

**ANNEX 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. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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

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

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Alunbrig huwa indikat bħala monoterapija għat-ttrattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat 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 avanzat 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. Analizi vverifikata 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 uttilizzata.

#### 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' jtkompla bi 90 mg darba kuljum għal 7 ijiem qabel ma jiżdied għad-doża ttollerata ta' qabel.

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

It-trattament għandu jtkompla sakemm ikun osservat benefiċċju kliniku.

#### Aġġustamenti fid-doża

L-interruzzjoni tad-doża u/jew it-tnaqqis tad-doża jstgħu 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**

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Severità*</b>	<b>Modifikazzjoni fid-doża</b>
Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, <i>interstitial lung disease</i> )/pulmonite	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk isseħh avveniment matul l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fl-istess livell tad-doża u mhux jizdied għal doża ta '180 mg darba kuljum.</li> <li>Jekk ILD/pulmonite isseħh 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.</li> <li>Jekk ILD/pulmonite terġa 'titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk isseħh ILD/pulmonite wara l-ewwel 7 ijiem tat-trattament, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss kif inhu deskritt f'Tabella 1 u mhux jizdied għal doża ta '180 mg darba kuljum.</li> <li>Jekk ILD/pulmonite isseħh 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.</li> <li>Jekk ILD/pulmonite terġa 'titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
	Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
Pressjoni għolja	Pressjoni għolja ta ' Grad 3 (SBP ≥ 160 mmHg jew DBP ≥ 100 mmHg, intervent mediku indikat, aktar minn prodott mediċinali wiehed kontra l-pressjoni, jew aktar terapija intensiva milli użata qabel indikata )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP &lt; 140 mmHg u DBP &lt; 90 mmHg), imbagħad jitkompla fl-istess doża.</li> <li>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.</li> </ul>
	Pressjoni għolja ta ' Grad 4 (konsegwenzi li jpoġġu l-ħajja fil-periklu, intervent urġenti indikat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra sa Grad ≤ 1 (SBP &lt; 140 mmHg u DBP &lt; 90 mmHg), imbagħad jitkompla fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.</li> <li>Jekk pressjoni għolja ta 'Grad 4 terġa 'titfaċċa, Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Bradikardija (rata ta' taħbit tal-qalb anqas minn 60 bpm)	Bradikardija sintomatika	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' &gt;60 bpm jew oghla.</li> <li>Jekk prodott mediċinali li jintuża fl-istess ħin u magħruf li jikkawża bradikardija ikun identifikat u mwaqqaf, jew id-doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompli fl-istess doża mal-irkupru għal bradikardija sintomatika jew għal rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' &gt;60 bpm jew oghla.</li> <li>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 jitkompli 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' &gt;60 bpm jew oghla.</li> </ul>
	Bradikardija b'konsegwenzi li jpoġġu l-hajja fil-periklu, intervent urgenti indikat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk prodott mediċinali li jintuża fl-istess ħin li jikkontribwixxi ikun identifikat u mwaqqaf, jew id-doża tiegħu aġġustata, Alunbrig għandu jitkompli 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' &gt;60 bpm jew oghla, b'monitoraġġ frekwenti kif klinikament indikat.</li> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem jekk ma jkun identifikat l-ebda prodott mediċinali li jintuża fl-istess ħin u li jikkontribwixxi.</li> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem f'każ ta' rikorrenza.</li> </ul>
Elevazzjoni ta' CPK:	Elevazzjoni ta' grad 3 jew 4 ta' CPK ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ ) b'ugħiħ jew dgħufija fil-muskoli ta' Grad $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal elevazzjoni ta' Grad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>) ta' CPK jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fl-istess doża.</li> <li>Jekk terġa' sseħħ elevazzjoni ta' Grad 3 jew 4 ta' CPK b'ugħiħ jew dgħufija fil-muskoli ta' Grad <math>\geq 2</math>, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal elevazzjoni ta' Grad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>) ta' CPK jew għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> </ul>

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Elevazzjoni ta ' lipaži jew amilaži	Elevazzjoni ta 'grad 3 ta 'lipaži jew amilaži ( $> 2.0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal <math>\text{Grad} \leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) jew għal-linja baži, imbagħad jitkompli fl-istess doża.</li> <li>Jekk terġa 'sseħħ elevazzjoni ta 'Grad 3 ta ' lipaži jew amilaži, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal <math>\text{Grad} \leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) jew għal-linja baži, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> </ul>
	Elevazzjoni ta 'grad 4 ta 'lipaži jew amilaži ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal <math>\text{Grad} \leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>), imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> </ul>
Tossicità tal-fwied	Elevazzjoni ta 'grad $\geq 3$ ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ ) ta ' alanina aminotransferazi (ALT, <i>alanine aminotransferase</i> ) jew aspartataminotransferazi (AST, <i>aspartate aminotransferase</i> ) bil-bilirubina $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja baži jew anqas minn jew ugwali għal <math>3 \times \text{ULN}</math>, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> </ul>
	Elevazzjoni ta 'grad $\geq 2$ ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) ta 'ALT jew AST b'elevazzjoni ta 'bilirubina totali fl-istess hin ta ' $> 2 \times \text{ULN}$ fin-nuqqas ta 'kolestasi jew emolisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
Iperglicemija	Għal Grad 3 (aktar minn 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L) jew akbar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk ma jistax jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija b'immanigġjar mediku ottimali, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm jintlaħaq kontroll tal-iperglicemija xieraq. Mal-irkupru, Alunbrig jista 'jitkompli fid-doża aktar baxxa li jmiss skont Tabella 1 jew imwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
Disturbi tal-vista	Grad 2 jew 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad 1 jew għal-linja baži, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>

Reazzjoni avversa	Severità*	Modifikazzjoni fid-doża
Reazzjonijiet avversi oħra	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fl-istess livell tad-doża.</li> <li>Jekk terġa 'titfaċċa pressjoni għolja ta 'Grad 3, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1.</li> <li>Jekk jerga 'jitfaċċa avveniment ta 'Grad 4, Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal-linja bażi, imbagħad jitkompli fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss skont Tabella 1 jew jitwaqqaf għal dejjem.</li> </ul>
Bpm = taħbit tal-qalb kull minuta; CPK = Fosfokinażi tal-Kreatina; DBP = pressjoni dijasistolika tad-demmm; SBP = pressjoni sistolika tad-demmm; 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 għal 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 C) (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)  $\geq 30$  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 jindikawILD/pnewmonite (eż., dispnea, soġhla, eċċ.), b'mod partikolari fl-ewwel ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta 'kif għandu jingħata

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

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

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Reazzjonijiet avversi pulmonari

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

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi pulmonari kienu osservati fi żmien l-ewwel 7 ijiem tat-trattament. Ir-reazzjonijiet avversi pulmonari ta 'Grad 1-2 kienu mfejqa bl-interruzzjoni tat-trattament jew modifikazzjoni fid-doża. Età akbar u intervall iqsar (anqas minn 7 ijiem) bejn l-aħħar doża ta 'crizotinib u l-ewwel doża ta 'Alunbrig kienu indipendentement assoċjati ma '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-medicina 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 pnemonja infettiva). Id-doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

#### Pressjoni għolja

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

Il-pressjoni tad-demem għandha tkun immonitorjata regolarment matul it-trattament b'Alunbrig. Il-pressjoni għolja għandha tiġi ttrattata skont il-linja gwida standard għall-kontroll tal-pressjoni tad-demem. 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 ( $\geq$  Grad 3), Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pressjoni għolja tirkupra għal Grad 1 jew għal-linja bażi. Id-doża għandha tkun immodifikata kif xieraq (ara sezzjoni 4.2).

#### Bradikardija

Il-bradikardija seħħet f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig (ara sezzjoni 4.8). Għandha tkun eżerċitata l-kawtela meta jingħata Alunbrig flimkien ma 'aġenti oħra li huma magħrufa li jikkawżaw il-bradikardija. Ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demem 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 godda jew li jaggravaw, għandhom ikunu kkunsidrati evalwazzjoni oftalmoloġika u tnaqqis tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

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

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

### Elevazzjonijiet ta 'enzimi pankreatiċi

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

### Tossiċità tal-fwied

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

### Iperglicemija

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

### Interazzjonijiet bejn il-medicini

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

L-użu fl-istess hin ta 'Alunbrig ma 'indutturi qawwija u moderati ta CYP3A għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ma 'indutturi moderati ta' CYP3A ma jstax jigi evitat, id-doża ta' Alunbrig tista' tizdied 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 ittollerata 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 hwejjeg 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  $\geq$  30) biex jiproteġu kontra xi f'ruq potenzjali mix-xemx. Għal reazzjonijiet severi ta' sensittività għad-dawl ( $\geq$  Grad 3), Alunbrig għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjenti jerga' 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. Irgjel li jkollhom imsieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Alunbrig (ara sezzjoni 4.6).

#### Lactose

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

#### Sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Agenti li jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet 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' doži multipli ta' 200 mg ta' itraconazole li jingħataw darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A, b'doża waħda ta' 90 mg ta' brigatinib zied is- $C_{max}$  ta' brigatinib b'21%,  $AUC_{0-120}$  b'101% (darbtejn aktar), u  $AUC_{0-120}$  b'82% (< darbtejn aktar), b'mod relattiv għal doża ta' 90 mg ta' brigatinib li tingħata waħedha. L-użu fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A b'Alunbrig, inkluż iżda mhux limitati għal ċertu medicini antivirali (eż., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibijotiċi makrolidi (eż., clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), agenti antifungali (eż., (e.g., ketoconazole, voriconazole), u nefazodone għandu jkunu evitat. Jekk l-użu fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A ma jstax 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-meraġ tal-grejpfrut jistgħu wkoll iżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib u għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.2).

#### Inibituri ta' CYP2C8

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

#### Pgp u inibituri ta' BCRP

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

#### Aġenti li jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' brigatinib

##### Indutturi ta' CYP3A

F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 600 mg ta' rifampicinli jingħataw kuljum, induttur qawwi ta' CYP3A, b'doża waħda ta' 180 mg ta' brigatinib naqqas is- $C_{max}$  ta' brigatinib b'60%,  $AUC_{0-120}$  b'80% (5 darbiet aktar), u  $AUC_{0-120}$  b'80% (5 darbiet aktar), b'mod relattiv għal doża ta' 180 mg ta' brigatinib li tingħata waħedha. L-użu fl-istess 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 ittolerata qabel ma nbeda l-induttur moderat ta' CYP3A.

#### Aġenti li jista' jkollhom il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom mibdula minn brigatinib

##### Substrati ta' CYP3A

Studji *in vitro* f'epatociti wrew li brigatinib hu induttur ta' CYP3A4. F'pazjenti li għandhom kanċer, l-ġhoti ta' diversi doži ta' 180 mg ta' Alunbrig kuljum flimkien ma' doża orali waħda ta' 3 mg ta' midazolam, substrat sensitiv ta' CYP3A, naqqas is- $C_{max}$  ta' midazolam b'16%, l- $AUC_{0-120}$  b'26%, u l- $AUC_{0-120}$  bi 30%, b'mod relattiv għal doża orali ta' 3 mg ta' midazolam mogħtija waħedha. Brigatinib jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien u li jkunu fil-biċċa l-kbira tagħhom metabolizzati minn CYP3A. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' Alunbrig ma' substrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, fentanyl, quinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) għandu jkun evitat għax tista' tonqos l-effettività tagħhom.

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

### Substrati tat-trasportaturi

L-ghoti 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-multimedicina u estruzjoni ta' tossina 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion protein 1*), u 2K (MATE2K) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta Alunbrig jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn it-trasportaturi b'indici terapewtiku dejjaq (eż., digoxin, dabigatran, methotrexate).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

Nisa li jkollhom età li fiha mara jista' jkollha t-tfal li jkunu ttrattati b' Alunbrig għandhom jingħataw parir biex ma jinqabdux tqal u l-irġiel ittrattati b' Alunbrig għandhom jingħataw parir biex ma jnislux 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'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' Alunbrig f-innisa tqal. Alunbrig m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk Alunbrig jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila meta tkun qed tieħu dan il-prodott medikinali, il-pazjenta għandha tkun mgħarrfa dwar il-periklu potenzjali lill-fetu.

### Treddigh

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-treddigh 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-tossicità b'doża ripetuta f'animali rġiel, Alunbrig jista' jikkawża fertilità mnaqsa fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-fertilità fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Alunbrig għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għandha tkun eżerċitata l-kawtela meta wieħed issuq jew ihaddem 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 ( $\geq 25\%$ ) irrappurtati f'pazjenti ttrattati b' Alunbrig fil-kors ta' dożaġġ rakkomandat kienu żieda fl-AST, żieda fis-CPK, iperglicemija, 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' limfociti, sogħla, żieda fil-fosfatazi alkalina, raxx, żieda fl-APTT,

mijaġġija, uġiġħ ta' ras, pressjoni għolja, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-dem, qtuġħ ta' nifs, u rimettar.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni u serji ( $\geq 2\%$ ) irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Alunbrig fil-kors tad-dożaġġ rakkomandat apparti avvenimenti marbuta mal-progressjoni tan-neoplażma kienu pnwmonja, 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 ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1000$  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-grad i kollha	Reazzjonijiet avversi Grad 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Pnwmonja <sup>a,b</sup> Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	
	Komuni		Pnwmonja <sup>a</sup>
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti Żieda fl-APTT Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-dem bojod Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili	Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti
	Komuni	Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits	Żieda fl-APTT Anemija
	Mhux komuni		Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Kategorija tal-frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi<sup>†</sup> il-grad i kollha</b>	<b>Reazzjonijiet avversi Grad 3-4</b>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Iperglicemija Livelli għoljin ta' insulina fid-demm <sup>c</sup> Ipofofatemija Ipomanjesimja Iperkalċemija Iponatremija Ipokalimja Tnaqqis fl-aptit	
	Komuni		Ipofofatemija, Iperglicemija, Iponatremija, Ipokalemija Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Nuqqas ta' rqaq	
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras <sup>d</sup> Newropatija periferali <sup>e</sup> Sturdament	
	Komuni	Indeboliment fil-memorja Disturbi fit-togħma	Ugħigh ta' ras <sup>d</sup> Newropatija periferali <sup>e</sup>
	Mhux komuni		Sturdament
Disturbi fl-għajnejn	Komuni hafna	Disturbi tal-Vista <sup>f</sup>	
	Komuni		Disturbi tal-Vista <sup>f</sup>
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bradikardija <sup>g</sup> Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramm Takikardija <sup>h</sup> Palpitazzjonijiet	Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramm
	Mhux komuni		Bradikardija <sup>g</sup>
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni għolja <sup>i</sup>	Pressjoni għolja <sup>i</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Sogħla Dispneja <sup>j</sup>	
	Komuni	Pnewmonite <sup>k</sup>	Pnewmonite <sup>k</sup> Dispneja <sup>j</sup>

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Kategorija tal-frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi<sup>†</sup> il-grad i kollha</b>	<b>Reazzjonijiet avversi Grad 3-4</b>
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Żieda fil-lipaži Dijarea Żieda fl-amilaži Dardir Rimettar Ugigh addominali <sup>l</sup> Stitikezza Stomatite <sup>m</sup>	Żieda fil-lipaži
	Komuni	Halq xott Dispepsija Gass	Żieda fl-amilaži Dardir Ugigh addominali <sup>l</sup> Dijarea
	Mhux komuni	Pankreatite	Rimettar Stomatite <sup>m</sup> Dispepsija Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Żieda fl-AST Żieda fl-ALT Żieda fil-livell ta' fosfataži alkalina	
	Komuni	Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm Iperbilirubinemija	Żieda fl-ALT Żieda fl-AST Żieda fil-livell ta' fosfataži alkalina
	Mhux komuni		Iperbilirubinemija
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Komuni hafna	Raxx <sup>n</sup> Hakk <sup>o</sup>	
	Komuni	Ġilda xotta Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl <sup>p</sup>	Raxx <sup>n</sup> Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl <sup>p</sup>
	Mhux komuni		Ġilda xotta Hakk <sup>o</sup>
Disturbi muskolu-skelettrali u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Żieda fil-CPK tad-demm Mijaġġija <sup>q</sup> Artralġija	Żieda fil-CPK tad-demm
	Komuni	Ugigh muskolu-skelettriku fis-sider Ugigh fl-estremittajiet Ebusija muskolu-skelettrali	
	Mhux komuni		Ugigh fl-estremittajiet Ugigh muskolu-skelettriku fis-sider Mijaġġija <sup>q</sup>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni hafna	Żieda fil-kreatinina tad-demm	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi <sup>†</sup> il-grad i kollha	Reazzjonijiet avversi Grad 3-4
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Gheja <sup>f</sup> Edima <sup>s</sup> Deni	
	Komuni	Ugigh mhux kardijaku fis-sider Skonfort fis-sider Ugigh	Gheja <sup>f</sup>
	Mhux komuni		Deni Edima <sup>s</sup> Ugigh mhux kardijaku fis-sider
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-kolesterol fid-demmi <sup>t</sup> Tnaqqis fil-piż	
	Mhux komuni		Tnaqqis fil-piż

<sup>†</sup> 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.

<sup>a</sup> Jinkludu pnemonja atipika, pnemonja, pnemonja ta' aspirazzjoni, pnemonja kkawżata minn kriptokokki, infezzjoni fil-parti t' isfel tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni virali fil-parti t' isfel tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni fil-pulmun

<sup>b</sup> Tinkludu każijiet ta' Grad 5

<sup>c</sup> Il-grad mhux applikabbli

<sup>d</sup> Jinkludu ugigh ta' ras, ugigh ta' ras minhabba s-sinus, skonfort fir-ras, emigranja, ugigh ta' ras minhabba t-tensjoni

<sup>e</sup> Jinkludu parestesija, newropatija periferali tas-sensi, disestesija, iperestesija, ipoestesija, nevralgija, newropatija periferali, newrotossicità, newropatija tal-moviment periferali, polinewropatija, sensazzjoni ta' hruq, nevralgija wara marda tal-erpete

<sup>f</sup> Jinkludu tibdil fil-perċezzjoni tal-profondità tal-vista, katarretti, nuqqas ta' għarfien tal-kuluri akkwizit, diplopja, glawkoma, zieda fil-pressjoni ġol-ghajnejn, edema makulari, biża' mid-dawl (fotofobia), fotopsija, edema tar-retina, vista mċajpra, tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista, difett fil-kamp viżiv, indeboliment tal-vista, qluġ tal-vitreous, floaters vitreuzi, amaurosis fugax

<sup>g</sup> Tinkludi bradikardija, bradikardija tas-sinus

<sup>h</sup> Jinkludi takikardija tas-sinus, takikardija, takikardija atrijsjali, zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb

<sup>i</sup> Tinkludi zieda fil-pressjoni tad-demmi, pressjoni dijastolika għolja, pressjoni għolja, pressjoni sistolika għolja

<sup>j</sup> Jinkludu dispnea, dispnea minhabba l-istrapazz

<sup>k</sup> Jinkludu mard interstizjali tal-pulmun, pulmonite

<sup>l</sup> Jinkludu skonfort addominali, nefha addominali, ugigh addominali, ugigh fil-parti addominali t' isfel, ugigh fil-parti addominali ta' fuq, skonfort epigastriku.

<sup>m</sup> Jinkludu stomatite aftuża, stomatite, ulċera aftuża, ulċerazzjoni tal-halq, infafet fil-muċuża orali

<sup>n</sup> Jinkludu dermatite qisha akne, eritema, raxx bil-qxur, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritik, raxx bil-ponot, dermatite, dermatite allergika, dermatite tal-kuntatt, eritema ġeneralizzata, raxx follikulari, urtikarja, reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, reazzjoni avversa tossika fil-ġilda

<sup>o</sup> Jinkludi hakk, hakk allergiku, hakk ġeneralizzat, hakk fil-ġenitali, hakk fil-vulva u l-vagina

<sup>p</sup> Jinkludi reazzjoni ta' sensitività għad-dawl, eruzzjoni ta' dawl polimorfiku, dermatite solari

<sup>q</sup> Jinkludu wġigh muskolu-skelettrali, trassis fil-muskoli, mijalgija, spażmi tal-muskoli, kontrazzjonijiet tal-muskoli, skonfort muskolu-skelettrali

<sup>r</sup> Jinkludu astenja, gheja

<sup>s</sup> Jinkludu edema ta' teqbet l-ghajn, edema tal-wiċċ, edema periferali, edema periorbitali, nefha fil-wiċċ, edema ġeneralizzata, nefha periferali, anġioedema, nefha tax-xufftejn, nefha madwar l-ghajn, nefha tal-ġilda, nefha ta' teqbet il-ghajn

<sup>t</sup> Jinkludi zieda fil-kolesterol fid-demmi, 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, pnemonja, 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 wiehed kellu pnemonja 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 giet imnaqqsqa. Reazzjonijiet avversi pulmonari bikrin seħħew ukoll fi studju dwar l-eskalazzjoni tad-doża fuq pazjenti (N = 137) (Studju 101) inkluż tliet każijiet fatali (ipossija, sindrome ta' problemi akuti respiratorji u pnemonja). Barra minn hekk, 2.3% tal-pazjenti fl-ALTA kellhom pulmonite aktar tard fit-trattament, b'żewġ pazjenti jkollhom pulmonite ta 'Grad 3 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Anzjani

Reazzjoni avversa pulmonari bikrija giet irrappurtata f'10.1% tal-pazjenti li kellhom  $\geq 65$  sena meta mqabbla ma '3.1% tal-pazjenti li kellhom  $< 65$  sena.

### Pressjoni għolja

Il-pessjoni 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-tnaqqs tad-doża għall-pessjoni għolja seħħ f'1.5% fuq il-kors ta '180 mg. Il-pessjoni sistolika u diastolika 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-tnaqqs 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-tnaqqs 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 lipaži kienu rrapportati 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-lipaži kienu ta' 7.7% u 15%, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' elevazzjonijiet fil-livelli ta' amilażi u lipaži kien ta' 16-il jum u 29 jum, rispettivament.

It-tnaqqis tad-doża għall-elevazzjoni fil-livelli ta' lipaži 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 rrapportati 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).

### Iperglicemija

Wieħed u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom iperglicemija. Iperglicemija Grad 3 seħħet f'6.6% tal-pazjenti.

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

### Sensittività għad-dawl u fotodermatosi

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'Alunbrig. F'każ ta' doża eċċessiva, 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.

## Elettrofizioloġija kardijaka

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

## 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 ntagħzlu b'mod każwali (1:1), b'275 pazjent adult b'NSCLC pożittiv għal ALK avvanzat li qatt ma kienu riċevew terapija mmirata lejn ALK qabel. Il-kriterji ta' eliġibbiltà kienu jippermettu r-registrazzjoni ta' pazjenti b'arrangament 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 wiehed 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-leptomeningi, kienu eliġibbli. Pazjenti bi storja medika ta' mard tal-interstizju tal-pulmun, pulmonite marbuta mal-medicina, jew pulmonite marbuta mar-radjazzjoni kienu esklużi.

Il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Alunbrig 180 mg darba kuljum b'7 jjiem fil-bidu b'doża ta' 90 mg darba kuljum (N = 137) jew crizotinib 250 mg darbtejn kuljum mill-halq (N = 138). Il-każwalizzazzjoni kienet stratifikata skont il-metastasi fil-mohħ (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 ntagħzlu 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 ntagħzlu 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' Analizi Independenti 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-hin 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 eż 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% radjoterapija preċedenti fil-moħħ, u 27% kimoterapija preċedenti. Is-siti ta' metastasi ekstratoraciċi 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 tingabar 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 pprezentati hawn taħt.

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

<b>Parametri tal-effikaċja</b>	<b>Alunbrig N = 137</b>	<b>Crizotinib N = 138</b>
<b>Tul medjan ta' segwitu (xhur)<sup>a</sup></b>	40.4 (medda: 0.0–52.4)	15.2 (medda: 0.1–51.7)
<b>Parametri tal-effikaċja primarji</b>		
<b>PFS (BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti b'każijiet, n (%)	73 (53.3%)	93 (67.4%)
Marda progressiva, n (%)	66 (48.2%) <sup>b</sup>	88 (63.8%) <sup>c</sup>
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-rank <sup>d</sup>	< 0.0001	
<b>Parametri tal-effikaċja sekondarji</b>		
<b>Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat (BIRC)</b>		
Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta' 95%)	102 (74.5%) (66.3, 81.5)	86 (62.3%) (53.7, 70.4)
Valur p <sup>d,e</sup>	0.0330	
Rispons komplut, %	24.1%	13.0%
Rispons parzjali, %	50.4%	49.3%
<b>Tul tar-rispons ikkonfermat (BIRC)</b>		
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	33.2 (22.1, NE)	13.8 (10.4, 22.1)
<b>Sopravivenza totali<sup>f</sup></b>		
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-rank <sup>d</sup>	0.3311	
Sopravivenza globali wara 36 xahar	70.7%	67.5%

BIRC = Kumitat ta' Analizi Indipendenti Blinded; NE = Ma Jistax Jiġi Stmat; CI = Intervall ta' Kunfidenza

Ir-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.

<sup>a</sup> tul ta' segwitu għall-istudju kollu

<sup>b</sup> jinkludu 3 pazjenti b'radjoterapija fil-moħħ biex tnaqqas l-uġiġh

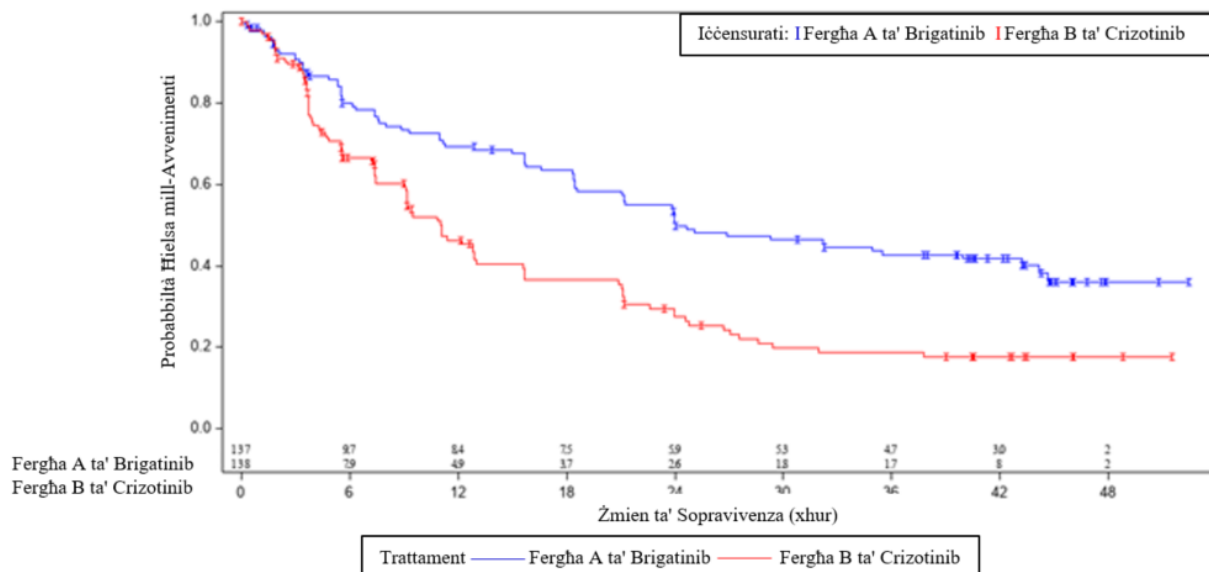
<sup>c</sup> jinkludu 9 pazjenti b'radjoterapija fil-moħħ biex tnaqqas l-uġiġh

<sup>d</sup> 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, rispettivament

<sup>e</sup> Minn test Cochran Mantel-Haenszel

<sup>f</sup> 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 minghajr 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'  $\geq 10$  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-mohh li tista' titkejjel fil-linja bażi	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Rata ta' rispons ogġettiv fil-kranju kkonfermat</b>		
Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta' 95%)	14 (77.8%) (52.4, 93.6)	6 (26.1%) (10.2, 48.4)
Valur p <sup>a,b</sup>	0.0014	
Rispons komplut %	27.8%	0.0%
Rispons parzjali %	50.0%	26.1%
<b>Tul tar-rispons fil-kranju kkonfermat<sup>c</sup></b>		
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	27.9 (5.7, NE)	9.2 (3.9, NE)
	Pazjenti bi kwalunkwe metastasi tal-mohh fil-linja bażi	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Rata ta' rispons ogġettiv fil-kranju kkonfermat</b>		
Persuni li Rrispondew, n (%) (CI ta' 95%)	31 (66.0%) (50.7, 79.1)	7 (14.3%) (5.9, 27.2)
Valur p <sup>a,b</sup>	< 0.0001	
Rispons komplut (%)	44.7%	2.0%
Rispons parzjali (%)	21.3%	12.2%
<b>Tul tar-rispons fil-kranju kkonfermat<sup>c</sup></b>		
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	27.1 (16.9, 42.8)	9.2 (3.9, NE)
<b>PFS fil-kranju<sup>d</sup></b>		
Numru ta' pazjenti b'każijiet, n (%)	27 (57.4%)	35 (71.4%)
Marda progressiva, n (%)	27 (57.4%) <sup>e</sup>	32 (65.3%) <sup>f</sup>
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-rank <sup>a</sup>	< 0.0001	

CI = Intervall ta' Kunfidenza; NE = Ma jistax jiġi stmat

Ir-riżultati f'din it-tabella huma bbażati fuq analiżi finali tal-effikaċja bl-aħhar data ta' kuntatt mal-aħhar pazjent tkun dik tad-29 ta' Jannar 2021.

<sup>a</sup> Stratifikat skont il-preżenza ta' kimoterapija preċedenti għal marda avvanzata lokalment jew metastatika għat-test log-rank u t-test Cochran Mantel-Haenszel, rispettivament

<sup>b</sup> Minn test Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> 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 ċensurar

<sup>d</sup> Imkejjel 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.

<sup>e</sup> jinkludu pazjent wiehed b'radjoterapija fil-mohh biex tnaqqas l-uġigh

<sup>f</sup> jinkludu 3 pazjenti b'radjoterapija fil-mohh biex tnaqqas l-uġigh

### ALTA

Is-sigurtà u effikaċja kienu evalwati fi prova fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali (1:1), openlabel, multicentrika (ALTA) fuq 222 pazjent adult b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku pożittiv għal ALK li kienu għamli progress bi crizotinib. Il-kriterji ta' eligibbiltà kienu jippermettu r-registrazzjoni 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 inkluzi, sakemm kienu stabbli newroloġikament u ma jkunux jeħtieġu zieda fid-doża ta' kortikosteroidi. Pazjenti bi storja medika ta' marda pulmonari interstizjali jew pulmonite marbuta mal-medicina 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 jiehdu 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 shiħ jew parzjali, kwalunkwe rispons ieħor/mhux magħruf).

Il-kejl magħguri tar-rizultati 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-rizultat addizzjonali kien jinkludi ORR ikkonfermat kif evalwat minn Kumitat ta' Revizjoni 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% adenokarcinoma, u 74% kimoterapija minn qabel. L-iktar siti komuni ta' metastasi ekstratoraciċi kienu jinkludu 69% moħħ (minn liema 62% kienu rċivew radjazzjoni minn qabel fuq il-moħħ), 39% għadam, u 26% fwied.

Ir-rizultati 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: Rizultati 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
<b>Rata ta' rispons oġġettiv</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Żmien għar-rispons</b>				
Medjan (xhur)	1.8	1.9	1.8	1.9
<b>Tul tar-Rispons</b>				
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)
<b>Sopravivenza hielsa mill-progressjoni</b>				
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)
<b>Sopravivenza totali</b>				
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

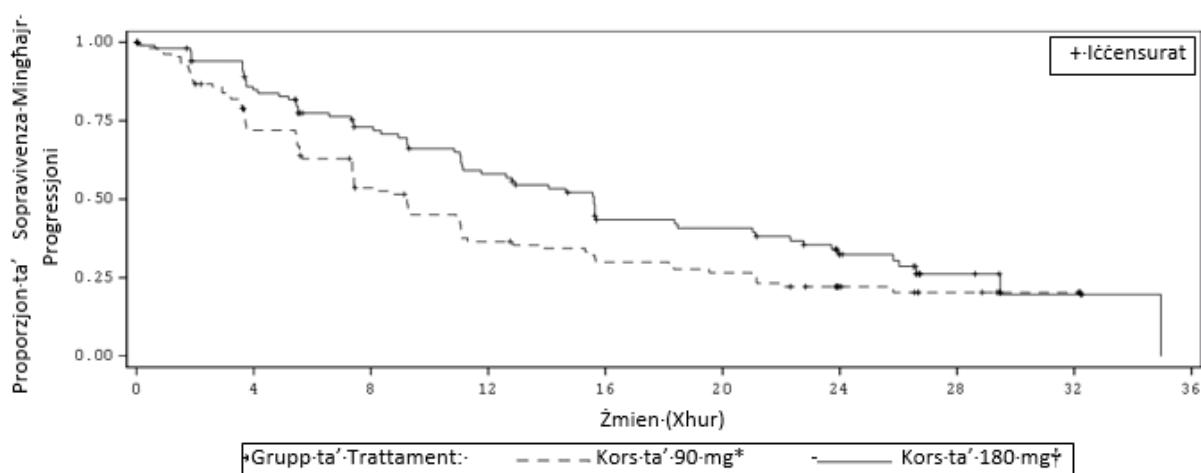
\*kors ta' 90 mg darba kuljum

†180 mg darba kuljum b' 7 ijiem jiehdu 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 minghajr progressjoni evalwata mill-investigatur: popolazzjoni ITT skont il-fergħa tat-trattament (ALTA)**



Taqsiriet: ITT = Intenzjoni li jkunu ttrattati

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

\*kors ta '90 mg darba kuljum

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

Evalwazzjonijiet minn IRC ta 'ORR intrakranjali u t-tul ta 'rispons intrakranjali f'pazjenti minn ALTA b'metastasi tal-moħħ li jistgħu jitkejlu ( $\geq 10$  mm fl-itwal dijametru) fil-linja baži huma miġbura fil-qosor f'Tabella 7.

**Tabella 7 Effikaċja intrakranjali f'pazjenti b'metastasi tal-moħħ li jistgħu jitkejlu fil-linja baži f'ALTA.**

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

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli

\*kors ta '90 mg darba kuljum

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

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

F'pazjenti bi kwalunkwe metastasi tal-moħħ fil-linja baži, 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 jiehdu kors ta '90 mg darba kuljum.

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-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati 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 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Fi Studju 101, wara l-ġhoti ta' doża waħda orali ta' brigatinib (30-240 mg) fil-pazjenti, il-medja tal-hin biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima ( $T_{max}$ ) kienet ta' 1-4-il siegħa wara d-doża. Wara doża waħda u fi stat fiss, l-esponiment sistemiku kien proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 60-240 mg darba kuljum. Kienet osservata akkumulazzjoni moderata b'dożaġġ ripetut (medja ġeometrika tal-proporzjon tal-akkumulazzjoni: 1.9 to 2.4). Il-medja ġeometrika ta'  $C_{max}$  fi stat fiss ta' brigatinib bid-doži ta' 90 mg u 180 mg darba kuljum kienet ta' 552 u 1452 ng/mL, rispettivament, u l-AUC<sub>0</sub> korrispondenti, kienet 8165 u 20276 h·ng/mL, rispettivament. Brigatinib huwa substrat tal-proteini trasportaturi Pgp u BCRP.

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

### Distribuzzjoni

Brigatinib kien marbut b'mod moderat (91%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u t-twaħħil ma kienx dipendenti fuq il-koncentrazzjoni. Il-proporzjon tal-koncentrazzjoni tad-demem għall-plażma hija 0.69. F'pazjenti li jingħataw brigatinib f'doża ta' 180 mg darba kuljum, il-medja ġeometrika tal-volum apparenti tad-distribuzzjoni ( $V_z/F$ ) ta' brigatinib fi stat fiss kienet ta' 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-ġhoti orali ta' doża waħda ta' 180 mg ta' [<sup>14</sup>C]brigatinib lil individwi b'saħħithom, Ndemethylation u l-konjugazzjoni taċ-ċisteina kienu ż-żewġ passagġi metabolici maġġuri għat-tneħħija. Fl-awrina u fl-ippurgar flimkien, 48%, 27% u 9.1% tad-doża radjuattiva tneħħew bhala brigatinib mhux mibdul, Ndesmethyl brigatinib (AP26123), u bhala 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-ippurġar. F'sitt individwi rġiel b'saħħithom li ngħataw doża orali waħda ta' 180 mg ta' [<sup>14</sup>C]brigatinib, 65% tad-doża mgħotija kienet irkuprata fl-ippurġar u 25% tad-doża mgħotija kienet irkuprata fl-awrina. Brigatinib mhux mibdul kien jirrappreżenta 41% u 86% tar-radjuattività totali fl-ippurġar u fl-awrina, rispettivament, bil-bqija jkunu metaboliti.

### Popolazzjonijiet speċifiċi

#### Indeboliment epatiku

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

#### Indeboliment renali

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

#### Razza u sess tal-persuna

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

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

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

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

Studji dwar sigurtà farmakoloġika bi brigatinib identifikaw potenzjal għal effetti pulmonari (rata respiratorja mibdula; 1-2-il darba aktar is-C<sub>max</sub> tal-bniedem), effetti kardjovaskulari (rata tat-taħbit tal-qalb u pressjoni tad-dem mibdula; 0.5 darbiet aktar is-C<sub>max</sub> tal-bniedem), u effetti fuq il-kliewi (funzjoni renali mnaqqsa; 1-2.5 drabi aktar is-C<sub>max</sub> 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 dożagg; madankollu, l-effetti fl-għajnejn u t-testikoli kienu eċċezzjonijiet notevoli minhabba n-nuqqas ta' rkupru.

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

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'brigatinib.

Brigatinib ma kienx mutageniku *in vitro* fil-mutazzjoni invertita batterjali (Ames) jew fl-assaġġi ta' aberazzjonijiet kromosomali f'sistemi ta' ċelluli mammiferi, iżda kemmxejn żied in-numru ta' mikronuklei f'test tal-mikronukleu fuq il-mudullun tal-far. Il-mekkanizmu ta' induzzjoni tal-mikronukleu kien segregazzjoni anormali tal-kromożomi (anewġeniċità) u mhux effett klastogeniku 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 hażin il-fertilità fl-irġiel. Tossicità testikulari kienet osservata fi studji b'doża ripetuta fuq l-annimali. Fil-firien, is-sejbiet kienu jinkludu piż aktar baxx tat-testikoli, vexxikuli seminali u glandola tal-prostata, u deġenerazzjoni tubulari testikulari; dawn l-effetti ma kinux riversibbli matul il-perjodu ta' rkupru. Fix-xadini, is-sejbiet kienu jinkludu daqs iżgħar tat-testikoli flimkien ma' evidenza mikroskopika ta' ipospermatogeneżi; 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  $\geq 0.2$  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 doži kuljum ta' brigatinib matul organogeneżi, anomaliji skeletriċi relatati mad-doża kienu osservati f'doži baxxi sa madwar 0.7 darbiet aktar l-esponiment tal-bniedem bl-AUC bid-doża darba kuljum ta' 180 mg. Is-sejbiet kienu jinkludu embrijoletalità, tkabbir imnaqqas tal-fetu, u varjazzjonijiet skeletriċi

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate (tip A)

Silica colloidal hydrophobic

Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Talc

Macrogol

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

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'halq wiesgħa tal-Polyethylene ta 'densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ ghotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'sigill 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

Fliexken tondi b'halq wiesgħa tal-Polyethylene ta 'densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ ghotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'sigill 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

Fliexken tondi b'halq wiesgħa tal-Polyethylene ta 'densità għolja (HDPE, *High density polyethylene*) b'żewġ ghotjien tal-polypropylene bil-kamini li ma jistgħux jinfethu mit-tfal mgħammra b'għeluq tat-tip foil b'sigill 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 jkun fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iżommu l-canister għad-dessikanti fil-fliexkun u ma 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka

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

### Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita

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

### Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita

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

### Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita

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

### Alunbrig pakkett tal-bidu tal-kura

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Novembru 2018  
Data tal-aħhar tiġdid:

## **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/>.

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

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

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-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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



- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

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

- **Kard ta' allert tal-pazjent**

**Il-kard ta' allert tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messagġi ewlenin li ġejjin:

- Messagġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, li jinkludu f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża Alunbrig
- Li t-ttrattament b'Alunbrig jista' jżid ir-riskju ta' bidu bikri ta' avvenimenti pulmonari (li jinkludu mard interstizjali tal-pulmun u pneumonite)
- Sinjali jew sintomi tat-thassib dwar is-sigurtà u meta wiehed għandu jfittex attenzjoni mingħand professjonist tal-kura tas-saħħa (health care professional, HCP)
- Dettalji tal-kuntatt tal-persuna li qed tagħti r-riċetta għal Alunbrig

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA 'TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

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

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta 'Barra:  
Alunbrig 30 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

Kartuna ta 'Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 30 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 30 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

**3. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



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

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

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

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta 'Barra:  
Alunbrig 90 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

Kartuna ta 'Barra  
PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

**3. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Hu pillola waħda biss kuljum

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Jum 1 sa Jum 7

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

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

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA - PAKKETT TAL-BIDU TAL-KURA – 90 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 90 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

**3. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Ħu pillola waħda biss kuljum.

Jum 8 sa Jum 28

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

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

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

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

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

**3. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita  
30 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

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

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**

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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

EU/1/18/1264/009      30 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta 'Barra:  
Alunbrig 180 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

Kartuna ta 'Barra  
PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg brigatinib.

**3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita  
28 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN**



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

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

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
id-Danimarka

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

EU/1/18/1264/010      28 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Alunbrig 180 mg pilloli miksija b'rita  
brigatinib

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

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

**3. DATA TA 'SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA 'TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Alunbrig u għalxiex jintuża

Alunbrig fih is-sustanza attiva brigatinib, tip ta' medicina kontra l-kanċer li tissejjaħ inibitur tal-kinase. Alunbrig jintuża biex jittratta adulti bi stadju avanzat 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 ta' ċelluli tal-kanċer. Alunbrig jimblokka l-azzjoni ta' din il-proteina anormali u b'hekk inaqqas ir-rata tat-tkabbir u l-firxa tal-kanċer.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Alunbrig

#### Tihux Alunbrig

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- **problemi fil-pulmun jew biex tiehu n-nifs**  
Problemi fil-pulmun, xi wħud severi, huma aktar frekwenti fl-ewwel 7 ijiem tat-trattament. Is-sintomi jistgħu jkunu simili għas-sintomi mill-kanċer tal-pulmun. Ghid lit-tabib tiegħek dwar

kwalunkwe sintomi godda jew li jaggravaw, inkluż skonfort biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, ugiġh fis-sider, sogħla u deni.

- **pressjoni tad-demem għolja**
- **rata ta' tahbit tal-qalb bil-mod (bradikardija)**
- **disturbi fil-vista** Informa lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe disturb fil-vista li jseħh matul it-trattament, bħal tara leħhiet ta' dawl, vista mčajpra jew thoss id-dawl iweggagħlek għajnejk.
- **problemi fil-muskoli**  
Irrapporta kwalunkwe wgiġh, sensitività jew debulizza fil-muskoli li ma jkunx hemm spjegazzjoni għalihom lit-tabib tiegħek.
- **problemi fil-frixa**  
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok ugiġh fin-naħa ta' fuq ta' żaqqek, inkluż ugiġh f'żaqqek li jmur għall-aġħar meta tiekol u li jista' jinfirex għad-dahar, telf ta' piż tal-gisem jew dardir.
- **problemi tal-fwied**  
Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok ugiġh fin-naħa tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek, tisfar il-gilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, jew awrina skura.
- **livell għoli ta' zokkor fid-demem**
- **sensittività għad-dawl tax-xemx**  
Illimita l-hin tiegħek fix-xemx waqt it-trattament u għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża tiegħek. Meta tkun fix-xemx, ilbes kappell u hwejjeġ protettivi, uża prodott għall-protezzjoni wiesgħa kontra x-xemx u prodott għax-xufftejn li jiproteġu 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 jiproteġu kontra xi ħruq potenzjali mix-xemx.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-kliewi jew jekk qiegħed fuq id-dijalizi. Sintomi ta' problemi tal-kliewi jistgħu jinkludu dardir, tibdil fil-volum jew fil-frekwenza ta' awrina, testijiet tad-demem 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 giex studjat fit-tfal jew fl-adolexxenti. It-trattament b'Alunbrig mhux rakkomandat f'persuni taħt it-18-il sena.

### Mediċini oħra u Alunbrig

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

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

- **ketoconazole, itraconazole, voriconazole:** mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** mediċini għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali
- **nefazodone:** mediċina għall-kura tad-dipressjoni
- **St. John's wort:** prodott li ġej mill-ħxejjex għall-kura tad-dipressjoni.
- **carbamazepine:** mediċina għall-kura tal-epilessija, episodji ewforiċi/dipressivi u ċertu kundizzjonijiet ta' ugiġh
- **phenobarbital, phenytoin:** mediċini għall-kura tal-epilessija
- **rifabutin, rifampicin:** mediċini għall-kura tat-tuberkulozi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- **digoxin:** mediċini għall-kura ta' problemi tal-qalb
- **dabigatran:** mediċina li tinibixxi l-formazzjoni ta' emboli tad-demem
- **colchicine:** mediċina għall-kura ta' attackki tal-gotta
- **pravastatin, rosuvastatin:** mediċini li jbaxxu livelli elevati tal-kolesterol

- **methotrexate:** mediċina għall-kura ta 'infjammazzjoni severa fil-ġogi, kanċer, u l-marda tal-ġilda tal-psorijasi.
- **sulfasalazine:** mediċina għall-kura ta 'infjammazzjoni severa tal-musrana jew fil-ġogi rewmatiċi
- **efavirenz, etravirine:** mediċini għall-kura ta 'infezzjoni bl-HIV
- **modafinil:** mediċina għall-kura ta 'narkolessija
- **bosentan:** mediċina għall-kura ta 'pressjoni għolja pulmonari
- **nafcillin:** mediċina għall-kura ta 'infezzjonijiet batterjali.
- **alfentanil, fentanyl:** mediċini għall-kura ta 'uġiġħ
- **quinidine:** mediċina għall-kura ta 'ritmu irregolari tal-qalb.
- **cyclosporine, sirolimus, tacrolimus:** mediċini biex irazznu s-sistema immunitarja

### Alunbrig ma 'ikel u xorb

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

### Tqala

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

### Treddiġħ

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

### Fertilità

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

### Sewqan u thaddim ta 'magni

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

### Alunbrig fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta 'zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel 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 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif ghandek tiehu Alunbrig**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek 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 tieghek. It-tabib tieghek jista 'jagġusta d-doża tieghek skont il-bżonnijiet tieghek u dan jista 'jkun jehtieg użu ta 'pillola ta '30 mg biex tinkiseb id-doża għdida rakkomandata.

#### **Pakkett tal-bidu tal-kura**

Fil-bidu tal-kura b'Alunbrig it-tabib tieghek 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' gewwa 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**

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

Tibla x il-canister tad-dessikant li jkun hemm fil-flixxun.

#### **Jekk tiehu Alunbrig aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tiehu Alunbrig**

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

#### **Jekk tieqaf tiehu Alunbrig**

Tiqafx tiehu Alunbrig qabel ma tkellem lit-tabib tieghek.

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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

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

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

- **infjammazzjoni tal-pulmun**  
Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi godda fil-pulmun jew biex tieħu n-nifs jew problemi li jaggravaw, inkluż uġiġħ fis-sider, sogħla, u deni, speċjalment fl-ewwel ġimgha li tieħu Alunbrig, għax jistgħu jkunu sinjali ta' problemi serji fil-pulmun.
- **rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod**  
Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ jew skonfort fis-sider, bidliet fir-rata tat-taħbit tal-qalb, sturdament, mejt jew ħass ħazin.
- **sensittività għad-dawl tax-xemx**  
Ghid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi reazzjoni tal-ġilda.  
Ara s-sezzjoni 2, "Twissijiet u prekawzjonijiet".

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

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

**Effetti sekondarji oħra possibbli:**

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

**Komuni hafna** (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-demem ħomor (anemija), f' testijiet tad-demem
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem, imsejha newtrofilu u limfoċiti, fit-testijiet tad-demem
- zieda fil-ħin għall-formazzjoni ta' emboli fid-demem li jintwerew bit-testijiet tal-ħin tat-tromboplastina parzjali attivata



- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru zieda fil-livell tad-demmm ta’;  
- insulina  
- calcium
- it-testijiet tad-demmm jistgħu juru tnaqqis fil-livell tad-demmm ta’;  
- fosforu  
- magnesium  
- sodium  
- potassium
- nuqqas ta’ aptit
- uġiġħ ta’ ras
- sintomi bħal sensazzjoni ta’ tmewwit, tmemnim jew tniġġiż, dgħufija jew uġiġħ fl-idejn jew is-saqajn (newropatija periferali).
- sturdament
- sogħla
- qtugħ ta’ nifs
- dijarea
- dardir
- rimettar
- uġiġħ addominali (uġiġħ ta’ żaqq)
- stitikezza
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xufftejn (stomatite)
- zieda fil-livell ta’ fosfatażi alkalina tal-enzimi fit-testijiet tad-demmm - tista’ tindikar funzjonament ħażin tal-organi jew korrimment
- raxx
- ħakk tal-ġilda
- uġiġħ tal-ġogi u tal-muskoli (inkluzi spażmi fil-muskoli)
- zieda fil-livell ta’ krejatinina fit-testijiet tad-demmm - tista’ tindikar funzjoni mnaqqsa tal-kliwi.
- gheja
- nefha fit-tessuti ikkawżata minn fluwidu żejjed
- deni

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

- għadd baxx ta’ plejtlits fit-testijiet tad-demmm li jista’ jżid ir-riskju ta’ emorragija 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
- indigestjoni
- gass
- zieda fil-livell ta’ lattatdeidrogenaži fit-testijiet tad-demmm - tista’ tindikar l-qerda tat-tessut
- zieda fil-livell ta’ bilirubina fit-testijiet tad-demmm
- ġilda xotta
- uġiġħ muskolu-skeletriku fis-sider
- uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- uġiġħ fil-muskoli u ebusija fil-ġogi
- uġiġħ u skonfort fis-sider
- uġiġħ
- zieda fil-livell ta’ kolesterol fit-testijiet tad-demmm
- telf ta’ piż

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

### 5. Kif taħzen Alunbrig

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### X'fih Alunbrig

- Is-sustanza attiva hi brigatinib.  
Kull pillola miksija b'rita ta' 30 mg fiha 30 mg brigatinib.  
Kull pillola miksija b'rita ta' 90 mg fiha 90 mg brigatinib.  
Kull pillola miksija b'rita ta' 180 mg fiha 180 mg brigatinib.
- L-eċċipjenti l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (tip A), silica colloidal hydrophobic, magnesium stearate, talc, macrogol, polyvinyl alcohol, u titanium dioxide (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 dijamentru 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 jinftaħ 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 b'hala 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 jkun fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@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 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Sorsi ohra ta’ informazzjoni**

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