑ġilda, nefħa ta’ tebqet il‑għajnt Jinkludu żieda fil‑kolesterol fid‑demm, iperkolesterolemija |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet avversi pulmonari*

F’ALTA 1 L, 2.9% tal‑pazjenti esperjenzaw ILD/pulmonite ta’ kwalunkwe Grad kmieni waqt it‑trattament (fi żmien 8 ijiem), b’ILD/pulmonite ta’ Grad 3‑4 fi 2.2% tal‑pazjenti. Ma kien hemm l‑ebda ILD/pulmonite li kienet fatali. Barra minn hekk, 3.7% tal‑pazjenti kellhom pulmonite aktar tard fit‑trattament.

F’ALTA, 6.4% tal‑pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi pulmonari ta’ kull grad, inkluż ILD/ pulmonite, pnewmonja, dispnea, aktar kmieni fit‑trattament (fi żmien 9 ijiem, bidu medjan: jumejn); 2.7% tal‑pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi pulmonari ta’ Grad 3‑4 u pazjent wieħed kellu pnewmonja fatali (0.5%). Wara r‑reazzjonijiet avversi pulmonari ta’ Grad 1‑2, it‑trattament b’Alunbrig kien jew interrott u reġa’ beda jew id‑doża ġiet imnaqqsa. Reazzjonijiet avversi pulmonari bikrin seħħew ukoll fi studju dwar l‑eskalazzjoni tad‑doza fuq pazjenti (N = 137) (Studju 101) inkluż tliet każijiet fatali (ipossija, sindrome ta' problemi akuti respiratorji u pnewmonja). Barra minn hekk, 2.3% tal‑pazjenti fl‑ALTA kellhom pulmonite aktar tard fit‑trattament, b’żewġ pazjenti jkollhom pulmonite ta’ Grad 3 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Anzjani*

Reazzjoni avversa pulmonari bikrija ġiet irrappurtata f’10.1% tal‑pazjenti li kellhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma’ 3.1% tal‑pazjenti li kellhom < 65 sena.

*Pressjoni għolja*

Il‑pressjoni għolja kienet irrappurtata fi 30% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig fuq il‑kors ta’ 180 mg bi 11% ikollhom pressjoni għolja ta’ Grad 3. It‑tnaqqis tad‑doża għall‑pressjoni għolja seħħ f’1.5% fuq il‑kors ta’ 180 mg. Il‑pressjoni sistolika u dijastolika tad‑demm medja, fil‑pazjenti kollha, żdiedet biż‑żmien (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Bradikardija*

Il‑bradikardija kienet irrappurtata fi 8.4% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig fuq il‑kors ta’ 180 mg.

Rati tat‑taħbit tal‑qalb ta’ inqas minn 50 taħbita kull minuta (bpm, *beats per minute*) kienu rrappurtati fi 8.4% tal‑pazjenti fuq il‑kors ta’ 180 mg. (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Disturbi tal‑vista*

Ir‑reazzjonijiet avversi tad‑disturbi fil‑vista kienu rrappurtati f’14% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig fuq il‑kors ta’ 180 mg. Minn dawn, tliet reazzjonijiet avversi ta’ Grad 3 (1.1%) inkluż edeme makulari u katarretti kienu rrappurtati.

It‑tnaqqis tad‑doża għal disturbi tal‑vista seħħ f’żewġ pazjenti (0.7%) fuq il‑kors ta’ 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Newropatija periferali*

Ir‑reazzjonijiet avversi tan‑newropatija periferali kienu rrappurtati f’20% tal‑pazjenti ttrattati fuq il‑kors ta’ 180 mg. Tlieta u tletin fil‑mija tal‑pazjenti kellhom fejqan tar‑reazzjonijiet avversi kollha tan‑newropatija periferali. It‑tul medju tar‑reazzjonijiet avversi tan‑newropatija periferali kien ta’ 6.6 xhur, b’tul massimu ta’ 28.9 xhur.

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

F’ALTA 1 L u ALTA, l‑elevazzjonijiet ta’ CPK kienu rrappurtati f’64% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig fuq il‑kors ta’ 180 mg. L‑inċidenza ta’ elevazzjonijiet ta’ Grad 3‑4 ta’ CPK kienu 18%. Iż‑żmien medjan għall‑bidu tal‑elevazzjonijiet ta’ CPK kien ta’ 28 jum.

It‑tnaqqis tad‑doża għall‑elevazzjoni ta’ CPK seħħ f’10% tal‑pazjenti fuq il‑kors ta’ 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Elevazzjonijiet ta’ enzimi pankreatiċi*

L‑elevazzjonijiet fil‑livelli ta’ amilażi u lipażi kienu rrappurtati f’47% u 54% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig, rispettivament fuq il‑kors ta’ 180 mg. Għall‑elevazzjonijiet għal Grad 3 u 4, l‑inċidenzi għall‑amilażi u l‑lipażi kienu ta’ 7.7% u 15%, rispettivament. Iż‑żmien medjan għall‑bidu ta’ elevazzjonijiet fil‑livelli ta’ amilażi u lipażi kien ta’ 16‑il jum u 29 jum, rispettivament.

It‑tnaqqis tad‑doża għall‑elevazzjoni fil‑livelli ta’ lipażi u amilażi seħħ f’4.7% u 2.9% tal‑pazjenti, rispettivament fuq il‑kors ta’ 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Elevazzjoni ta’ enzimi tal‑fwied*

L‑elevazzjonijiet fl‑ALT u AST kienu rrappurtati f’49% u 68% tal‑pazjenti ttrattati b’Alunbrig, rispettivament fuq il‑kors ta’ 180 mg. Għall‑elevazzjonijiet għal Grad 3 u 4, l‑inċidenzi għall‑ALT u AST kienu ta’ 4.7% u 3.6%, rispettivament.

Kien hemm tnaqqis fid‑doża għal elevazzjoni ta’ ALT u AST f’0.7% u 1.1% tal‑pazjenti, rispettivament, fuq il‑kors ta’ 180 mg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Ipergliċemija*

Wieħed u sittin fil‑mija tal‑pazjenti kellhom ipergliċemija. Ipergliċemija Grad 3 seħħet f’6.6% tal‑pazjenti.

L‑ebda pazjenti ma kellhom tnaqqis fid‑doża minħabba l‑ipergliċemija.

*Sensittività għad‑dawl u fotodermatosi*

Analiżi miġbura minn seba’ provi kliniċi b’*data* minn 804 pazjenti, li ġew ittrattati b’Alunbrig b’korsi ta’ dożaġġ differenti, uriet li s‑sensittività għad‑dawl u fotodermatosi kienu rrappurtati f’5.8% tal‑pazjenti u dawk ta’ Grad 3‑4 seħħew f’0.7% tal‑pazjenti. Tnaqqis fid‑doża seħħ f’0.4% tal‑pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l­awtorizzazzjoni tal‑prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal‑bilanċ bejn il‑benefiċċju u r‑riskju tal‑prodott mediċinali. Il‑professjonisti tal‑kura tas‑saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas‑sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l‑ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b’Alunbrig. F’każ ta’ doża eċċessiva, il‑pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8) u għandha tiġi pprovduta kura xierqa ta’ appoġġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri ta’ proteina kinase, Kodiċi ATC: L01ED04

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

*Elettrofiżjoloġija kardijaka*

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

Effikaċja klinika u sigurtà

*ALTA 1 L*

Is‑sigurtà u l‑effikaċja ta’ Alunbrig kienu evalwati fi prova open‑label, multiċentrika (ALTA 1 L) fejn il‑pazjenti ntagħżlu b’mod każwali (1:1), b’275 pazjent adult b’NSCLC pożittiv għal ALK avvanzat li qatt ma kienu rċivew terapija mmirata lejn ALK qabel. Il‑kriterji ta’ eliġibbiltà kienu jippermettu r‑reġistrazzjoni ta’ pazjenti b’arranġament mill‑ġdid ta’ ALK iddokumentat ibbażat fuq ittestjar lokali tal‑istandard tal‑kura u stat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG ta’ 0‑2. Il‑pazjenti seta’ kellhom sa kors wieħed preċedenti ta’ kimoterapija f’ambjent avvanzat lokalment jew metastatiku. Pazjenti li kienu stabbli newroloġikament b’metastasi fis‑sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) ittrattata jew mhux ittrattata, inkluż metastasi fil‑leptomeninġi, kienu eliġibbli. Pazjenti bi storja medika ta’ mard tal‑interstizju tal‑pulmun, pulmonite marbuta mal‑mediċina, jew pulmonite marbuta mar‑radjazzjoni kienu esklużi.

Il‑pazjenti ntgħażlu b’mod każwali fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu Alunbrig 180 mg darba kuljum b’7 ijiem fil‑bidu b’doża ta’ 90 mg darba kuljum (N = 137) jew crizotinib 250 mg darbtejn kuljum mill‑ħalq (N = 138). Il‑każwalizzazzjoni kienet stratifikata skont il‑metastasi fil‑moħħ (preżenti, assenti) u l‑użu preċedenti ta’ kimoterapija għal marda avvanzata lokalment jew metastatika (iva, le).

Pazjenti fil‑fergħa ta’ crizotinib li esperjenzaw progressjoni tal‑marda ġew offruti li jaqilbu t‑trattament biex jirċievu Alunbrig. Fost il‑121 pazjent kollha li ntgħażlu b’mod każwali fil‑fergħa ta’ crizotinib u li waqqfu t‑trattament tal‑istudju saż‑żmien meta saret l‑analiżi finali, 99 (82%) pazjent sussegwentement irċevew inibituri ta’ tyrosine kinase (TKIs) kontra ALK. Tmenin (66%) pazjent li ntgħażlu b’mod każwali fil‑fergħa ta’ crizotinib irċevew trattament sussegwenti b’Alunbrig, inklużi 65 (54%) pazjent li qalbu minn trattament ieħor fl‑istudju.

Il‑kejl maġġuri tar‑riżultati kien is‑sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression‑free survival*) skont il‑Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar‑Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1) kif evalwat minn Kumitat ta’ Analiżi Indipendenti Blinded (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*). Il‑kejl tar‑riżultati addizzjonali kif evalwat mill‑BIRC jinkludi r‑rata ta’ rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) kkonfermat, it‑tul tar‑rispons (DOR, *duration of response*) il‑ħin għar‑rispons, ir‑rata ta’ kontroll tal‑marda (DCR, *disease control rate*), ORR fil‑kranju, PFS fil‑kranju, u DOR fil‑kranju. Riżultati evalwati mill‑investigatur jinludu PFS u sopravivenza globali.

Id‑demografija fil‑linja bażi u l‑karatteristiċi tal‑mard f’ALTA 1 L kienu età medjana ta’ 59 sena (medda ta’ 27 sa 89; 32% 65 u akbar), 59% Bojod u 39% Asjatiċi, 55% nisa, 39% ECOG PS 0, u 56% ECOG PS 1, 58% qatt ma kienu jpejpu, 93% marda ta’ Stadju IV, 96% istoloġija ta’ adenokarċinoma, 30% metastasi fis‑CNS fil‑linja bażi, 14% radjuterapija preċedenti fil‑moħħ, u 27% kimoterapija preċedenti. Is‑siti ta’ metastasi ekstratoraċiċi jinkludu l‑moħħ (30% tal‑pazjenti), l‑għadam (31% tal‑pazjenti), u l‑fwied (20% tal‑pazjenti). L‑intensità tad‑doża relattiva medjana kienet ta’ 97% għal Alunbrig u 99% għal crizotinib.

Fl‑analiżi primarja, li twettqet wara tul ta’ segwitu medjan ta’ 11‑il xahar fil‑fergħa ta’ Alunbrig, l‑istudju ALTA 1 L laħaq il‑punt aħħari primarju tiegħu li juri titjib statistikament sinifikanti fil‑PFS skont il‑BIRC.

Analiżi interim tal‑effikaċja speċifikata mill‑protokoll bid‑data meta waqfet tinġabar id‑*data* tkun dik tat‑28 ta’ Ġunju 2019 twettqet wara tul ta’ segwitu medjan ta’ 24.9 xhur fil‑fergħa ta’ Alunbrig. Il‑PFS medjana mill‑BIRC fil‑popolazzjoni ITT kienet 24 xahar fil‑fergħa ta’ Alunbrig u 11‑il xahar fil‑fergħa ta’ crizotinib (HR = 0.49 [95% CI (0.35, 0.68)], p < 0.0001).

Ir‑riżultati mill‑analiżi finali speċifikata mill‑protokoll bl‑aħħar data ta’ kuntatt mal‑aħħar pazjent tkun dik tad‑29 ta’ Jannar 2021 li twettqet wara tul ta’ segwitu medjan ta’ 40.4 xhur fil‑fergħa ta’ Alunbrig qed jiġu ppreżentati hawn taħt.

|

|  |
| --- |
| **Tabella 4: Riżultati tal‑effikaċja f’ALTA IL (popolazzjoni ITT)** |
| **Parametri tal‑effikaċja** | **Alunbrig****N = 137** | **Crizotinib****N = 138** |
| **Tul medjan ta’ segwitu (xhur)**a | 40.4 (medda: 0.0–52.4) | 15.2(medda: 0.1–51.7) |
| ***Parametri tal‑effikaċja primarji*** |
| **PFS (BIRC)**  |
| Numru ta’ pazjenti b’każijiet, n (%) | 73 (53.3%) | 93 (67.4%) |
| Marda progressiva, n (%) | 66 (48.2%)b | 88 (63.8%)c |
| Mewt, n (%) | 7 (5.1%) | 5 (3.6%) |
| Medjan (f’xhur) (CI ta’ 95%) | 24.0 (18.5, 43.2) | 11.1 (9.1, 13.0) |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.48 (0.35, 0.66) |
| Valur p log‑rankd | < 0.0001 |
| ***Parametri tal‑effikaċja sekondarji*** |  |  |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv ikkonfermat (BIRC)** |
| Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta’ 95%) | 102 (74.5%)(66.3, 81.5)  | 86 (62.3%)(53.7, 70.4)  |
| Valur pd,e | 0.0330 |
|  Rispons komplut, % | 24.1% | 13.0% |
|  Rispons parzjali, % | 50.4% | 49.3% |
| **Tul tar‑rispons ikkonfermat (BIRC)** |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 33.2 (22.1, NE) | 13.8 (10.4, 22.1) |
| **Sopravivenza totalif** |
| Numru ta’ avvenimenti, n (%) | 41 (29.9%) | 51 (37.0%) |
| Medjan (f’xhur) (CI ta’ 95%) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE)  |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.81 (0.53, 1.22) |
| Valur p log‑rankd | 0.3311 |
| Sopravivenza globali wara 36 xahar | 70.7% | 67.5% |
| BIRC = Kumitat ta’ Analiżi Indipendenti Blinded; NE = Ma Jistax Jiġi Stmat; CI = Intervall ta’ KunfidenzaIr‑riżultati f’din it‑tabella huma bbażati fuq analiżi finali tal‑effikaċja bl‑aħħar data ta’ kuntatt mal‑aħħar pazjent tkun dik tad‑29 ta’ Jannar 2021.a tul ta’ segwitu għall‑istudju kollub jinkludu 3 pazjenti b’radjuterapija fil‑moħħ biex tnaqqas l‑uġigħc jinkludu 9 pazjenti b’radjuterapija fil‑moħħ biex tnaqqas l‑uġigħd Stratifikat skont il‑preżenza ta’ metastasi fl‑iCNS fil‑linja bażi u kimoterapija preċedenti għal marda avvanzata lokalment jew metastatika għat‑test log‑rank u t‑test Cochran Mantel‑Haenszel, rispettivamenteMinn test Cochran Mantel‑Haenszelf Pazjenti fil‑fergħa ta’ crizotinib li esperjenzaw progressjoni tal‑marda ġew offruti li jaqilbu t‑trattament biex jirċievu Alunbrig. |

 |

**Figura 1: Plot Kaplan‑Meier tas‑sopravivenza mingħajr progressjoni skont il‑BIRC f’ALTA 1L**



Ir‑riżultati f’din il‑figura huma bbażati fuq analiżi finali tal‑effikaċja bl‑aħħar data ta’ kuntatt mal‑aħħar pazjent tkun dik tad‑29 ta’ Jannar 2021.

L‑evalwazzjoni tal‑effikaċja fil‑kranju mill‑BIRC skont RECIST v1.1 f’pazjenti bi kwalunkwe metastasi fil‑moħħ u pazjenti b’metastasi fil‑moħħ li tista’ titkejjel (l‑itwal dijametru ta’ ≥ 10 mm) fil‑linja bażi huma miġbura fil‑qosor fit‑Tabella 5.

| Tabella 5: Effikaċja fil‑kranju evalwata mill‑BIRC f’pazjenti f’ALTA 1L |
| --- |
| **Parametri tal‑effikaċja** | **Pazjenti b’metastasi fil‑moħħ li tista’ titkejjel fil‑linja bażi** |
| **Alunbrig** **N = 18** | **Crizotinib****N = 23** |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv fil‑kranju kkonfermat** |
| Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta’ 95%) | 14 (77.8%) (52.4, 93.6)  | 6 (26.1%) (10.2, 48.4)  |
|  Valur pa,b | 0.0014 |
|  Rispons komplut % | 27.8% | 0.0% |
| Rispons parzjali % | 50.0% | 26.1% |
| **Tul tar‑rispons fil‑kranju kkonfermat**c |
|  Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 27.9 (5.7, NE)  | 9.2 (3.9, NE)  |
|  | **Pazjenti bi kwalunkwe metastasi tal‑moħħ fil‑linja bażi** |
| **Alunbrig** **N = 47** | **Crizotinib****N = 49** |
| **Rata ta’ rispons oġġettiv fil‑kranju kkonfermat** |
| Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta’ 95%) | 31 (66.0%) (50.7, 79.1)  | 7 (14.3%) (5.9, 27.2)  |
| Valur pa,b | < 0.0001 |
|  Rispons komplut (%) | 44.7%  | 2.0% |
| Rispons parzjali (%) | 21.3% | 12.2% |
| **Tul tar‑rispons fil‑kranju kkonfermat**c |
|  Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 27.1 (16.9, 42.8)  | 9.2 (3.9, NE)  |
| **PFS fil‑kranju**d |  |  |
| Numru ta’ pazjenti b’każijiet, n (%) | 27 (57.4%)  | 35 (71.4%)  |
|  Marda progressiva, n (%) | 27 (57.4%)e | 32 (65.3%)f |
|  Mewt, n (%) | 0 (0.0%) | 3 (6.1%) |
| Medjan (f’xhur) (CI ta’ 95%) | 24.0 (12.9, 30.8) | 5.5 (3.7, 7.5)  |
| Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%) | 0.29 (0.17, 0.51)  |
| Valur p log‑ranka | < 0.0001  |
| CI = Intervall ta’ Kunfidenza; NE = Ma jistax jiġi stmatIr‑riżultati f’din it‑tabella huma bbażati fuq analiżi finali tal‑effikaċja bl‑aħħar data ta’ kuntatt mal‑aħħar pazjent tkun dik tad‑29 ta’ Jannar 2021.a Stratifikat skont il‑preżenza ta’ kimoterapija preċedenti għal marda avvanzata lokalment jew metastatika għat‑test log‑rank u t‑test Cochran Mantel‑Haenszel, rispettivamentb Minn test Cochran Mantel‑Haenszelc imkejjel mid‑data tal‑ewwel rispons fil‑kranju kkonfermat sad‑data tal‑progressjoni tal‑marda fil‑kranju (leżjonijiet fil‑kranju ġodda, tkabbir fid‑dijametru tal‑leżjoni fil‑kranju fil‑mira ta’ ≥ 20% mil‑livell minimu, jew progressjoni definittiva ta’ leżjonijiet fil‑kranju mhux fil‑mira) jew mewt jew ċensurard imkejla mid‑data tal‑għażla każwali sad‑data tal‑progressjoni tal‑marda fil‑kranju (leżjonijiet fil‑kranju ġodda, tkabbir fid‑dijametru tal‑leżjoni fil‑kranju fil‑mira ta’ ≥ 20% mil‑livell minimu, jew progressjoni definittiva ta’ leżjonijiet fil‑kranju mhux fil‑mira) jew mewt jew ċensurar.e jinkludu pazjent wieħed b’radjuterapija fil‑moħħ biex tnaqqas l‑uġigħf jinkludu 3 pazjenti b’radjuterapija fil‑moħħ biex tnaqqas l‑uġigħ |

*ALTA*

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

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

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

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

Ir‑riżultati tal‑effikaċja minn analiżi ta’ ALTA huma miġbura fil‑qosor f’Tabella 6 u l‑kurva ta’ Kaplan‑Meier (KM) għal PFS evalwat minn investigatur hija murija f’Figura 2.

**Tabella 6: Riżultati tal‑effikaċja f’ALTA (popolazzjoni ITT)**

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

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

\*kors ta’ 90 mg darba kuljum

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

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

**Figura 2:** **Sopravivenza sistemika mingħajr progressjoni evalwata mill‑investigatur: popolazzjoni ITT skont il‑fergħa tat‑trattament (ALTA)**

Taqsiriet: ITT = Intenzjoni li jkunu ttrattati

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

\*kors ta’ 90 mg darba kuljum

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

Evalwazzjonijiet minn IRC ta’ ORR intrakranjali u t‑tul ta’ rispons intrankranjali f’pazjenti minn ALTA b’metastasi tal‑moħħ li jistgħu jitkejlu (≥ 10 mm fl‑itwal dijametru) fil‑linja bażi huma miġbura fil‑qosor f’Tabella 7.

**Tabella 7 Effikaċja intrakranjali f’pazjenti b’metastasi tal‑moħħ li jistgħu jitkejlu fil‑linja bażi f’ALTA.**

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

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli

\*kors ta’ 90 mg darba kuljum

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

‡Avvenimenti jinkludu progressjoni ta’ mard intrakranjali (leżjonijiet ġodda, tkabbir fid‑dijametru tal‑leżjoni intrakranjali fil‑mira ta’ ≥ 20% mil‑livell minimu, jew progressjoni definittiva ta’leżjonijiet intrakranjali mhux fil‑mira) jew mewt.

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

*Studju 101*

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

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

F’individwi b’saħħithom, meta mqabbla ma’ sawma matul il‑lejl, ikla b’ħafna xaħam niżżlet Cmax bi 13% mingħajr ebda effett fuq l‑AUC. Brigatinib jista’ jingħata mal‑ikel jew fuq stonku vojt.

Distribuzzjoni

Brigatinib kien marbut b’mod moderat (91%) mal‑proteini tal‑plażma tal‑bniedem u t‑twaħħil ma kienx dipendenti fuq il‑konċentrazzjoni. Il‑proporzjon tal‑konċentrazzjoni tad‑demm għall‑plażma hija 0.69. F’pazjenti li jingħataw brigatinib f’doża ta’ 180 mg darba kuljum, il‑medja ġeometrika tal‑volum apparenti tad‑distribuzzjoni (Vz/F) ta’ brigatinib fi stat fiss kienet ta’ 307 L, li tindika distribuzzjoni moderata fis‑tessuti.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

F’pazjenti li jingħataw brigatinib f’doża ta’ 180 mg darba kuljum, il‑medja ġeometrika tat‑tneħħija orali apparenti (CL/F) ta’ brigatinib fi stat fiss kienet ta’ 8.9 L/siegħa u il‑medjan tal‑half‑life tal‑eliminazzjoni fil‑plażma kienet ta’ 24 siegħa.

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

Popolazzjonijiet speċifiċi

*Indeboliment epatiku*

Il‑farmakokinetika ta’ brigatinib kienet ikkaratterizzata f’individwi b’saħħithom b’funzjoni epatika normali (N = 9), u f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh klassi A, N = 6), indeboliment epatiku moderat (Child Pugh klassi B, N = 6), jew indeboliment epatiku sever (Child Pugh klassi Ċ, N = 6). Il‑farmakokinetika ta’ brigatinib kienet simili bejn individwi b’saħħithom b’funzjoni epatika normali u pazjent b’indeboliment epatiku ħafif (Child Pugh klassi A) jew moderat (Child Pugh klassi B). AUC0‑INF mhux marbuta kienet 37% ogħla f’pazjenti b’indeboliment epatiku sever (Child Pugh klassi Ċ) kif imqabbel ma’ individwi b’saħħithom b’funzjoni epatika normali (ara sezzjoni 4.2).

*Indeboliment renali*

Il‑farmakokinetika ta’ brigatinib hija simili f’pazjenti f’funzjoni renali normali u f’pazjenti b’indeboliment renali ħafif jew moderat (eGFR ≥ 30 mL/min) abbażi tar‑riżultati minn analiżi farmakokinetiċi tal‑popolazzjoni. Fi studju farmakokinetiku, AUC0‑INF mhux marbuta kienet 94% ogħla f’pazjenti b’indeboliment renali sever (eGFR < 30 mL/min, N = 6) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni renali normali (eGFR ≥ 90 mL/min, N = 8) (ara sezzjoni 4.2).

*Razza u sess tal‑persuna*

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

*Età, piż tal‑ġisem, u konċentrazzjonijiet tal‑albumina*

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l‑użu kliniku dwar is‑sigurtà**

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

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

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

Ma sarux studji dwar il‑karċinoġeneċità b’brigatinib.

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

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

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal‑pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate (tip A)

Silica colloidal hydrophobic

Magnesium stearate

Kisja tal‑pillola

Talc

Macrogol

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3. Żmien kemm idum tajjeb il‑prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall‑ħażna**

Dan il‑prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In‑natura tal‑kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

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

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

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

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

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

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

Flixkien tondi b’ħalq wiesgħa tal‑Polyethylene ta’ densità għolja (HDPE, *High density polythylene*) b’żewġ għotjien tal‑polypropylene bil‑kamini li ma jistgħux jinfetħu mit‑tfal mgħammra b’għeluq tat‑tip fojl b’siġill għall‑induzzjoni, li fihom 30 pillola miksija b’rita, flimkien ma’ canister tal‑HDPE li fih dessikant molekulari sieve.

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

Pakkett tal‑bidu tal‑kura Alunbrig 90 mg u 180 mg pilloli miksija b’rita

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

* Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

1 folja ċara tat‑thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b’kisja bil‑fojl li tissiġġilha ruħha bis‑sħana laminata bil‑karta f’kartuna, li fiha 7 pillola miksija b’rita.

* Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

3 folja ċara tat‑thermoform polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) b’kisja bil‑fojl li tissiġġilha ruħha bis‑sħana laminata bil‑karta f’kartuna, li fiha 21 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il‑pakketti tad‑daqsijiet kollha jkunu fis‑suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar‑rimi u għal immaniġġar ieħor**

Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex iżommu l‑canister għad‑dessikanti fil‑flixkun u ma jibilgħuhx.

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

**7. DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Id‑Danimarka

**8. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/18/1264/001 60 pillola fi flixkun

EU/1/18/1264/002 120 pillola fi flixkun

EU/1/18/1264/011 28 pillola f’kartuna

EU/1/18/1264/003 56 pillola f’kartuna

EU/1/18/1264/004 112 pillola f’kartuna

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/18/1264/005 7 pilloli fi flixkun

EU/1/18/1264/006 30 pillola fi flixkun

EU/1/18/1264/007 7 pillola f’kartuna

EU/1/18/1264/008 28 pillola f’kartuna

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/18/1264/009 30 pillola fi flixkun

EU/1/18/1264/010 28 pillola f’kartuna

Alunbrig pakkett tal‑bidu tal‑kura

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

**9. DATA TAL‑EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL‑AWTORIZZAZZJONI**

Data tal‑ewwel awtorizzazzjoni: 22 Novembru 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Lulju 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT‑TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL‑ĦRUĠ TAL‑LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL‑PROVVISTA U L‑ UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

**D. kondizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir‑rigward tal‑użu sigur u effettiv tal‑prodott mediċinali**

# A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL‑ĦRUĠ TAL‑LOTT

Isem u indirizz tal‑manifattur(i) responsabbli għall‑ħruġ tal‑lott

Takeda Austria GmbH

St. PeterStrasse 25

4020 Linz

L‑Awstrija

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
L‑Irlanda

Fuq il‑fuljett ta’ tagħrif tal‑prodott mediċinali għandu jkun hemm l‑isem u l‑indirizz tal‑manifattur responsabbli għall‑ħruġ tal‑lott ikkonċernat.

# B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL‑PROVVISTA U L‑UŻU

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

# C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is‑sigurtà (PSURs)**

Ir‑rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il‑prodott mediċinali huma mniżżla fil‑lista tad‑dati ta’ referenza tal‑Unjoni (lista EURD) prevista skont l‑Artikolu 107c(7) tad‑Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il‑portal elettroniku Ewropew tal‑mediċini.

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

* **Pjan tal‑gestjoni tar‑riskju (RMP)**

Id‑detentur tal‑awtorizzazzjoni għat‑tqegħid fis‑suq (MAH) għandu jwettaq l‑attivitajiet u l‑interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza ddettaljati fl‑RMP maqbul ippreżentat fil‑Modulu 1.8.2 tal‑awtorizzazzjoni għat‑tqegħid fis‑suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal‑RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l‑Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini titlob din l‑informazzjoni;
* Kull meta s‑sistema tal‑ġestjoni tar‑riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil‑profil bejn il‑benefiċċjuu r‑riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar‑riskji).
* **Miżuri addizzjonali għall‑minimizzazzjoni tar‑riskji**

Mhux applikabbli.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA U L‑PAKKETT LI JMISS MAL‑PRODOTT**

**KITBA FUQ IL‑KARTUNA TA’ BARRA U FUQ IT‑TIKKETTA TAL‑FLIXKUN**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 30 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

60 pilloli miksija b’rita

120 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Kartuna ta’ barra:

Tiblax il‑canister tad‑dessikant li jkun hemm fil‑flixkun.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/001 60 pillola

EU/1/18/1264/002 120 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Kartuna ta’ Barra:

Alunbrig 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU ‑ *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

Kartuna ta’ Barra:

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GĦALL‑FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 30 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

28 pilloli miksija b’rita

56 pilloli miksija b’rita

112 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif fil‑pakkett qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/011 28 pillola

EU/1/18/1264/003 56 pillola

EU/1/18/1264/004 112 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S (bħala l‑logo ta’ Takeda)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA U L‑PAKKETT LI JMISS MAL‑PRODOTT**

**KITBA FUQ IL‑KARTUNA TA’ BARRA U FUQ IT‑TIKKETTA TAL‑FLIXKUN**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

7 pilloli miksija b’rita

30 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Kartuna ta’ barra:

Tiblax il‑canister tad‑dessikant li jkun hemm fil‑flixkun.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/005 7 pilloli

EU/1/18/1264/006 30 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Kartuna ta’ Barra:

Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

Kartuna ta’ Barra

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GĦALL‑FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

7 pilloli miksija b’rita

28 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/007 7 pilloli

EU/1/18/1264/008 28 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S (bħala l‑logo ta’ Takeda)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦAL PAKKETT TAL‑BIDU TAL‑KURA (LI JINKLUDI L‑KAXXA BLU**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull 90 mg pillola miksija b’rita fiha 90 mg brigatinib.

Kull 180 mg pillola miksija b’rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett tal‑bidu tal‑kura

Kull pakkett fih żewġ kartuni f’kartuna ta’ barra.

7 pilloli miksija b’rita ta’ Alunbrig 90 mg

21 pilloli miksija b’rita ta’ Alunbrig 180 mg

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

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

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ ĠEWWA GĦAL PAKKETT TAL‑BIDU TAL‑KURA ‑7 PILLOLI, 90 MG ‑ KURA TA’ 7 IJIEM (MINGĦAJR IL‑KAXXA L‑BLU)**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett tal‑bidu tal‑kura

Kull pakkett fih 7 pilloli miksija b’rita ta’ Alunbrig 90 mg

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Jum 1 sa Jum 7

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

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

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU ‑ *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJA ‑ PAKKETT TAL‑BIDU TAL‑KURA** **– 90 MG**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S (bħala l‑logo ta’ Takeda)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ ĠEWWA GĦAL PAKKETT TAL‑BIDU TAL‑KURA ‑21 PILLOLI, 180 MG ‑ KURA TA’ 21 IJIEM (MINGĦAJR IL‑KAXXA L‑BLU)**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

Pakkett tal‑bidu tal‑kura

Kull pakkett li fih 21 pillola miksija b’rita ta’ Alunbrig 180 mg

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Jum 8 sa Jum 28

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

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

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJA ‑ PAKKETT TAL‑BIDU TAL‑KURA – 180 MG**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S (bħala l‑logo ta’ Takeda)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA U L‑PAKKETT LI JMISS MAL‑PRODOTT**

**KITBA FUQ IL‑KARTUNA TA’ BARRA U FUQ IT‑TIKKETTA TAL‑FLIXKUN**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

30 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta' tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L‑PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Kartuna ta’ barra:

Tiblax il‑canister tad‑dessikant li jkun hemm fil‑flixkun.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/009 30 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir‑riċetta tat‑tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Kartuna ta’ Barra:

Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

Kartuna ta’ Barra

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GĦALL‑FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b’rita

28 pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L­PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

id‑Danimarka

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/18/1264/010 28 pillola

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L­UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL‑BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

brigatinib

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Takeda Pharma A/S (bħala l‑logo ta’ Takeda)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

# B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall‑pazjent**

**Alunbrig 30 mg pilloli miksija b’rita**

**Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita**

**Alunbrig 180 mg** **pilloli miksija b’rita**

brigatinib

**Aqra sew dan il‑fuljett kollu qabel tibda tieħu din il‑mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

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

**F’dan il‑fuljett**

1. X’inhu Alunbrig u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Alunbrig

3. Kif għandek tieħu Alunbrig

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Alunbrig

6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Alunbrig u għalxiex jintuża**

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

**Kif jaħdem Alunbrig**

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Alunbrig**

**Tiħux Alunbrig**

* jekk inti **allerġiku** għal brigatinib jew għal xi sustanza oħra ta’ din il‑mediċina (imniżżla fis‑sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit‑tabib tiegħek qabel ma tieħu Alunbrig jew matul it‑trattament jekk ikollok:

* **problemi fil‑pulmun jew biex tieħu n‑nifs**

Problemi fil‑pulmun, xi wħud severi, huma aktar frekwenti fl‑ewwel 7 ijiem tat‑trattament. Is‑sintomi jistgħu jkunu simili għas‑sintomi mill‑kanċer tal‑pulmun. Għid lit‑tabib tiegħek dwar kwalunkwe sintomi ġodda jew li jaggravaw, inkluż skonfort biex tieħu n‑nifs, qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis‑sider, sogħla u deni.

* **pressjoni tad‑demm għolja**
* **rata ta’ taħbit tal‑qalb bil‑mod (bradikardija)**
* **disturbi fil‑vista**Informa lit‑tabib tieghek dwar kwalunkwe disturb fil‑vista li jseħħ matul it‑trattament, bħal tara leħħiet ta’ dawl, vista mċajpra jew tħoss id‑dawl iweġġagħlek għajnejk.
* **problemi fil‑muskoli**

Irrapporta kwalunkwe wġigħ, sensittività jew debulizza fil‑muskoli li ma jkunx hemm spjegazzjoni għalihom lit‑tabib tiegħek.

* **problemi fil‑frixa**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ fin‑naħa ta’ fuq ta’ żaqqek, inkluż uġigħ f’żaqqek li jmur għall‑agħar meta tiekol u li jista’ jinfirex għad‑dahar, telf ta’ piż tal‑ġisem jew dardir.

* **problemi tal‑fwied**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ fin‑naħa tal‑lemin fiż‑żona tal‑istonku tiegħek, tisfar il‑ġilda tiegħek jew l‑abjad t’għajnejk, jew awrina skura.

* **livell għoli ta’ zokkor fid‑demm**
* **sensittività għad‑dawl tax‑xemx**

Illimita l-ħin tiegħek fix-xemx waqt it‑trattament u għal mill‑inqas 5 ijiem wara l‑aħħar doża tiegħek. Meta tkun fix‑xemx, ilbes kappell u ħwejjeġ protettivi, uża prodott għall‑protezzjoni wiesgħa kontra x‑xemx u prodott għax‑xufftejn li jipproteġu kontra l‑ispettru wiesa’ tar‑raġġi Ultravjola A (UVA)/ Ultravjola B (UVB) b’Fattur ta’ Protezzjoni Kontra x‑Xemx (SPF, *Sun Protection Factor*) ta’ 30 jew aktar. Dawn se jgħinu biex jipproteġu kontra xi ħruq potenzjali mix‑xemx.

Għid lit‑tabib tiegħek jekk għandek problemi fil‑kliewi jew jekk qiegħed fuq id‑dijaliżi. Sintomi ta’ problemi tal-kliewi jistgħu jinkludu dardir, tibdil fil-volum jew fil-frekwenza ta’ awrina, testijiet tad-demm mhux normali (ara sezzjoni 4).

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

**Tfal u adolexxenti**

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

**Mediċini oħra u Alunbrig**

Għid lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l‑aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

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

* **ketoconazole, itraconazole, voriconazole:** mediċini għall‑kura ta' infezzjonijiet fungali
* **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** mediċini għall‑kura ta’ infezzjoni bl‑HIV
* **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** mediċini għall‑kura ta’ infezzjonijiet batterjali
* **nefazodone:** mediċina għall‑kura tad‑dipressjoni
* **St. John’s wort:** prodott li ġej mill‑ħxejjex għall‑kura tad‑dipressjoni.
* **carbamazepine:** mediċina għall‑kura tal‑epilessija, episodji ewforiċi/dipressivi u ċertu kundizzjonijiet ta’ uġigħ
* **phenobarbital, phenytoin:** mediċini għall‑kura tal‑epilessija
* **rifabutin, rifampicin:** mediċini għall‑kura tat‑tuberkulożi jew ċerti infezzjonijiet oħra
* **digoxin:** mediċini għall‑kura ta’ problemi tal‑qalb
* **dabigatran:** mediċina li tinibixxi l‑formazzjoni ta’ emboli tad‑demm
* **colchicine:** mediċina għall‑kura ta’ attakki tal‑gotta
* **pravastatin, rosuvastatin:** mediċini li jbaxxu livelli elevati tal‑kolesterol
* **methotrexate:** mediċina għall‑kura ta’ infjammazzjoni severa fil‑ġogi, kanċer, u l‑marda tal‑ġilda tal‑psorijasi.
* **sulfasalazine:** mediċina għall‑kura ta’ infjammazzjoni severa tal‑musrana jew fil‑ġogi rewmatiċi
* **efavirenz**, **etravirine:** mediċini għall‑kura ta’ infezzjoni bl‑HIV
* **modafinil:** mediċina għall‑kura ta’ narkolessija
* **bosentan:** mediċina għall‑kura ta’ pressjoni għolja pulmonari
* **nafcillin:** mediċina għall‑kura ta’ infezzjonijiet batterjali.
* **alfentanil, fentanyl:** mediċini għall‑kura ta’ uġigħ
* **quinidine:** mediċina għall‑kura ta’ ritmu irregolari tal‑qalb.
* **cyclosporine, sirolimus, tacrolimus:** mediċini biex irażżnu s‑sistema immunitarja

**Alunbrig ma’ ikel u xorb**

Evita kull prodotti bil‑grejpfrut matul it‑trattament għax jistgħu jibdlu l‑ammont ta’ brigatinib fil‑ġisem tiegħek.

**Tqala**

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

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

**Treddigħ**

**Treddax** waqt it‑trattament b’Alunbrig. Mhux magħruf jekk brigatinib jgħaddix mill‑ħalib tas‑sider u possibilment jagħmel ħsara lit‑tarbija.

**Fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Alunbrig jista’ jikkawża disturbi tal‑vista, sturdament jew għeja. M’għandekx issuq jew tħaddem magni matul it‑trattament jekk iseħħu dawn is‑sinjali

**Alunbrig fih il‑lactose**

Jekk it‑tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor ikkuntattja lit‑tabib tiegħek qabel tieħu din il‑prodott mediċinali.

**Alunbrig fih is‑sodium**

Din il‑mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis‑sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Alunbrig**

Dejjem għandek tieħu din il‑mediċina skont il‑parir eżatt tat‑tabib jew l­ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat‑tabib jew mal‑ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Id‑doża rakkomandata hija**

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

Tbiddilx id‑doża qabel ma tkellem lit‑tabib tiegħek. It‑tabib tiegħek jista’ jaġġusta d‑doża tiegħek skont il‑bżonnijiet tiegħek u dan jista’ jkun jeħtieġ użu ta’ pillola ta’ 30 mg biex tinkiseb id‑doża ġdida rakkomandata.

**Pakkett tal‑bidu tal‑kura**

Fil‑bidu tal‑kura b’Alunbrig it‑tabib tiegħek jista’ jagħtik riċetta għal pakkett tal‑bidu tal‑kura. Biex jgħinek tibda t-trattament kull pakkett tal-bidu tat-trattament ikun jikkonsisti f’pakkett ta’ barra b’żewġ pakketti ta’ ġewwa li jkun fihom

* 7 pilloli ta’ Alunbrig 90 mg miksija b’rita
* 21 pillola ta’ Alunbrig 180 mg miksija b’rita

Id-doża meħtieġa hija stampata fuq il-pakkett tal-bidu tat-trattament.

**Kif jintuża**

* Ħu Alunbrig darba kuljum fl‑istess ħin kuljum.
* Ibla’ l‑pilloli sħaħ, ma’ tazza ilma. Tfarrakx jew tħollx il‑pilloli.
* Il‑pillolli jistgħu jittieħdu mal‑ikel jew fuq stonku vojt.
* Jekk tirrametti wara li tieħu Alunbrig, tiħux aktar pilloli qabel id‑doża skedata li jmiss.

Tiblax il‑canister tad‑dessikant li jkun hemm fil‑flixkun.

**Jekk tieħu Alunbrig aktar milli suppost**

Għid lit‑tabib tiegħek jew lill‑ispiżjar tiegħek immedjatament jekk tkun ħadt aktar pilloli milli rakkomandat.

**Jekk tinsa tieħu Alunbrig**

M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Ħu d‑doża li jkun imiss fil‑ħin normali.

**Jekk tieqaf tieħu Alunbrig**

Tiqafx tieħu Alunbrig qabel ma tkellem lit‑tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l‑użu ta’ din il‑mediċina, staqsi lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il‑mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Għid lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed minn dawn l‑effetti sekondarji serji li ġejjin:

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

* **pressjoni tad‑demm għolja**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ ta’ ras, sturdament, viżjoni mċajpra, uġigħ fis‑sider jew qtugh ta’ nifs.

* **problemi tal‑vista**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe disturbi fil‑vista, bħal tara leħħiet ta’ dawl, vista mċajpra jew tħoss id‑dawl iweġġagħlek għajnejk. It‑tabib tiegħek jista’ jwaqqaf it‑trattament b’Alunbrig u jirreferik għand oftalmologu.

* **żieda fil‑livell ta’ fosfokinażi tal‑kreatina fid‑demm** **fit‑testijiet**– tista’ tindika ħsara fil‑muskolu, bħal dak tal‑qalb, Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok xi uġigħ, sensibilita` jew dgħjufija fil‑muskoli mingħajr spjegazzjoni.
* **żieda fil‑livell ta’ amilażi jew lipażi fid‑demm fit‑testijiet**‑ tista’ tindika infjammazzjoni tal‑frixa

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ fin‑naħa ta' fuq ta' żaqqek, inkluż uġigħ f’żaqqek li jmur għall‑agħar meta tiekol u jista’ jinfirex għad‑dahar, telf ta’ piż tal‑ġisem jew dardir,

* **żieda fil‑livell ta’ enzimi tal‑fwied fid‑demm (aspartataminotransferażi, alanina aminotransferażi) fit‑testijiet** tista’ tindika ħsara fiċ‑ċelluli tal‑fwied. Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ fin‑naħa tal‑lemin fiż‑żona tal‑istonku tiegħek, tisfar il‑ġilda tiegħek jew l‑abjad t’għajnejk, jew awrina skura.
* **zieda fil‑livell ta' zokkor**

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

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

* **infjammazzjoni tal‑pulmun**

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

* **rata ta’ taħbit tal‑qalb bil‑mod**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ jew skonfort fis‑sider, bidliet fir‑rata tat‑taħbit tal‑qalb, sturdament, mejt jew ħass ħażin.

* **sensittività għad‑dawl tax‑xemx**

Għid lit‑tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi reazzjoni tal‑ġilda.

Ara s‑sezzjoni 2, “Twissijiet u prekawzjonijiet”.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuna):

* infjammazzjoni tal‑frixa li tista’ tikkawża uġigħ fl‑istonku sever u persistenti, bi jew mingħajr dardir u rimettar (pankreatite)

**Effetti sekondarji oħra possibbli:**

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

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

* infezzjoni fil‑pulmun (pnewmonja)
* sintomi bħal meta jkollok riħ (infezzjoni fin‑naħa ta’ fuq tas‑sistema respiratorja)
* tnaqqis fin‑numru ta' ċelluli tad‑demm ħomor (anemija), f’testijiet tad-demm
* tnaqqis fin‑numru ta' ċelluli bojod tad‑demm, imsejħa newtrofili u limfoċiti, fit‑testijiet tad‑demm
* żieda fil‑ħin għall‑formazzjoni ta’ emboli fid‑demm li jintwerew bit‑testijiet tal‑ħin tat‑tromboplastina parzjali attivata
* it-testijiet tad-demm jistgħu juru żieda fil-livell tad-demm ta’;

- insulina

- calcium

* it-testijiet tad-demm jistgħu juru tnaqqis fil-livell tad-demm ta’;

- fosforu

- magnesium

- sodium

- potassium

* nuqqas ta' aptit
* uġigħ ta’ ras
* sintomi bħal sensazzjoni ta’ tmewwit, tnemnim jew tniggiż, dgħufija jew uġigħ fl‑idejn jew is‑saqajn (newropatija periferali).
* sturdament
* sogħla
* qtugħ ta’ nifs
* dijarea
* dardir
* rimettar
* uġigħ addominali (uġigħ ta’ żaqq)
* stitikezza
* infjammazzjoni tal‑ħalq jew tax‑xufftejn (stomatite)
* żieda fil‑livell ta’ fosfatażi alkalina tal‑enzimi fit-testijiet tad-demm ‑ tista’ tindika funzjonament ħażin tal‑organi jew korriment
* raxx
* ħakk tal‑ġilda
* uġigħ tal‑ġogi u tal‑muskoli (inklużi spażmi fil‑muskoli)
* żieda fil‑livell ta’ krejatinina fit-testijiet tad-demm ‑ tista’ tindika funzjoni mnaqqsa tal‑kliewi.
* għeja
* nefħa fit‑tessuti ikkawżata minn fluwidu żejjed
* deni

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

* għadd baxx ta’ plejtlits fit‑testijiet tad‑demm li jista’ jżid ir‑ riskju ta’ emorraġija u tbenġil
* diffikultà biex torqod (insomnja)
* indeboliment fil‑memorja
* tibdil fis‑sens tat‑togħma
* attività elettrika mhux normali tal‑qalb (intervall tal‑QT fuq l‑elettrokardjogramm imtawwal)
* rata tal‑qalb mgħaġġla (takikardija)
* palpitazzjonijiet
* ħalq xott
* indiġestjoni
* gass
* żieda fil‑livell ta’ lattatdeidroġenażi fit-testijiet tad-demm ‑ tista’ tindika l‑qerda tat‑tessut
* żieda fil‑livell ta’ bilirubina fit-testijiet tad-demm
* ġilda xotta
* uġigħ muskolu‑skeletriku fis‑sider
* uġigħ fid‑dirgħajn jew fir‑riġlejn
* uġigħ fil‑muskoli u ebusija fil‑ġogi
* uġigħ u skonfort fis‑sider
* uġigħ
* żieda fil‑livell ta’ kolesterol fit-testijiet tad-demm
* telf ta' piż

**Rappurtar tal‑effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il‑fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas‑sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’ [Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l‑effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is‑sigurtà ta’ din il‑mediċina.

**5. Kif taħżen Alunbrig**

Żomm din il‑mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit‑tfal.

Tużax din il‑mediċina wara d‑data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it‑tikketta tal‑flixkun jew tal‑folja u tal‑kartuna wara EXP. Id‑data ta’ meta tiskadi tirreferi għall‑aħħar ġurnata ta’ dak ix‑xahar.

Din il‑mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal‑ilma tad‑dranaġġ jew mal‑iskart domestiku. Staqsi lill‑ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il‑miżuri jgħinu għall‑protezzjoni tal­ambjent.

**6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Alunbrig**

* Is‑sustanza attiva hi brigatinib.

Kull pillola miksija b’rita ta’ 30 mg fiha 30 mg brigatinib.

Kull pillola miksija b’rita ta’ 90 mg fiha 90 mg brigatinib.

Kull pillola miksija b’rita ta’ 180 mg fiha 180 mg brigatinib.

* L‑eċċipjenti l‑oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (tip A), silica colloidal hydrophobic, magnesium stearate, talc, macrogol, polyvinyl alcohol, u titanium dioxide (ara wkoll sezzjoni 2 ‘Alunbrig fih il-lactose’ u ‘Alunbrig fih is-sodium’).

**Kif jidher Alunbrig u l‑kontenut tal‑pakkett**

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

Alunbrig 30 mg:

* Kull pillola ta’ 30 mg fiha 30 mg brigatinib.
* Il‑pilloli miksija b’rita għandhom dijametru ta’ madwar 7 mm, huma mnaqqxa b’“U3” fuq naħa waħda, u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

Alunbrig 90 mg:

* Kull pillola ta’ 90 mg fiha 90 mg brigatinib.
* Il‑pilloli miksija b’rita għandhom tul ta’ madwar 15 mm, huma mnaqqxa b’“U7” fuq naħa waħda, u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

Alunbrig 180 mg:

* Kull pillola ta’ 180 mg fiha 180 mg brigatinib.
* Il‑pilloli miksija b’rita għandhom tul ta’ madwar 19 mm, huma mnaqqxa b’“U13” fuq naħa waħda, u xejn fuq in‑naħa l‑oħra.

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

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

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

* Alunbrig 30 mg: 60 jew 120 pillola miksija b’rita
* Alunbrig 90 mg: 7 jew 30 pillola miksija b’rita
* Alunbrig 180 mg: 30 pillola miksija b’rita

Żomm il‑kontenitur żgħir tad‑dessikant fil‑flixkun.

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

* Alunbrig 90 mg pilloli miksija b’rita

1 strixxa ta’ fojl tal‑plastik (folja), li fiha 7 pilloli miksija b’rita

* Alunbrig 180 mg pilloli miksija b’rita

3 strixxi ta’ fojl tal‑plastik (folji), li fihom 21 pillola miksija b’rita

Jista’ jkun li mhux il‑pakketti tad‑daqsijiet kollha jkunu fis‑suq.

**Detentur tal‑Awtorizzazzjoni għat‑Tqegħid fis‑Suq**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Id‑Danimarka

**Manifattur**

Takeda Austria GmbH

St. Peter‑Strasse 25

4020 Linz

L‑Awstrija

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
A98 CD36
L‑Irlanda

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**Takeda, UABTel: +370 521 09 070medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**Такеда България ЕООДТел.: +359 2 958 27 36medinfoEMEA@takeda.com  | **Luxembourg/Luxemburg**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11medinfoEMEA@takeda.com  |
| **Česká republika**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.Tel: +420 234 722 722medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**Takeda Pharma Kft.Tel.: +36 1 270 7030medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**Takeda Pharma A/STlf: +45 46 77 10 10medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**Drugsales Ltd Tel: +356 21419070 safety@drugsalesltd.com |
| **Deutschland**Takeda GmbHTel: +49 (0)800 825 3325medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**Takeda Nederland B.V.Tel: +31 20 203 5492medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**Takeda Pharma ASTel: +372 6177 669medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**Takeda ASTlf: +47 800 800 30medinfoEMEA@takeda.com  |
| **Ελλάδα**Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Tηλ: +30 210 6387800medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**Takeda Farmacéutica España, S.A.Tel: +34 917 90 42 22medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**Takeda Pharma Sp. z o.o.Tel.: +48223062447medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**Takeda France SASTél: + 33 1 40 67 33 00medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.Tel: + 351 21 120 1457medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.Tel: +385 1 377 88 96medinfoEMEA@takeda.com | **România**Takeda Pharmaceuticals SRLTel: +40 21 335 03 91medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ireland**Takeda Products Ireland LtdTel: 1800 937 970medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenija**Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.Tel: + 386 (0) 59 082 480medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.Tel: +421 (2) 20 602 600medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**Takeda Italia S.p.A.Tel: +39 06 502601medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**Takeda OyPuh/Tel: 0800 774 051medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**A.POTAMITIS MEDICARE LTDΤηλ: +357 22583333a.potamitismedicare@cytanet.com.cy | **Sverige**Takeda Pharma ABTel: 020 795 079medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**Takeda Latvia SIATel: +371 67840082medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Takeda UK LtdTel: +44 (0) 3333 000 181medinfoEMEA@takeda.com |

**Dan il‑fuljett kien rivedut l‑aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il‑mediċina tinsab fuq is‑sit elettroniku tal‑Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).