

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
Każda tabletki powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
Każda tabletki powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej.

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
Każda tabletki powlekana zawiera 336 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane  
Okrągła, biała lub prawie biała tabletki powlekana o średnicy około 7 mm z wytłoczonym oznakowaniem „U3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
Owalna, biała lub prawie biała tabletki powlekana o długości około 15 mm z wytłoczonym oznakowaniem „U7” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
Owalna, biała lub prawie biała tabletki powlekana o długości około 19 mm z wytłoczonym oznakowaniem „U13” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK.

Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotyningiem.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### Dawkowanie

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

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

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

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.

### Dostosowanie dawkowania

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

Stopnie zmniejszania dawki produktu leczniczego Alunbrig przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane stopnie zmniejszania dawki produktu leczniczego Alunbrig**

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

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

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

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

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

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Nasilenie*</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciśnienie skurczowe $\geq 160$ mmHg lub ciśnienie rozkurczowe $\geq 100$ mmHg, wskazane leczenie, stosowanie więcej niż jednego leku przeciwnadciśnieniowego lub bardziej intensywnego leczenia niż wcześniej wskazane)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do <math>\leq 1.</math> stopnia (ciśnienie skurczowe <math>&lt; 140</math> mmHg i ciśnienie rozkurczowe <math>&lt; 90</math> mmHg), następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce.</li> <li>• Jeśli nadciśnienie tętnicze 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia do <math>\leq 1.</math> stopnia, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.</li> </ul>
	Nadciśnienie tętnicze 4. stopnia (powikłania zagrażające życiu – wskazane pilne leczenie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do <math>\leq 1.</math> stopnia (ciśnienie skurczowe <math>&lt; 140</math> mmHg i ciśnienie rozkurczowe <math>&lt; 90</math> mmHg), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.</li> <li>• Jeśli nadciśnienie tętnicze 4. stopnia wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.</li> </ul>

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Nasilenie*</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Bradykardia (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń/min)	Objawowa bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca wynoszącej 60 uderzeń/min lub powyżej.</li> <li>• Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w takiej samej dawce po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.</li> <li>• Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub jeśli nie przzerwano ani nie zmieniono dawki takiego równocześnie podawanego innego produktu leczniczego, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.</li> </ul>
	Bradykardia z następstwami zagrażającymi życiu, wskazane pilne leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej, z częstością obserwacji zgodną ze wskazaniami klinicznymi.</li> <li>• Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy całkowicie przerwać.</li> <li>• W przypadku nawrotu produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.</li> </ul>

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Nasilenie*</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)	Zwiększenie aktywności CPK 3. lub 4. stopnia ( $> 5,0 \times \text{GGN}$ ) w połączeniu z bólem lub osłabieniem mięśni stopnia $\geq 2$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu zwiększonej aktywności CPK do <math>\leq 1</math>. stopnia (<math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math>) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce.</li> <li>• Jeśli zwiększenie aktywności CPK 3. lub 4. stopnia wystąpi ponownie w połączeniu z bólem lub osłabieniem mięśni stopnia <math>\geq 2</math>., podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu zwiększonej aktywności CPK do <math>\leq 1</math>. stopnia (<math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math>) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> </ul>
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia ( $> 2,0 \times \text{GGN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do <math>\leq 1</math>. stopnia (<math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math>) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce.</li> <li>• Jeśli zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy aktywności do <math>\leq 1</math>. stopnia (<math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math>) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> </ul>
	Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 4. stopnia ( $> 5,0 \times \text{GGN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do <math>\leq 1</math>. stopnia (<math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math>), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> </ul>
Hepato-toksyczność	Zwiększenie aktywności do $\geq 3$ . stopnia ( $> 5,0 \times \text{GGN}$ ) aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ze stężeniem bilirubiny wynoszącym $\leq 2 \times \text{GGN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy do stanu początkowego lub do aktywności enzymów wątrobowych mniejszej lub równej <math>3 \times \text{GGN}</math>, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> </ul>
	Zwiększenie aktywności $\geq 2$ . stopnia ( $> 3 \times \text{GGN}$ ) AlAT lub AspAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ przy braku cholestazy lub hemolizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.</li> </ul>

Działanie niepożądane	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Hiperglikemia	W przypadku 3. stopnia (ponad 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) lub większej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli nie można osiągnąć dostatecznej kontroli glikemii za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia dostatecznej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.</li> </ul>
Zaburzenia widzenia	2. lub 3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do 1. stopnia lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> </ul>
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.</li> </ul>
Inne działania niepożądane	3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce.</li> <li>Jeśli zaburzenia widzenia 3. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.</li> </ul>
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1.</li> <li>Jeśli zaburzenia widzenia 4. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.</li> </ul>

CPK = fosfokinaza kreatynowa; GGN = górna granica normy

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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



### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Działania niepożądane dotyczące płuc

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

Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotynibu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub niezakaźnym polekowym zapaleniem płuc byli wyłączeni z udziału w zasadniczych badaniach klinicznych.

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

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

#### Nadciśnienie tętnicze

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

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

#### Bradykardia

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

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

#### Zaburzenia widzenia

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

#### Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

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

#### Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy

regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

### Hepatotoksyczność

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

### Hiperglikemia

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

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie indukujących CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig można zwiększać o 30 mg co 7 dni w stosunku do dotychczas tolerowanej dawki produktu leczniczego Alunbrig, maksymalnie do dwukrotnej dawki produktu leczniczego Alunbrig, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A. Po odstawieniu leku umiarkowanie indukującego CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A.

### Nadwrażliwość na światło i fotodermatoza

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby unikali długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Alunbrig i przez co najmniej 5 dni po przerwaniu leczenia. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas przebywania na zewnątrz nosili nakrycie głowy i odzież chroniącą skórę oraz stosowali krem z filtrem przeciwsłonecznym chroniącym przed szerokim spektrum promieniowania UVA/UVB i balsam do ust (SPF  $\geq$  30), w celu ochrony przed potencjalnymi oparzeniami słonecznymi. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na światło ( $\geq$  3. stopnia) należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu poprawy do stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2).

## Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig (patrz punkt 4.6).

## Laktoza

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

## Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Leki mogące zwiększyć stężenie brygatynibu w osoczu

#### *Inhibitory CYP3A*

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

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

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

#### *Inhibitory CYP2C8*

W badaniach *in vitro* wykazano, że brygatynib jest substratem cytochromu CYP2C8. U zdrowych ochotników podanie kilku dawek gemfibrozylu, będącego silnym inhibitorem cytochromu CYP2C8, w dawce 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z pojedynczą dawką 90 mg brygatynibu zmniejszyło wartość  $C_{max}$  brygatynibu o 41%, wartość  $AUC_{0-INF}$  o 12%, a wartość  $AUC_{0-120}$  o 15% w porównaniu do brygatynibu w dawce 90 mg podanego w monoterapii. Wpływ gemfibrozylu na farmakokinetykę

brygatynibu nie jest klinicznie istotny, a mechanizm leżący u podłoża zmniejszenia narażenia na brygatynib nie jest znany. Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP2C8.

#### Inhibitory P-gp i BCRP

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

#### Leki mogące zmniejszyć stężenie brygatynibu w osoczu

##### Induktory CYP3A

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

Umiarkowane leki indukujące CYP3A mogą zmniejszać wartość AUC brygatynibu o około 50%, jak ustalono na podstawie symulacji w fizjologicznym modelu farmakokinetycznym. Należy unikać stosowania umiarkowanych leków indukujących CYP3A, w tym m.in. efawirenu, modafinilu, bozentanu, etrawiryny i nafcyliny, w skojarzeniu z produktem leczniczym Alunbrig. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie indukujących CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig można zwiększać o 30 mg co 7 dni w stosunku do dotychczas tolerowanej dawki produktu leczniczego Alunbrig, maksymalnie do dwukrotnej dawki produktu leczniczego Alunbrig, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A. Po odstawieniu leku umiarkowanie indukującego CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A.

#### Leki, których stężenie w osoczu może być zmniejszone przez brygatynib

##### Substraty CYP3A

W badaniach *in vitro* w hepatocytach wykazano, że brygatynib jest lekiem indukującym CYP3A4. U pacjentów z nowotworem jednoczesne, wielokrotne podawanie dawek 180 mg produktu leczniczego Alunbrig na dobę z pojedynczą dawką doustną 3 mg midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A, powodowało zmniejszenie wartości  $C_{max}$  midazolamu o 16%,  $AUC_{0-INF}$  o 26% i  $AUC_{0-last}$  o 30% w porównaniu do podawania samego midazolamu w dawce doustnej 3 mg. Brygatynib zmniejsza stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez cytochrom CYP3A. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Alunbrig z substratami cytochromu CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, fentanyl, chinidyna, cyklosporyna, syrolimus, takrolimus), ponieważ ich skuteczność może być zmniejszona.

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

### Substraty transporterów

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

### Ciąża

Alunbrig może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest stosowany u kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alunbrig u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Alunbrig nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu. Jeśli produkt leczniczy Alunbrig jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania w trzech badaniach klinicznych: badaniu fazy III (ALTA 1L) obejmującym pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP nie leczonych wcześniej inhibitorem ALK (n = 136), badaniu fazy II (ALTA) obejmującym pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig z ALK-dodatnim NDRP, u których uprzednio doszło do progresji podczas leczenia kryzotynibem (n = 110), oraz rozszerzonym badaniu fazy I/II z eskalacją dawki obejmującym pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi (n = 28). Mediana czasu trwania ekspozycji u pacjentów otrzymujących Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania w tych badaniach wyniosła 21,8 miesiąca.

Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 3 i są one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów, preferowanego terminu i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według częstości występowania.

**Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig [według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.03] przy stosowaniu schematu 180 mg (N = 274)**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane <sup>†</sup> wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc <sup>a,b</sup> Zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często		Zapalenie płuc <sup>a</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby limfocytów Wydłużenie APTT Zmniejszenie liczby białych krwinek Zmniejszenie liczby neutrofilii	Zmniejszenie liczby limfocytów
	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Wydłużenie APTT Niedokrwistość
	Niezbyt często		Zmniejszenie liczby neutrofilii

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Kategoria częstości</b>	<b>Działania niepożądane<sup>†</sup> wszystkie stopnie</b>	<b>Działania niepożądane 3.-4. stopnia</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia Hiperinsulinemia <sup>c</sup> Hipofosfatemia Hipomagnezemia Hiperkalcemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie	
	Często		Hipofosfatemia Hiperglikemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy <sup>d</sup> Neuropatia obwodowa <sup>e</sup> Zawroty głowy	
	Często	Zaburzenia pamięci Zaburzenia smaku	Ból głowy <sup>d</sup> Neuropatia obwodowa <sup>e</sup>
	Niezbyt często		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia <sup>f</sup>	
	Często		Zaburzenia widzenia <sup>f</sup>
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia <sup>g</sup> Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Tachykardia <sup>h</sup> Kołatanie serca	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
	Niezbyt często		Bradykardia <sup>g</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze <sup>i</sup>	Nadciśnienie tętnicze <sup>i</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność <sup>j</sup>	
	Często	Niezakaźne zapalenie płuc <sup>k</sup>	Niezakaźne zapalenie płuc <sup>k</sup> Duszność <sup>j</sup>



<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Kategoria częstości</b>	<b>Działania niepożądane<sup>†</sup> wszystkie stopnie</b>	<b>Działania niepożądane 3.-4. stopnia</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększenie aktywności lipazy Biegunka Zwiększenie aktywności amylazy Nudności Wymioty Ból brzucha <sup>l</sup> Zaparcie Zapalenie jamy ustnej <sup>m</sup>	Zwiększenie aktywności lipazy
	Często	Suchość w jamie ustnej Niestrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Nudności Ból brzucha <sup>l</sup> Biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Wymioty Zapalenie jamy ustnej <sup>m</sup> Niestrawność Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	
	Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często		Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka <sup>n</sup> Świąd <sup>o</sup>	
	Często	Suchość skóry Reakcja nadwrażliwości na światło <sup>p</sup>	Wysypka <sup>n</sup> Reakcja nadwrażliwości na światło <sup>p</sup>
	Niezbyt często		Suchość skóry Świąd <sup>o</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zwiększenie aktywności CPK we krwi Ból mięśni <sup>q</sup> Ból stawów	Zwiększenie aktywności CPK we krwi
	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej Ból w kończynach Szttywność mięśniowo-szkieletowa	
	Niezbyt często		Ból w kończynach Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej Ból mięśni <sup>q</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane <sup>†</sup> wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.-4. stopnia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie <sup>f</sup> Obrzęk <sup>g</sup> Gorączka	
	Często	Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Dyskomfort w klatce piersiowej Ból	Zmęczenie <sup>f</sup>
	Niezbyt często		Gorączka Obrzęk <sup>g</sup> Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi <sup>t</sup> Zmniejszenie masy ciała	
	Niezbyt często		Zmniejszenie masy ciała

<sup>†</sup> Częstości działań niepożądanych leku związanych ze zmianami w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych i hematologicznych określono na podstawie częstości nieprawidłowych odchyleń w wynikach laboratoryjnych w stosunku do wartości początkowych.

<sup>a</sup> Obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, kryptokokowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc

<sup>b</sup> Obejmuje zdarzenia 5. stopnia

<sup>c</sup> Bez podania stopnia

<sup>d</sup> Obejmuje bóle głowy, bóle głowy pochodzenia zatokowego, dyskomfort w obrębie głowy, migrenę, napięciowe bóle głowy

<sup>e</sup> Obejmuje parestezje, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulicę, niedoczulicę, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, obwodową neuropatię ruchową, polineuropatię, uczucie pieczenia, neuralgię poopryszczkową

<sup>f</sup> Obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, zaćmę, nabytą ślepotę barw, podwójne widzenie, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk siatkówki, światłowstręt, fotopsję, obrzęk siatkówki, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie ciała szklistego, strąty ciała szklistego, zaniewidzenie jednooczne (*amaurosis fugax*)

<sup>g</sup> Obejmuje bradykardię, bradykardię zatokową

<sup>h</sup> Obejmuje tachykardię zatokową, tachykardię, tachykardię przedsionkową, zwiększenie częstości akcji serca

<sup>i</sup> Obejmuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe

<sup>j</sup> Obejmuje duszność, duszność wysiłkową

<sup>k</sup> Obejmuje idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, niezakaźne zapalenie płuc

<sup>l</sup> Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu

<sup>m</sup> Obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherz w jamie ustnej

<sup>n</sup> Obejmuje trądzik różowaty, rumień, wysypkę złuszczającą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, zapalenie skóry, uczuleniowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pęcherzykową, pokrzywkę, wysypkę polekową, toksyczne wykwity skórne

<sup>o</sup> Obejmuje świąd, świąd alergiczny, świąd uogólniony, świąd narządów płciowych, świąd sromu i pochwy

<sup>p</sup> Obejmuje reakcję nadwrażliwości na światło, wielopostaciową wysypkę wywołaną przez światło, zapalenie skóry wywołane przez światło słoneczne

<sup>q</sup> Obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy

<sup>r</sup> Obejmuje astenię, męczliwość

<sup>s</sup> Obejmuje obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk skóry, obrzęk powiek

<sup>t</sup> Obejmuje zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipercholesterolemię

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Działania niepożądane dotyczące płuc

W badaniu ALTA 1L u 2,9% pacjentów wystąpiło idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakaźne zapalenie płuc dowolnego stopnia we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 8 dni), przy czym idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc /niezakaźne zapalenie płuc 3.-4. stopnia wystąpiło u 2,2% pacjentów. Żaden przypadek idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakaźnego zapalenia płuc nie zakończył się zgonem. Ponadto u 3,7% pacjentów wystąpiło niezakaźne zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia.

W badaniu ALTA u 6,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane dotyczące płuc dowolnego stopnia, w tym idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc/ niezakaźne zapalenie płuc, zapalenie płuc i duszności, we wczesnym okresie leczenia (w ciągu 9 dni, mediana czasu do wystąpienia: 2 dni); u 2,7% pacjentów wystąpiły działania niepożądane 3.-4. stopnia dotyczące płuc, a u 1 pacjenta (0,5%) wystąpiło zapalenie płuc zakończone zgonem. Po wystąpieniu działań niepożądanych 1.-2. stopnia dotyczących płuc leczenie produktem leczniczym Alunbrig przerwano, a następnie wznowiono lub zmniejszono jego dawkę. Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc wystąpiły również u pacjentów (N = 137) w badaniu ze zwiększaniem dawki (badanie 101), w tym trzy przypadki zakończone zgonem (niedotlenienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej i zapalenie płuc). Ponadto u 2,3% pacjentów w badaniu ALTA wystąpiło niezakaźne zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 pacjentów było to niezakaźne zapalenie płuc 3. stopnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc zgłoszono u 10,1% pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do 3,1% pacjentów w wieku < 65 lat.

### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze zgłaszano u 30% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w grupie otrzymującej dawkę 180 mg, w tym u 11% było to nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Zmniejszenie dawki z powodu nadciśnienia nastąpiło u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi u wszystkich pacjentów wzrastało z upływem czasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Bradykardia

Bradykardię zgłaszano u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg.

Częstość pracy serca poniżej 50 uderzeń na minutę (uderzeń/min) zgłaszano u 8,4% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia widzenia

Działania niepożądane związane z zaburzeniami widzenia zgłaszano u 14% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Spośród nich zgłoszono 3 działania niepożądane 3. stopnia (1,1%), w tym obrzęk płamki i zaćmę.

Zmniejszenie dawki w przypadku zaburzeń widzenia wystąpiło u dwóch pacjentów (0,7%) w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Neuropatia obwodowa

Działania niepożądane związane z neuropatią obwodową zgłaszano u 20% pacjentów leczonych w grupie otrzymującej dawkę 180 mg. Wszystkie działania niepożądane związane z neuropatią

obwodową ustąpiły u 33% pacjentów. Mediana czasu trwania działań niepożądanych związanych z neuropatią obwodową wynosiła 6,6 miesiąca, a maksymalny czas trwania to 28,9 miesiąca.

#### Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

W badaniu ALTA 1L i ALTA zwiększenie aktywności CPK zgłaszano u 64% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. Częstość występowania zwiększenia aktywności CPK 3.-4. stopnia wynosiła 18%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CPK wynosiła 28 dni.

Zmniejszenie dawki w przypadku zwiększenia aktywności CPK wystąpiło u 10% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy zgłaszano odpowiednio u 47% i 54% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności do 3. i 4. stopnia częstość występowania zwiększenia aktywności amylazy i lipazy wynosiła odpowiednio 7,7% i 15%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności amylazy i zwiększenia aktywności lipazy wynosiła odpowiednio 16 dni i 29 dni.

Zmniejszenie dawki w związku ze zwiększeniem aktywności lipazy i amylazy nastąpiło odpowiednio u 4,7% i 2,9% pacjentów w grupie otrzymującej dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zgłaszano odpowiednio u 49% i 68% pacjentów leczonych produktem Alunbrig w dawce 180 mg. W przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT do 3. i 4. stopnia częstość wynosiła odpowiednio 4,7% i 3,6%.

Zmniejszenie dawki w związku ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT nastąpiło u, odpowiednio, 0,7% i 1,1% pacjentów przyjmujących dawkę 180 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Hiperglikemia

U 61% pacjentów wystąpiła hiperglikemia. Hiperglikemia 3. stopnia wystąpiła u 6,6% pacjentów.

U żadnego pacjenta nie zmniejszono dawki z powodu hiperglikemii.

#### Nadwrażliwość na światło i fotodermatoza

Zbiorcza analiza z siedmiu badań klinicznych z danymi pochodzącymi od 804 pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w różnych schematach dawkowania wykazała, że nadwrażliwość na światło i fotodermatozę zgłaszano u 5,8% pacjentów, a reakcje 3.-4. stopnia wystąpiły u 0,7% pacjentów. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 0,4% pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## 4.9 Przedawkowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01ED04

#### Mechanizm działania

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

Brygatynib hamował proliferację *in vitro* linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy. Brygatynib hamował *in vitro* oraz *in vivo* żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.

#### Elektrofizjologia serca

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### ALTA 1L

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Alunbrig oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym (1:1) badaniu klinicznym (ALTA 1L) obejmującym 275 dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, którzy uprzednio nie otrzymywali leczenia ukierunkowanego na ALK. Kryteria kwalifikacji pozwalały na włączenie do badania pacjentów z rearanzacją ALK udokumentowaną na podstawie lokalnych testów diagnostycznych i stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0-2. Pacjenci mogli mieć maksymalnie 1 stosowany schemat chemioterapii w przebiegu leczenia choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Do badania włączono pacjentów ze stabilnym stanem neurologicznym z leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), włącznie z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych. Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc lub z poplekowym lub popromiennym zapaleniem płuc.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym w dawce 90 mg raz na dobę (N = 137) lub do grupy otrzymującej kryzotynib w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę (N = 138). Randomizacja była stratyfikowana względem przerzutów do mózgu (obecne, nieobecne) i uprzedniej chemioterapii w przebiegu leczenia choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (tak, nie).

Pacjentom w grupie otrzymującej kryzotynib, u których wystąpiła progresja choroby, zaproponowano przejście do grupy leczonej produktem leczniczym Alunbrig. Spośród wszystkich 121 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kryzotynib i przerwali przyjmowanie badanego leku do czasu przeprowadzenia końcowej analizy, 99 (82%) pacjentów otrzymało kolejne inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (TKI). Osiemdziesięciu (66%) pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kryzotynib, otrzymywało następnie produkt Alunbrig, w tym 65 (54%) pacjentów, którzy zmienili grupę leczenia w trakcie udziału w badaniu.

Głównym kryterium oceny był okres przeżycia bez progresji choroby (PFS) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST ver. 1.1) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej nieznającej przydzielonego leczenia (ang. *Blinded Independent Review Committee*, BIRC). Dodatkowe kryteria oceny analizowane przez BIRC obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), czas do uzyskania odpowiedzi, odsetek chorych z kontrolą choroby, ORR dla zmian wewnątrzczaszkowych, PFS dla zmian wewnątrzczaszkowych i DOR dla zmian wewnątrzczaszkowych. Kryteria oceniane przez badacza obejmowały PFS i całkowite przeżycie.

Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniu ALTA 1L były następujące: mediana wieku 59 lat (zakres: 27 do 89; 32% w wieku 65 lat i więcej), 59% rasy białej i 39% pochodzenia azjatyckiego, 55% kobiet, 39% z PS 0 wg ECOG i 56% z PS 1 wg ECOG, 58% nigdy nie paliło, 93% z chorobą w stadium IV, 96% z utkaniem gruczolaka, 30% z przerzutami do OUN przed leczeniem, 14% z uprzednią radioterapią mózgu i 27% z uprzednią chemioterapią. Lokalizacje przerzutów poza klatką piersiową obejmowały mózg (30% pacjentów), kości (31% pacjentów oraz wątrobę (20% pacjentów). Mediana względnej intensywności dawki wyniosła 97% dla produktu leczniczego Alunbrig i 99% dla kryzotynibu.

W pierwszej analizie, przeprowadzonej po okresie obserwacji o medianie 11 miesięcy w grupie otrzymującej produkt Alunbrig, wykazano, że badanie ALTA 1L osiągnęło główny punkt końcowy, wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS w ocenie BIRC.

W grupie otrzymującej produkt Alunbrig przeprowadzono określoną w protokole okresową analizę skuteczności z datą zamknięcia bazy danych 28 czerwca 2019 r., po okresie obserwacji z medianą 24,9 miesiąca. Mediana PFS w ocenie BIRC w populacji ITT wynosiła 24 miesiące w grupie otrzymującej produkt Alunbrig i 11 miesięcy w grupie otrzymującej kryzotynib (HR = 0,49 [95% CI (0,35; 0,68)],  $p < 0,0001$ ).

Poniżej przedstawiono wyniki końcowej, określonej w protokole analizy przeprowadzonej w grupie otrzymującej produkt Alunbrig z datą ostatniego kontaktu z ostatnim pacjentem 29 stycznia 2021 r., z medianą okresu obserwacji wynoszącą 40,4 miesiąca.

**Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALTA 1L (populacja ITT)**

<b>Parametry skuteczności</b>	<b>Alunbrig N = 137</b>	<b>Kryzotynib N = 138</b>
<b>Mediana okresu obserwacji (miesiące)<sup>a</sup></b>	40,4 (zakres: 0,0–52,4)	15,2 (zakres: 0,1–51,7)
<b>Pierwszorzędowe parametry oceny skuteczności</b>		
<b>PFS (BIRC)</b>		
Liczba pacjentów ze zdarzeniami, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Progresja choroby, n (%)	66 (48,2%) <sup>b</sup>	88 (63,8%) <sup>c</sup>
Zgon, n(%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Hazard względny (95% CI)	0,48 (0,35; 0,66)	
Wartość p (test logarytmiczny rang) <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Drugorzędowe parametry oceny skuteczności</b>		
<b>Potwierdzony wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (BIRC)</b>		
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) (CI 95%)	102 (74,5%) (66,3; 81,5)	86 (62,3%) (53,7; 70,4)
Wartość p <sup>d,e</sup>	0,0330	
Odpowiedź całkowita, %	24,1%	13,0%
Odpowiedź częściowa, %	50,4%	49,3%
<b>Potwierdzony czas trwania odpowiedzi (BIRC)</b>		
Mediana (miesiące) (95% CI)	33,2 (22,1; NE)	13,8 (10,4; 22,1)
<b>Przeżycie całkowite<sup>f</sup></b>		
Liczba zdarzeń, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard względny (95% CI)	0,81 (0,53; 1,22)	
Wartość p (test logarytmiczny rang) <sup>d</sup>	0,3311	
Całkowite przeżycie po 36 miesiącach	70,7%	67,5%

BIRC = niezależna komisja weryfikująca nieznająca przydzielonego leczenia; NE = niemożliwe do oszacowania CI = przedział ufności

Wyniki podane w tej tabeli są oparte na końcowej analizie skuteczności z datą ostatniego kontaktu z ostatnim pacjentem 29 stycznia 2021 r.

<sup>a</sup> Czas trwania obserwacji dla całego badania

<sup>b</sup> Obejmuje 3 pacjentów z paliatywną radioterapią mózgu.

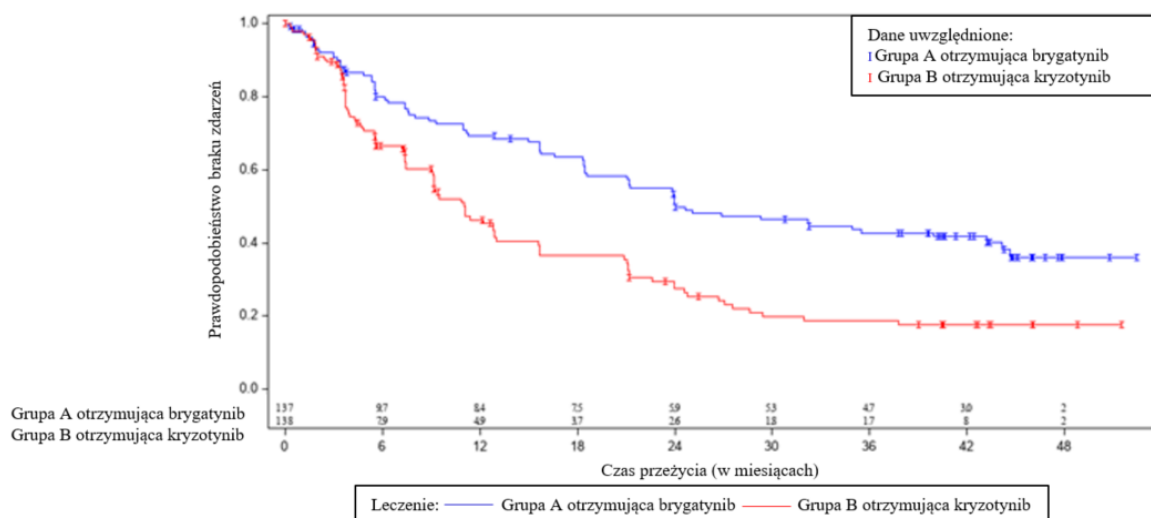
<sup>c</sup> Obejmuje 9 pacjentów z paliatywną radioterapią mózgu.

<sup>d</sup> Stratyfikowane względem obecności izolowanych przerzutów w OUN i uprzedniej chemioterapii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej do, odpowiednio, testu logarytmicznego rang i testu Cochrań-Mantela-Haenszela

<sup>e</sup> wg testu Cochrań-Mantela-Haenszela

<sup>f</sup> Pacjentom w grupie kryzotynibu, u których wystąpiła progresja choroby, zaproponowano przejście do grupy leczonej produktem leczniczym Alunbrig.

**Rys. 1: Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby wg BIRC w badaniu ALTA 1L**



Wyniki podane na tym wykresie są oparte na końcowej analizie skuteczności z datą ostatniego kontaktu z ostatnim pacjentem 29 stycznia 2021 r.

Dokonana przez BIRC ocena skuteczności względem zmian wewnątrzczaszkowych wg kryteriów RECIST w.1.1 u pacjentów z jakimikolwiek przerzutami do mózgu i pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu ( $\geq 10$  mm w najdłuższej średnicy) w punkcie początkowym jest podsumowana w tabeli 5.



**Tabela 5: Dokonana przez BIRC ocena skuteczności względem zmian wewnątrzczaszkowych u pacjentów w badaniu ALTA 1L**

Parametry skuteczności	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w punkcie początkowym	
	Alunbrig N = 18	Kryzotynib N = 23
<b>Odsetek potwierdzonych odpowiedzi obiektywnych zmian wewnątrzczaszkowych</b>		
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) (CI 95%)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
Wartość p <sup>a,b</sup>	0,0014	
Odpowiedź całkowita %	27,8%	0,0%
Odpowiedź częściowa %	50,0%	26,1%
<b>Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej<sup>c</sup></b>		
Mediana (miesiące) (95% CI)	27,9 (5,7; NE)	9,2 (3,9; NE)
Parametry skuteczności	Pacjenci z jakimikolwiek przerzutami do mózgu w punkcie początkowym	
	Alunbrig N = 47	Kryzotynib N = 49
<b>Odsetek potwierdzonych odpowiedzi obiektywnych zmian wewnątrzczaszkowych</b>		
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) (CI 95%)	31 (66,0%) (50,7; 79,1)	7 (14,3%) (5,9; 27,2)
Wartość p <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (%)	44,7%	2,0%
Odpowiedź częściowa (%)	21,3%	12,2%
<b>Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej<sup>c</sup></b>		
Mediana (miesiące) (95% CI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NE)
<b>PFS zmian wewnątrzczaszkowych<sup>d</sup></b>		
Liczba pacjentów ze zdarzeniami, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Progresja choroby, n (%)	27 (57,4%) <sup>e</sup>	32 (65,3%) <sup>f</sup>
Zgon, n(%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Hazard względny (95% CI)	0,29 (0,17; 0,51)	
Wartość p (test logarytmiczny rang) <sup>a</sup>	< 0,0001	

CI = przedział ufności; NE = niemożliwe do oszacowania

Wyniki podane w tej tabeli są oparte na końcowej analizie skuteczności z datą ostatniego kontaktu z ostatnim pacjentem 29 stycznia 2021 r.

<sup>a</sup> Stratyfikowane względem uprzedniej chemioterapii w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej do, odpowiednio, testu logarytmicznego rang i testu Cochran-Mantela-Haenszela

<sup>b</sup> wg testu Cochran-Mantela-Haenszela

<sup>c</sup> Mierzony od daty pierwszej potwierdzonej odpowiedzi zmiany wewnątrzczaszkowej do daty progresji choroby wewnątrzczaszkowej (nowa zmiana wewnątrzczaszkowa, zwiększenie średnicy docelowej zmiany wewnątrzczaszkowej o  $\geq 20\%$  od wartości minimalnej lub jednoznaczna progresja niedocelowej zmiany wewnątrzczaszkowej), zgonu lub odcięcia danych.

<sup>d</sup> Mierzony od daty randomizacji do daty progresji choroby wewnątrzczaszkowej (nowa zmiana wewnątrzczaszkowa, zwiększenie średnicy docelowej zmiany wewnątrzczaszkowej o  $\geq 20\%$  od wartości minimalnej lub jednoznaczna progresja innej zmiany wewnątrzczaszkowej), zgonu lub odcięcia danych.

<sup>e</sup> Obejmuje 1 pacjenta z paliatywną radioterapią mózgu.

<sup>f</sup> Obejmuje 3 pacjentów z paliatywną radioterapią mózgu.

## ALTA

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alunbrig oceniano w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym (1:1) badaniu klinicznym (ALTA) u 222 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP, u których progresja choroby wystąpiła w trakcie leczenia kryzotynibem. Kryteria kwalifikacji pozwalały na włączenie do badania pacjentów z rearanżacją ALK udokumentowaną na podstawie zwalidowanego badania, stanem

sprawności ogólnej w skali ECOG wynoszącym 0-2 i przebyłą chemioterapią. Dodatkowo do badania włączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pod warunkiem, że byli oni neurologicznie stabilni i nie wymagali zwiększenia dawki kortykosteroidów. Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc lub polekowym niezakaźnym zapaleniem płuc.

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

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

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

Wyniki analizy badania ALTA dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 6. Krzywą Kaplana-Meiera (KM) dotyczącą PFS w ocenie badacza przedstawiono na Rysunku 2.

**Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALTA (populacja ITT)**

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

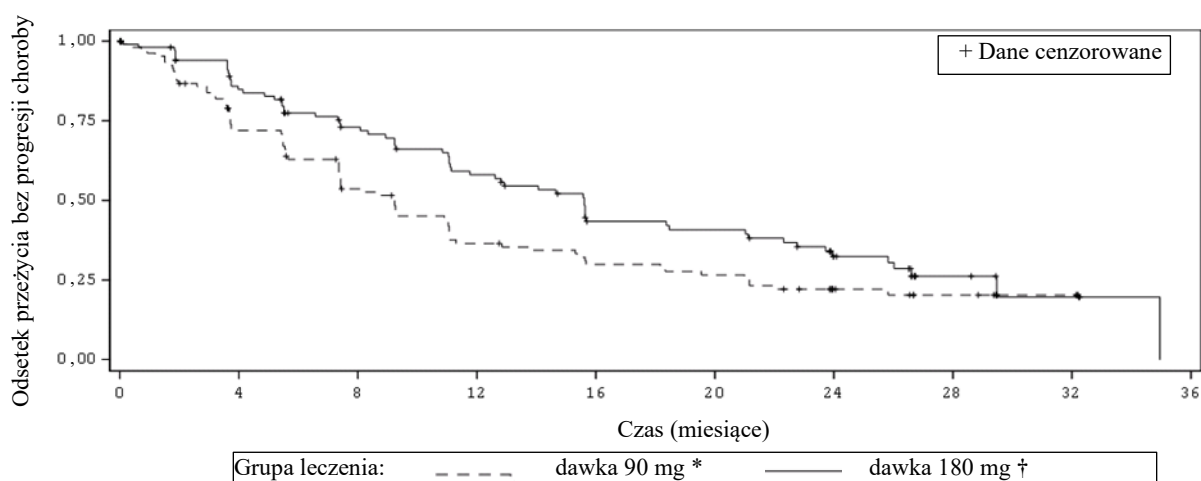
CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny; ND = nie dotyczy

\*Schemat 90 mg raz na dobę

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

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

**Rys. 2: Przeżycie bez systemowej progresji choroby w ocenie badacza: populacja ITT według grupy leczenia (ALTA)**



Skróty: ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia

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

\*Schemat 90 mg raz na dobę

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

Wewnątrzczaszkowy ORR i czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej u pacjentów w badaniu ALTA z mierzalnymi przerzutami do mózgu ( $\geq 10$  mm w najdłuższej średnicy) na początku badania w ocenie IRC podsumowano w Tabeli 7.

**Tabela 7 Skuteczność śródczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu w pomiarze początkowym w badaniu ALTA**

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

% CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny

\*Schemat 90 mg raz na dobę

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

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

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

## Badanie 101

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

## Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

W badaniu 101 po podaniu pacjentom pojedynczej dawki doustnej brygatynibu (30-240 mg) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) wynosiła 1-4 godziny od podania dawki. Po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym ekspozycja ogólnoustrojowa była proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 60-240 mg raz na dobę. Po podaniu wielokrotnym obserwowano niewielką kumulację leku (średnia geometryczna współczynnika kumulacji: od 1,9 do 2,4). Średnia geometryczna  $C_{max}$  brygatynibu w stanie stacjonarnym dla dawek 90 mg i 180 mg raz na dobę wynosiła, odpowiednio, 552 i 1452 ng/ml, a odpowiadająca jej wartość  $AUC_{0,\tau}$  wynosiła, odpowiednio, 8165 i 20 276 ng/ml x godzinę. Brygatynib jest substratem transportera białek P-gp i BCRP.

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

### Dystrybucja

Brygatynib w umiarkowanym stopniu (91%) wiązał się z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie nie było zależne od stężenia. Stosunek stężenia brygatynibu we krwi do stężenia brygatynibu w osoczu wynosi 0,69. U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji ( $V_z/F$ ) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 307 l, co wskazuje na umiarkowany rozkład w tkankach.

### Metabolizm

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

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

< 10% ekspozycji na brygatynib. W testach kinazowych i komórkowych *in vitro* metabolit AP26123 hamował ALK około 3-krotnie słabiej niż brygatynib.

### Eliminacja

U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 8,9 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosił 24 godziny.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Rasa i płeć

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

#### Wiek, masa ciała i stężenia albumin

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego brygatynibu.

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

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

W badaniu rozwoju zarodka i płodu, w którym ciężarnym samicom szczura podawano codziennie dawki brygatynibu podczas organogenezy, zależne od dawki nieprawidłowości szkieletu obserwowano przy dawkach stanowiących około 0,7-krotność ekspozycji u ludzi według wartości AUC po podaniu dawki 180 mg raz na dobę. Obserwowano obumarcie płodów, zahamowanie wzrostu płodów i zmiany szkieletowe.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

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

#### Otoczka tabletki

Talk  
Makrogol  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

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

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

### Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

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

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

### Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

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

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

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

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

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



Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

##### Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane

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

##### Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane

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

##### Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane

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

##### Alunbrig opakowanie do rozpoczęcia leczenia

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

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

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

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

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

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

- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta**

**Karta ostrzeżeń dla pacjenta** musi zawierać następujące kluczowe informacje:

- Komunikat ostrzegawczy dla pracowników ochrony zdrowia leczących pacjentów na każdym etapie leczenia z uwzględnieniem sytuacji nagłych, że pacjent stosuje produkt Alunbrig.
- Leczenie produktem Alunbrig może zwiększać ryzyko wystąpienia wczesnych objawów ze strony układu oddechowego (w tym niezakaźne zapalenie płuc).
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące bezpieczeństwa i informacje, kiedy należy zgłosić się do pracowników ochrony zdrowia.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek Alunbrig.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

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

**TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
60 tabletek powlekanych  
120 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tekturowe pudełko:  
Alunbrig 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Tekturowe pudełko:  
PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
28 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 30 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
7 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tekturowe pudełko:  
Alunbrig 90 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Tekturowe pudełko  
PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
7 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Alunbrig 90 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

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

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Opakowanie do rozpoczęcia leczenia

Każde opakowanie zawiera dwa kartoniki w opakowaniu zewnętrznym.

7 tabletek powlekanych leku Alunbrig 90 mg

21 tabletek powlekanych leku Alunbrig 180 mg

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

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

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

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

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 90 mg brygatynibu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane  
Opakowanie do rozpoczęcia leczenia  
Każde opakowanie zawiera 7 tabletek powlekanych leku Alunbrig 90 mg.

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Dzień 1. do dnia 7.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 90 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER - OPAKOWANIE DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA – 90 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

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

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

Należy przyjąć tylko jedną tabletkę raz na dobę.

Dzień 8. do dnia 28.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 180 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER – OPAKOWANIE DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA – 180 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1264/009      30 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tekturowe pudełko:  
Alunbrig 180 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Tekturowe pudełko  
PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg brygatynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1264/010      28 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alunbrig 180 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane  
brygatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

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

### Spis treści ulotki

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

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

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

#### Jak działa lek Alunbrig

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alunbrig

##### Kiedy nie przyjmować leku Alunbrig

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

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- **Zaburzenia płuc lub oddychania**  
Zaburzenia płuc, czasami ciężkie, występują częściej w ciągu pierwszych 7 dni leczenia. Objawy mogą być podobne do występujących w przypadku raka płuc. Należy poinformować



lekarza o wszelkich nowych lub nasilających się objawach, takich jak dyskomfort podczas oddychania, duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel i gorączka.

- **Wysokie ciśnienie krwi**
- **Wolne bicie serca (bradykardia)**
- **Zaburzenia widzenia**  
Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich zaburzeniach widzenia występujących podczas leczenia, takich jak widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie lub nadwrażliwość na światło.
- **Zaburzenia mięśni**  
Należy zgłaszać lekarzowi wszelkie niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie.
- **Zaburzenia trzustki**  
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból w górnej części brzucha, w tym ból brzucha, który nasila się po jedzeniu i może promieniować do pleców, zmniejszenie masy ciała lub nudności.
- **Zaburzenia wątroby**  
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu lub ciemne zabarwienie moczu.
- **Wysokie stężenie cukru**
- **Nadwrażliwość na światło**  
Należy ograniczyć czas przebywania na słońcu podczas leczenia i przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Gdy pacjent jest narażony na światło słoneczne, powinien nosić nakrycie głowy, odzież chroniącą skórę oraz stosować krem z filtrem przeciwsłonecznym chroniącym przed szerokim spektrum promieniowania UVA/UVB i balsam do ust z filtrem przeciwsłonecznym (SPF) 30 lub wyższym. Pomoże to w ochronie przed potencjalnymi oparzeniami słonecznymi.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wymaga dializy. Objawami zaburzeń czynności nerek mogą być: nudności, zmiany objętości lub częstości oddawania moczu, nieprawidłowe wyniki badań krwi (patrz punkt 4).

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Lek Alunbrig a inne leki**

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

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

- **ketokonazol, itraconazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji;
- **ziele dziurawca:** lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji;
- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, epizodów euforii/depresji oraz niektórych dolegliwości bólowych;
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki;
- **ryfabutyna, ryfampicyna:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub niektórych innych zakażeń;

- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu chorób serca;
- **dabigatran:** lek hamujący krzepnięcie krwi;
- **kolchicyna:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej;
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki zmniejszające podwyższone stężenie cholesterolu;
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów, raka i łuszczycy skóry;
- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów;
- **efawirenz, etrawiryna:** leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV;
- **modafinil:** lek stosowany w leczeniu narkolepsji;
- **bozentan:** lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego;
- **nafcylina:** lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- **alfentanył, fentanył:** leki stosowane w leczeniu bólu;
- **chinidyna:** lek stosowany w leczeniu nieregularnego rytmu serca;
- **cyklosporyna, syrolimus, takrolimus:** leki hamujące działanie układu odpornościowego.

### Stosowanie leku Alunbrig z jedzeniem i pićm

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

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

### Lek Alunbrig zawiera laktozę

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

### Lek Alunbrig zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak stosować lek Alunbrig**

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

#### **Zalecana dawka to**

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

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

#### **Opakowanie do rozpoczęcia leczenia**

Na początku leczenia lekiem Alunbrig lekarz może przepisać opakowanie służące do rozpoczęcia leczenia. Aby ułatwić rozpoczęcie leczenia, każde opakowanie do rozpoczęcia leczenia składa się z opakowania zewnętrznego zawierającego dwa opakowania wewnętrzne:

- Alunbrig 90 mg, 7 tabletek powlekanych
- Alunbrig 180 mg, 21 tabletek powlekanych

Wymagana dawka jest drukowana na opakowaniu do rozpoczęcia leczenia.

#### **Sposób stosowania**

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

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

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Alunbrig**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Alunbrig**

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

#### **Przerwanie przyjmowania leku Alunbrig**

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

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

### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

- **Wysokie ciśnienie krwi**  
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią bóle głowy, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból w klatce piersiowej lub duszność.
- **Zaburzenia widzenia**  
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia widzenia, takie jak widzenie błysków światła, niewyraźne widzenie lub nadwrażliwość na światło.  
Lekarz może przerwać leczenie lekiem Alunbrig i skierować pacjenta do okulisty.
- **Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi w badaniach** - może wskazywać na uszkodzenie mięśni, np. serca. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią jakiegokolwiek niewyjaśnione bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni.
- **Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy we krwi w badaniach** - może wskazywać na zapalenie trzustki.  
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból w górnej części brzucha, w tym ból brzucha, który nasila się po jedzeniu i może promieniować na plecy, zmniejszenie masy ciała lub nudności.
- **Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa) w badaniach** - może wskazywać na uszkodzenie komórek wątroby. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, lub ciemne zabarwienie moczu.
- **Zwiększone stężenie cukru we krwi**  
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa silne pragnienie, musi oddawać mocz częściej niż zwykle, odczuwa silny apetyt, nudności, jest osłabiony, zmęczony lub dezorientowany.

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

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

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

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

**Inne możliwe działania niepożądane to:**

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

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

- zakażenia płuc (zapalenie płuc);
- objawy podobne do przeziębienia (zakażenie górnych dróg oddechowych);
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) w wynikach badań krwi;
- zmniejszona liczba białych krwinek, zwanych neutrofilami i limfocytami, w badaniach krwi;
- wydłużenie czasu krzepnięcia krwi wykazane za pomocą testu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji;

- wyniki badań krwi mogą wykazywać zwiększone stężenie we krwi:
  - insuliny,
  - wapnia;
- wyniki badań krwi mogą wykazywać zmniejszone stężenie we krwi:
  - fosforu,
  - magnezu,
  - sodu,
  - potasu;
- zmniejszony apetyt;
- ból głowy;
- objawy, takie jak drętwienie, mrowienie, uczucie kłucia, osłabienie lub ból dłoni lub stóp (neuropatia obwodowa);
- zawroty głowy;
- kaszel;
- duszność;
- biegunka;
- nudności;
- wymioty;
- ból brzucha;
- zaparcia;
- zapalenie jamy ustnej i warg;
- zwiększona aktywność enzymu fosfatazy alkalicznej w wynikach badań krwi - może świadczyć o nieprawidłowym działaniu lub uszkodzeniu narządów;
- wysypka;
- świąd skóry;
- ból mięśni lub stawów (włącznie ze skurczami mięśni);
- zwiększone stężenie kreatyniny w wynikach badań krwi - może wskazywać na zmniejszoną czynność nerek;
- zmęczenie;
- obrzęk tkanek spowodowany nadmiarem płynu;
- gorączka.

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

- mała liczba płytek krwi w badaniach krwi, co może zwiększać ryzyko krwawień i wybroczyn;
- zaburzenia snu (bezsenność);
- zaburzenia pamięci;
- zmiana odczuwania smaku;
- nieprawidłowa czynność elektryczna serca (wydłużony odstęp QT w badaniu EKG);
- szybkie bicie serca (tachykardia);
- kołatanie serca;
- suchość w jamie ustnej;
- niestrawność;
- wzdęcie z oddawaniem gazów;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w wynikach badań krwi - może wskazywać na uszkodzenie tkanki;
- zwiększone stężenie bilirubiny w wynikach badań krwi;
- suchość skóry;
- ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej;
- ból ramion i nóg;
- sztywność mięśni i stawów;
- ból w klatce piersiowej i dyskomfort;
- ból;
- zwiększone stężenie cholesterolu w wynikach badań krwi;
- zmniejszenie masy ciała.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

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

## 5. Jak przechowywać lek Alunbrig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Alunbrig

- Substancją czynną jest brygatynib.  
Każda tabletką powlekana 30 mg zawiera 30 mg brygatynibu.  
Każda tabletką powlekana 90 mg zawiera 90 mg brygatynibu.  
Każda tabletką powlekana 180 mg zawiera 180 mg brygatynibu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), krzemionka koloidalna hydrofobowa, magnezu stearynian, talk, makrogol, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (patrz także punkt 2 „Lek Alunbrig zawiera laktozę” i „Lek Alunbrig zawiera sól”).

### Jak wygląda lek Alunbrig i co zawiera opakowanie

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

Alunbrig 30 mg:

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

Alunbrig 90 mg:

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

Alunbrig 180 mg:

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

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

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

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

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

Należy pozostawić pojemnik ze środkiem osuszającym w butelce.

Lek Alunbrig jest dostępny w opakowaniu do rozpoczęcia leczenia.

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.