

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 30 mg comprimate filmate
Alunbrig 90 mg comprimate filmate
Alunbrig 180 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alunbrig 30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 56 mg.

Alunbrig 90 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 90 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 168 mg.

Alunbrig 180 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 180 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 336 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Alunbrig 30 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 7 mm, marcat cu „U3” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

Alunbrig 90 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de aproximativ 15 mm, marcat cu „U7” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

Alunbrig 180 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de aproximativ 19 mm, marcat cu „U13” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK.

Alunbrig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Alunbrig trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu Alunbrig. Este necesară efectuarea unei analize ALK validate pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK (vezi pct. 5.1). Evaluarea pentru CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de către laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.

Doze

Doza inițială recomandată de Alunbrig este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi.

Dacă administrarea Alunbrig este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior.

Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Ajustări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală.

Nivelurile de reducere a dozelor de Alunbrig sunt prezentate în rezumat în Tabelul 1.

Tabelul 1: Niveluri recomandate de reducere a dozei de Alunbrig

Doză	Niveluri de reducere a dozei		
	Prima	A doua	A treia
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.

Recomandările de modificare a dozei de Alunbrig pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse sunt prezentate în rezumat în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandări de modificare a dozei de Alunbrig pentru reacții adverse

Reacție adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă evenimentul survine în primele 7 zile de tratament, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la recuperarea la starea inițială, apoi reluată la aceeași valoare a dozei, iar doza nu trebuie crescută la 180 mg o dată pe zi. • Dacă BPI/pneumonita survine după primele 7 zile de tratament, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la recuperarea la starea inițială, apoi reluată la aceeași valoare a dozei. • Dacă BPI/pneumonita recidivează, administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă BPI/pneumonita survine în primele 7 zile de tratament, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la recuperarea la starea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, după cum se descrie în Tabelul 1, iar doza nu trebuie crescută la 180 mg o dată pe zi. • Dacă BPI/pneumonita survine după primele 7 zile de tratament, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la recuperarea la starea inițială. Administrarea Alunbrig trebuie reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, după cum se descrie în Tabelul 1. • Dacă BPI/pneumonita recidivează, administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.
	Grad 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.
Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială de grad 3 (TAS \geq 160 mmHg sau TAD \geq 100 mmHg, indicație de intervenție medicală, mai mult de un medicament hipotensor sau indicație de tratament mai intensiv decât cel utilizat anterior)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până când hipertensiunea arterială revine la grad \leq 1 (TAS $<$ 140 mmHg și TAD $<$ 90 mmHg), apoi reluată cu aceeași doză. • Dacă hipertensiunea arterială de grad 3 recidivează, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până când hipertensiunea arterială revine la grad \leq 1, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, sau trebuie oprită definitiv.
	Hipertensiune arterială de grad 4 (consecințe cu potențial letal, indicație de intervenție urgentă)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până când hipertensiunea arterială revine la grad \leq 1 (TAS $<$ 140 mmHg și TAD $<$ 90 mmHg), apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, sau trebuie oprită definitiv. • Dacă hipertensiunea arterială de grad 4 recidivează, administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.

Reacție adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Bradycardie (frecvența cardiacă sub 60 bpm)	Bradycardie simptomatică	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la bradycardie asimptomatică sau la o frecvență cardiacă în repaus de 60 bpm sau peste. • Dacă este identificat un medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că determină bradycardie, iar administrarea acestuia este oprită sau este ajustată doza, administrarea Alunbrig trebuie reluată cu aceeași doză, în momentul revenirii la bradycardie asimptomatică sau la o frecvență cardiacă în repaus de 60 bpm sau peste. • Dacă nu este identificat niciun medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că determină bradycardie sau dacă administrarea medicamentelor concomitente cauzatoare nu este oprită sau nu le este modificată doza, administrarea Alunbrig trebuie reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, în momentul revenirii la bradycardie asimptomatică sau la o frecvență cardiacă în repaus de 60 bpm sau peste.
	Bradycardie cu consecințe cu potențial letal, indicație de intervenție urgentă	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă este identificat un medicament cauzator administrat concomitent, iar administrarea acestuia este oprită sau este ajustată doza, administrarea Alunbrig trebuie reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, în momentul revenirii la bradycardie asimptomatică sau la o frecvență cardiacă în repaus de 60 bpm sau peste, cu monitorizare frecventă, conform indicațiilor clinice. • Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv dacă nu este identificat niciun medicament cauzator administrat concomitent. • Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv în caz de recidivă.

Reacție adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Creșterea valorii CPK	Creștere de grad 3 sau 4 a valorii CPK ($> 5,0 \times \text{LSVN}$) cu durere sau slăbiciune musculară de grad ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad ≤ 1 a creșterii valorii CPK ($\leq 2,5 \times \text{LSVN}$) sau la valoarea inițială, apoi reluată cu aceeași doză. • Dacă creșterea de grad 3 sau 4 a valorii CPK recidivează, cu durere sau slăbiciune musculară de grad ≥ 2, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad ≤ 1 a creșterii valorii CPK ($\leq 2,5 \times \text{LSVN}$) sau la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1.
Creșterea valorii lipazei sau amilazei	Creștere de grad 3 a valorii lipazei sau amilazei ($> 2,0 \times \text{LSVN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSVN}$) sau la valoarea inițială, apoi reluată cu aceeași doză. • Dacă creșterea de grad 3 a valorii lipazei sau amilazei recidivează, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSVN}$) sau la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1.
	Creștere de grad 4 a valorii lipazei sau amilazei ($> 5,0 \times \text{LSVN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSVN}$), apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1.
Hepatotoxicitate	Creștere de grad ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{LSVN}$) a valorii alanin-aminotransferazei (ALAT) sau aspartat-aminotransferazei (ASAT) cu valoarea bilirubinei $\leq 2 \times \text{LSVN}$	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la valoarea inițială sau la o valoare mai mică sau egală cu $3 \times \text{LSVN}$, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1.
	Creștere de grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{LSVN}$) a valorii ALAT sau ASAT cu creștere concomitentă a valorii bilirubinei totale $> 2 \times \text{LSVN}$ în absența colestazei sau hemolizei	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.
Hiperglicemie	Pentru gradul 3 (peste 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l) sau peste	<ul style="list-style-type: none"> • În cazul în care controlul glicemic adecvat nu poate fi atins cu tratament medical optim, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la atingerea controlului adecvat al hiperglicemiei. La revenire, administrarea Alunbrig poate fi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, sau poate fi oprită definitiv.
Tulburări de vedere	Grad 2 sau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la grad 1 sau la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie oprită definitiv.

Reacție adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Alte reacții adverse	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la valoarea inițială, apoi reluată la aceeași valoare a dozei. • Dacă evenimentul de grad 3 recidivează, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, sau trebuie oprită definitiv.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1. • Dacă evenimentul de grad 4 recidivează, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la revenirea la valoarea inițială, apoi reluată la următoarea valoare mai mică a dozei, conform Tabelului 1, sau trebuie oprită definitiv.
bpm = bătăi pe minut; CPK = creatinfosfokinază; TAD = tensiune arterială diastolică; TAS = tensiune arterială sistolică; LSVN = limita superioară a valorilor normale		

*Clasificare conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer. Versiunea 4.0 (NCI CTCAE v4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea Alunbrig la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.8). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) ≥ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Alunbrig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Alunbrig este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Alunbrig poate fi administrat cu sau fără alimente.

Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse pulmonare

La pacienții tratați cu Alunbrig pot surveni reacții adverse pulmonare severe, cu potențial letal și cu rezultat letal, incluzând reacții având caracteristici care corespund BPI/pneumonitei (vezi pct. 4.8).

Majoritatea reacțiilor adverse pulmonare au fost observate în primele 7 zile de tratament. Reacțiile adverse pulmonare de grad 1-2 s-au remis la întreruperea tratamentului sau la modificarea dozei. Vârsta înaintată și intervalul mai redus de administrare (sub 7 zile) între ultima doză de crizotinib și prima doză de Alunbrig au fost asociate în mod independent cu o incidență crescută a acestor reacții adverse pulmonare. Acești factori trebuie avuți în vedere la inițierea tratamentului cu Alunbrig. Pacienții cu antecedente de BPI sau pneumonită indusă medicamentos au fost excluși din studiile pivot.

Unii pacienți au prezentat pneumonită cu debut tardiv în timpul tratamentului cu Alunbrig.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament. La orice pacient cu simptome respiratorii agravate trebuie investigată cu promptitudine prezența dovezilor de pneumonită. Dacă se suspectează prezența pneumonitei, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie evaluat pentru excluderea altor cauze ale simptomelor (de exemplu embolie pulmonară, evoluție a tumorii și pneumonie infecțioasă). Doza trebuie ajustată în consecință (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu Alunbrig a survenit hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.8).

Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. Hipertensiunea arterială trebuie tratată în conformitate cu ghidurile de orientare standard pentru ținerea sub control a tensiunii arteriale. Frecvența cardiacă trebuie monitorizată mai frecvent la pacienți, dacă nu poate evitată utilizarea concomitentă a unui medicament despre care se cunoaște că determină bradicardie. Pentru hipertensiune arterială severă (\geq grad 3), administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până când hipertensiunea arterială revine la gradul 1 sau la valoarea inițială. Doza trebuie ajustată în consecință (vezi pct. 4.2).

Bradycardie

La pacienții tratați cu Alunbrig a survenit bradicardia (vezi pct. 4.8). Este necesară prudență la administrarea Alunbrig concomitent cu alte medicamente despre care se cunoaște că determină bradicardie. Frecvența cardiacă și tensiunea arterială trebuie monitorizate periodic.

Dacă apar simptome de bradicardie simptomatică, tratamentul cu Alunbrig trebuie întrerupt și trebuie evaluate medicamentele administrate concomitent despre care se cunoaște că determină bradicardie. La revenire, doza trebuie ajustată în consecință (vezi pct. 4.2). În caz de bradicardie cu potențial letal, dacă nu este identificat un medicament cauzator administrat concomitent sau în caz de recidivă, tratamentul cu Alunbrig trebuie oprit (vezi pct. 4.2).

Tulburări de vedere

La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit reacții adverse de tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze orice simptome vizuale. În cazul simptomelor

vizuale severe noi sau agravate, trebuie avute în vedere o evaluare oftalmologică și reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Cresterea valorii creatinfosfokinazei (CPK)

La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale valorilor CPK (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze orice dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabile. Concentrațiile plasmatice de CPK trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. În funcție de severitatea creșterii valorilor CPK, și dacă se asociază cu durere sau slăbiciune musculară, tratamentul cu Alunbrig trebuie întrerupt, iar doza ajustată în consecință (vezi pct. 4.2).

Cresterea valorii enzimelor pancreatice

La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale valorilor amilazei și lipazei (vezi pct. 4.8). Valorile amilazei și lipazei trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu Alunbrig. În funcție de severitatea valorilor anormale de laborator, tratamentul cu Alunbrig trebuie întrerupt, iar doza ajustată în consecință (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale valorilor enzimelor hepatice (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) și ale bilirubinei (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică, incluzând ASAT, ALAT și bilirubina totală, trebuie evaluată înainte de inițierea administrării Alunbrig și apoi la interval de 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament. Ulterior, monitorizarea trebuie efectuată periodic. În funcție de severitatea valorilor anormale de laborator, tratamentul trebuie întrerupt, iar doza ajustată în consecință (vezi pct. 4.2).

Hiperglicemie

La pacienții tratați cu Alunbrig au survenit creșteri ale glicemiei. Glicemia în condiții de repaus alimentar trebuie evaluată înainte de inițierea administrării Alunbrig și ulterior monitorizată periodic. După caz, trebuie inițiat sau optimizat un tratament hipoglicemiant. Dacă nu poate fi atins un control adecvat al hiperglicemiei prin tratamentul medical optim, administrarea Alunbrig trebuie întreruptă până la atingerea controlului glicemic adecvat; la revenire poate fi avută în vedere reducerea dozei, conform descrierii din Tabelul 1, sau administrarea Alunbrig poate fi oprită definitiv.

Interacțiuni între medicamente

Utilizarea Alunbrig concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată. Dacă utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A nu poate fi evitată, doza de Alunbrig trebuie redusă de la 180 mg la 90 mg sau de la 90 mg la 60 mg. După oprirea administrării unui inhibitor puternic al CYP3A, tratamentul cu Alunbrig trebuie reluat la doza care a fost tolerată anterior inițierii administrării inhibitorului puternic al CYP3A.

Utilizarea Alunbrig concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai CYP3A nu poate fi evitată, doza de Alunbrig poate fi crescută în trepte a câte 30 mg după 7 zile de tratament cu doza actuală de Alunbrig, după cum este tolerată, până la o doză de maxim două ori mai mare decât doza de Alunbrig care a fost tolerată anterior inițierii administrării inductorului moderat al CYP3A. După oprirea administrării unui inductor moderat al CYP3A, administrarea Alunbrig trebuie reluată la doza care a fost tolerată anterior inițierii administrării inductorului moderat al CYP3A.

Fotosensibilitate și fotodermatoză

La pacienții tratați cu Alunbrig a survenit fotosensibilitatea la lumina solară (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se recomande să evite expunerea prelungită la soare în perioada în care iau Alunbrig și timp de cel puțin 5 zile după oprirea tratamentului. Pacienților trebuie să li se recomande ca, atunci

când sunt afară, să poarte o pălărie și îmbrăcăminte de protecție și să utilizeze o cremă de protecție solară cu spectru larg împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (FPS \geq 30) care vor contribui la protejarea împotriva arsurilor solare. Pentru reacțiile severe de fotosensibilitate (\geq grad 3), administrarea Alunbrig trebuie amânată până la revenirea la starea inițială. Doza trebuie modificată în consecință (vezi pct. 4.2).

Fertilitatea

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive nehormonale eficiente în timpul tratamentului cu Alunbrig și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Bărbaților care au parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Alunbrig (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Alunbrig conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de brigatinib

Inhibitori ai CYP3A

Studiile *in vitro* au demonstrat că brigatinibul este un substrat al CYP3A4/5. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de doze repetate de itraconazol 200 mg de două ori pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A, cu o doză unică de 90 mg de brigatinib a crescut C_{max} a brigatinibului cu 21%, ASC_{0-120} cu 101% (de 2 ori) și ASC_{0-120} cu 82% (< 2 ori), comparativ cu o doză de 90 mg de brigatinib administrată în monoterapie. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A cu Alunbrig, incluzând neexhaustiv anumite antivirale (de exemplu indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibiotice macrolide (de exemplu claritromicină, telitromicină, troleandomicină), antimicotice (de exemplu ketoconazol, voriconazol) și nefazodonă trebuie evitată. Dacă utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A nu poate fi evitată, doza de Alunbrig trebuie redusă cu aproximativ 50% (adică de la 180 mg la 90 mg sau de la 90 mg la 60 mg). După oprirea administrării unui inhibitor puternic al CYP3A, tratamentul cu Alunbrig trebuie reluat la doza care a fost tolerată anterior inițierii administrării inhibitorului puternic al CYP3A.

Inhibitorii moderați ai CYP3A (de exemplu diltiazem și verapamil) pot crește ASC a brigatinibului cu aproximativ 40%, pe baza simulărilor efectuate cu un model farmacocinetic constituit fiziologic. Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig dacă acesta este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în cazul administrării concomitente a Alunbrig cu inhibitori moderați ai CYP3A.

De asemenea, grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat (vezi pct. 4.2).

Inhibitori ai CYP2C8

Studiile *in vitro* au demonstrat că brigatinibul este un substrat al CYP2C8. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de doze repetate de gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, un inhibitor

puternic al CYP2C8, cu o doză unică de 90 mg de brigatinib a redus C_{max} a brigatinibului cu 41%, ASC_{0-INF} cu 12% și ASC_{0-120} cu 15%, comparativ cu o doză de 90 mg de brigatinib administrată în monoterapie. Efectul gemfibrozilului asupra farmacocineticii brigatinibului nu este semnificativ din punct de vedere clinic, iar mecanismul subiacent al expunerii scăzute la brigatinib nu este cunoscut. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP2C8.

Inhibitori ai gp-P și ai BCRP

Brigatinibul este un substrat al glicoproteinei-P (gp-P) și al proteinei de rezistență din cancerul mamar (BCRP) *in vitro*. Ținând cont de faptul că brigatinibul manifestă solubilitate și permeabilitate crescute, nu este de așteptat ca inhibarea gp-P și a BCRP să determine o modificare semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii sistemice la brigatinib. Nu este necesară ajustarea dozei de Alunbrig în timpul administrării concomitente cu inhibitori ai gp-P și ai BCRP.

Medicamente care pot diminua concentrațiile plasmatice de brigatinib

Inductori ai CYP3A

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de doze zilnice repetate de rifampicină 600 mg, un inductor puternic al CYP3A, cu o doză unică de 180 mg de brigatinib a redus C_{max} a brigatinibului cu 60%, ASC_{0-INF} cu 80% (de 5 ori) și ASC_{0-120} cu 80% (de 5 ori), comparativ cu o doză de 180 mg de brigatinib administrată în monoterapie. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A cu Alunbrig, incluzând neexhaustiv rifampicină, carbamazepină, fenitoină, rifabutină, fenobarbital și sunătoare trebuie evitată.

Inductorii moderați ai CYP3A pot reduce ASC a brigatinibului cu aproximativ 50%, pe baza simulărilor efectuate cu un model farmacocinetic constituit fiziologic. Utilizarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A cu Alunbrig, incluzând neexhaustiv efavirenz, modafinil, bosentan, etravirină și nafcilină trebuie evitată. Dacă utilizarea concomitent cu inductori moderați ai CYP3A nu poate fi evitată, doza de Alunbrig poate fi crescută în trepte a câte 30 mg după 7 zile de tratament cu doza actuală de Alunbrig, după cum este tolerată, până la o doză de maxim două ori mai mare decât doza de Alunbrig care a fost tolerată anterior inițierii administrării inductorului moderat al CYP3A. După oprirea administrării unui inductor moderat al CYP3A, administrarea Alunbrig trebuie reluată la doza care a fost tolerată anterior inițierii administrării inductorului moderat al CYP3A.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de brigatinib

Substraturi ale CYP3A

Studiile *in vitro* efectuate în hepatocite au arătat că brigatinibul este un inductor al CYP3A4. La pacienții cu cancer, administrarea mai multor doze zilnice de 180 mg de Alunbrig concomitent cu o doză orală unică de 3 mg de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A, a determinat scăderea C_{max} a midazolamului cu 16%, a ASC_{0-INF} cu 26% și a $ASC_{0-ultima}$ cu 30%, comparativ cu o doză orală de 3 mg de midazolam administrată în monoterapie. Brigatinibul reduce concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate predominant prin intermediul CYP3A. Prin urmare, administrarea concomitentă de Alunbrig cu substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, fentanil, chinidină, ciclosporină, sirolimus, tacrolimus) trebuie evitată, deoarece eficacitatea acestora poate fi redusă.

De asemenea, Alunbrig poate induce alte enzime și transportori (de exemplu CYP2C, gp-P) prin intermediul aceluiași mecanism responsabil pentru inducerea CYP3A (de exemplu activarea receptorului pregnan X, PXR).

Substraturi ale transportorilor

Administrarea concomitentă de brigatinib cu substraturi ale gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină), BCRP (de exemplu metotrexat, rosuvastatină, sulfasalazină), transportorului cationic organic 1 (OCT1), proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine 1 (MATE1) și 2K (MATE2K) poate crește concentrațiile plasmatice ale acestora. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în cazul administrării concomitente a Alunbrig cu substraturi ale acestor transportori cu indice terapeutic îngust (de exemplu digoxină, dabigatran, metotrexat).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă tratate cu Alunbrig trebuie să li se recomande să nu rămână gravide, iar bărbaților tratați cu Alunbrig trebuie să li se recomande să nu conceapă un copil în timpul tratamentului. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive nehormonale eficiente în timpul tratamentului cu Alunbrig și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Bărbaților care au parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Alunbrig.

Sarcina

Alunbrig poate fi dăunător pentru făt dacă este administrat unei femei gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele clinice provenite din utilizarea Alunbrig la femeile gravide sunt inexistente. Alunbrig nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul. Dacă se utilizează Alunbrig în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia acest medicament, trebuie să i se aducă la cunoștință posibilele riscuri pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Alunbrig se excretă în laptele uman. Datele disponibile nu pot exclude posibilitatea excreției în laptele uman. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Alunbrig.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Alunbrig asupra fertilității la om. Pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate la animale masculine, Alunbrig poate determina reducerea fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor constatări pentru fertilitatea la om nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alunbrig are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, deoarece pacienții pot prezenta tulburări de vedere, amețeală sau oboseală în timpul tratamentului cu Alunbrig.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) raportate la pacienții tratați cu Alunbrig în schema de administrare recomandată au fost creșterea valorii ASAT, creșterea valorii CPK, hiperglicemie, creșterea valorii lipazei, hiperinsulinemie, diaree, creșterea valorii ALAT, creșterea valorii amilazei, anemie, greață, oboseală, hipofosfatemie, scăderea numărului de limfocite, tuse, creșterea valorii

fosfatazei alcaline, erupție cutanată tranzitorie, creșterea valorii APTT, mialgie, cefalee, hipertensiune arterială, scăderea numărului de globule albe din sânge, dispnee și vărsături.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) raportate la pacienții tratați cu Alunbrig în schema de administrare recomandată, altele decât evenimentele asociate evoluției neoplasmului, au fost pneumonie, pneumonită, dispnee și pirexie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele descrise mai jos reflectă expunerea la Alunbrig cu schema de administrare recomandată în trei studii clinice: un studiu de fază 3 (ALTA 1L) efectuat la pacienți cu CPNMC pozitiv pentru ALK, care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK (N = 136), un studiu de fază 2 (ALTA) efectuat la pacienți tratați cu Alunbrig cu CPNMC pozitiv pentru ALK, a căror boală a evoluat anterior în timpul tratamentului cu crizotinib (N = 110) și un studiu de fază 1/2 de creștere a dozei/extindere, efectuat la pacienți cu patologii maligne în stadiu avansat (N = 28). În aceste studii, durata medie de expunere la pacienții tratați cu Alunbrig în schema de administrare recomandată a fost de 21,8 luni.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate în Tabelul 3, clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de termenul preferat și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu Alunbrig (conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03) în schema de tratament cu 180 mg (N = 274)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse[†] toate gradele	Reacții adverse Gradul 3-4
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie ^{a,b} Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	
	Frecvente		Pneumonie ^a
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie Scăderea numărului de limfocite Creșterea valorii APTT Scăderea numărului de leucocite Scăderea numărului de neutrofile	Scăderea numărului de limfocite
	Frecvente	Scăderea numărului de trombocite	Creșterea valorii APTT Anemie
	Mai puțin frecvente		Scăderea numărului de neutrofile

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse[†] toate gradele	Reacții adverse Gradul 3-4
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiperglicemie Hiperinsulinemie [°] Hipofosfatemie Hipomagneziemie Hipercalcemie Hiponatremie Hipokaliemie Scăderea apetitului alimentar	
	Frecvente		Hipofosfatemie, Hiperglicemie, Hiponatremie, Hipokaliemie Scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ^d Neuropatie periferică [°] Amețeală	
	Frecvente	Tulburări de memorie Disgeuzie	Cefalee ^d Neuropatie periferică [°]
	Mai puțin frecvente		Amețeală
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Tulburări de vedere ^f	
	Frecvente		Tulburări de vedere ^f
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradycardie ^g Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă Tahicardie ^h Palpitații	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă
	Mai puțin frecvente		Bradycardie ^g
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ⁱ	Hipertensiune arterială ⁱ
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse Dispnee ^j	
	Frecvente	Pneumonită ^k	Pneumonită ^k Dispnee ^j

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse[†] toate gradele	Reacții adverse Gradul 3-4
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Creșterea valorii lipazei Diaree Creșterea valorii amilazei Greață Vărsături Durere abdominală ^l Constipație Stomatită ^m	Creșterea valorii lipazei
	Frecvente	Xerostomie Dispepsie Flatulență	Creșterea valorii amilazei Greață Durere abdominală ^l Diaree
	Mai puțin frecvente	Pancreatită	Vărsături Stomatită ^m Dispepsie Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea valorii ASAT Creșterea valorii ALAT Creșterea valorii fosfatazei alcaline	
	Frecvente	Creșterea valorii lactat-dehidrogenazei plasmatice Hiperbilirubinemie	Creșterea valorii ALAT Creșterea valorii ASAT Creșterea valorii fosfatazei alcaline
	Mai puțin frecvente		Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ⁿ Prurit ^o	
	Frecvente	Xerodermie Reacție de fotosensibilitate ^p	Erupție cutanată tranzitorie ⁿ Reacție de fotosensibilitate ^p
	Mai puțin frecvente		Xerodermie Prurit ^o
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Creșterea valorii plasmatice a CPK Mialgie ^q Artralgie	Creșterea valorii plasmatice a CPK
	Frecvente	Durere musculo-scheletică la nivel toracic Durere la nivelul extremităților Rigiditate musculo-scheletică	
	Mai puțin frecvente		Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletică la nivel toracic Mialgie ^q
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Creșterea valorii plasmatice a creatininei	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse [†] toate gradele	Reacții adverse Gradul 3-4
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală ^f Edem ^s Pirexie	
	Frecvente	Durere toracică non-cardiacă Disconfort toracic Durere	Oboseală ^f
	Mai puțin frecvente		Pirexie Edem ^s Durere toracică non-cardiacă
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorii colesterolului plasmatic ^t Scădere ponderală	
	Mai puțin frecvente		Scădere ponderală

[†] Frecvențele pentru termenii RAM asociați cu modificările parametrilor de laborator pentru biochimie și hematologie au fost stabilite pe baza frecvenței modificărilor anormale ale parametrilor de laborator față de momentul inițial.

^a Include pneumonie atipică, pneumonie, pneumonie de aspirație, pneumonie criptococică, infecție la nivelul căilor respiratorii inferioare, infecție virală la nivelul căilor respiratorii inferioare, infecție pulmonară

^b Include evenimente de grad 5

^c Grad - nu este cazul

^d Include cefalee, cefalee sinusală, disconfort cranian, migrenă, cefalee tensiogenă

^e Include parestezie, neuropatie senzorială periferică, disestezie, hiperestezie, hipoestezie, nevralgie, neuropatie periferică, neurotoxicitate, neuropatie motorie periferică, polineuropatie, senzație de arsură, nevralgie post herpetică

^f Include percepție modificată a adâncimii vizuale, cataractă, daltonism dobândit, diplopie, glaucom, creșterea presiunii intraoculare, edem macular, fotofobie, fotopsie, edem retinian, vedere încețoșată, reducere a acuității vizuale, defecte de câmp vizual, tulburări de vedere, detașare de corp vitros, miodezopsii, amauroză fugace

^g Include bradicardie, bradicardie sinusală

^h Include tahicardie sinusală, tahicardie, tahicardie atrială, creșterea frecvenței cardiace

ⁱ Include creșterea tensiunii arteriale, hipertensiune arterială diastolică, hipertensiune arterială, hipertensiune arterială sistolică

^j Include dispnee, dispnee de efort

^k Include boală pulmonară interstițială, pneumonită

^l Include disconfort abdominal, distensie abdominală, durere abdominală, durere în abdomenul inferior, durere în abdomenul superior, disconfort epigastric

^m Include stomatită aftoasă, stomatită, ulcer aftos, ulcerații bucale, formarea de vezicule pe mucoasa bucală

ⁿ Include dermatită acneiformă, eritem, dermatită exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată pustulară, dermatită, dermatită alergică, dermatită de contact, eritem generalizat, erupție cutanată foliculară, urticarie, erupție indusă de medicament, erupție toxică pe piele

^o Include prurit, prurit alergic, prurit generalizat, prurit genital, prurit vulvovaginal

^p Include reacție de fotosensibilitate, erupție polimorfă la lumină, dermatită solară

^q Include durere musculo-scheletică, mialgie, spasme musculare, contractură musculară, mioclonie, disconfort musculo-scheletic

^r Include astenie, oboseală

^s Include edem palpebral, edem facial, edem periferic, edem periorbital, tumefiere la nivelul feței, edem generalizat, tumefiere la nivelul extremităților, angioedem, tumefiere a buzelor, tumefiere periorbitală, tumefiere la nivelul pielii, tumefiere palpebrală

^t Include creșterea valorii colesterolului plasmatic, hipercolesterolemie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse pulmonare

În studiul ALTA 1L, 2,9% dintre pacienți au manifestat BPI/pneumonită de orice grad cu debut precoce în cadrul tratamentului (în interval de 8 zile), cu BPI/pneumonită de grad 3-4 la 2,2% dintre pacienți. Nu au existat cazuri de BPI/pneumonită letală. Suplimentar, 3,7% dintre pacienți au manifestat pneumonită mai târziu în cadrul tratamentului.

În studiul ALTA, 6,4% dintre pacienți au manifestat reacții adverse de orice grad la nivel pulmonar, incluzând BPI/pneumonită, pneumonie și dispnee, cu debut precoce în cadrul tratamentului (în interval de 9 zile, media debutului: 2 zile); 2,7% dintre pacienți au manifestat reacții adverse de grad 3-4 la nivel pulmonar, iar 1 pacient (0,5%) a prezentat pneumonie cu rezultat letal. După reacțiile adverse de grad 1-2 la nivel pulmonar, tratamentul cu Alunbrig a fost fie întrerupt și apoi reluat, fie a fost redusă doza. De asemenea, în cadrul unui studiu cu creșterea dozei efectuat la pacienți (N = 137) (Studiul 101) au survenit reacții adverse la nivel pulmonar cu debut precoce, care au inclus trei cazuri cu rezultat letal (hipoxie, sindrom de detresă respiratorie acută și pneumonie). În plus, 2,3% dintre pacienții din studiul ALTA au prezentat pneumonită ulterior în timpul tratamentului, 2 pacienți prezentând pneumonită de grad 3 (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârșnici

A fost raportată o reacție adversă la nivel pulmonar cu debut precoce la 10,1% dintre pacienții cu vârsta \geq 65 ani, comparativ cu 3,1% dintre pacienții cu vârsta $<$ 65 ani.

Hipertensiune arterială

A fost raportată hipertensiunea arterială la 30% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg, 11% dintre aceștia prezentând hipertensiune arterială de grad 3. Reducerea dozei din cauza hipertensiunii arteriale s-a efectuat la 1,5% dintre pacienți în schema de tratament cu doza de 180 mg. Tensiunea arterială sistolică și diastolică medie a crescut în timp la toți pacienții (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Bradycardie

A fost raportată bradicardia la 8,4% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg.

Au fost raportate frecvențe cardiace sub 50 bătăi pe minut (bpm) la 8,4% dintre pacienții aflați în schema de tratament cu doza de 180 mg. (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări de vedere

Au fost raportate reacții adverse de tulburări de vedere la 14% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg. Dintre acestea, au fost raportate trei reacții adverse de grad 3 (1,1%), care au inclus edem macular și cataractă.

Reducerea dozei pentru tulburări de vedere s-a efectuat la doi pacienți (0,7%) în schema de tratament cu doza de 180 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Neuropatie periferică

Au fost raportate reacții adverse de neuropatie periferică la 20% dintre pacienții tratați în schema de tratament cu doza de 180 mg. La 33% dintre toți pacienții care au manifestat reacții adverse de neuropatie periferică s-a înregistrat remisiunea. Durata medie a reacțiilor adverse de neuropatie periferică a fost 6,6 luni, iar durata maximă a fost 28,9 luni.

Creșterea valorii creatinfosfokinazei (CPK)

În studiul ALTA 1L și ALTA au fost raportate creșteri ale valorii CPK la 64% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg. Incidența creșterilor de grad 3-4 ale valorilor CPK a fost 18%. Timpul mediu până la debutul creșterilor valorilor CPK a fost 28 zile.

Reducerea dozei pentru creșterea valorii CPK s-a efectuat la 10% dintre pacienți în schema de tratament cu doza de 180 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Creșterea valorii enzimelor pancreatice

Au fost raportate creșteri ale valorilor amilazei și lipazei la 47%, respectiv 54% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg. Pentru creșterile de grad 3 și 4, incidența aferentă amilazei, respectiv lipazei a fost de 7,7%, respectiv 15%. Timpul mediu până la debutul creșterilor valorilor amilazei și lipazei a fost 16 zile, respectiv 29 zile.

Reducerea dozei pentru creșterea valorilor amilazei și lipazei s-a efectuat la 4,7%, respectiv 2,9% dintre pacienți în schema de tratament cu doza de 180 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Creșterea valorii enzimelor hepatice

Au fost raportate creșteri ale valorilor ALAT și ASAT la 49%, respectiv 68% dintre pacienții tratați cu Alunbrig în schema de tratament cu doza de 180 mg. Pentru creșterile de grad 3 și 4, incidența aferentă ALAT, respectiv ASAT a fost de 4,7%, respectiv 3,6%.

Reducerea dozei pentru creșterea valorilor ALAT și ASAT s-a efectuat la 0,7% și respectiv 1,1% dintre pacienți, în cazul utilizării schemei de tratament cu doza de 180 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Hiperglicemie

61% dintre pacienți au manifestat hiperglicemie. Hiperglicemia de grad 3 a survenit la 6,6% dintre pacienți.

Doza nu a fost redusă la niciun pacient pe baza hiperglicemiei.

Fotosensibilitate și fotodermatoză

O analiză cumulativă din șapte studii clinice, cu date provenite de la 804 pacienți tratați cu Alunbrig în scheme diferite de administrare, a demonstrat că fotosensibilitatea și fotodermatoza au fost raportate la 5,8% dintre pacienți, iar gradul 3-4 a survenit la 0,7% dintre pacienți. Doza a fost redusă la 0,4% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Alunbrig. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8) și trebuie administrat tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agent antineoplazic, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01ED04

Mecanism de acțiune

Brigatinibul este un inhibitor de tirozin-kinază care vizează ALK, oncogenă cros 1 (ROS1) și receptorul 1 al factorului de creștere pseudoinsulinic (IGF1R). În analizele *in vitro* și *in vivo*,

brigatinibul a inhibat autofosforilarea ALK și fosforilarea mediată de ALK a proteinei STAT3 de semnalizare în aval.

Brigatinibul a inhibat proliferarea *in vitro* a liniilor celulare de expresie a proteinelor de fuziune ELM4-ALK și NPM-ALK și a demonstrat inhibare dependentă de doză a creșterii xenogrefei CPNMC EML4-ALK-pozitiv la șoareci. Brigatinibul a inhibat viabilitatea *in vitro* și *in vivo* a celulelor de expresie a formelor mutante de EML4-ALK asociate cu rezistența la inhibitorii ALK, inclusiv G1202R și L1196M.

Electrofiziologie cardiacă

În Studiul 101, potențialul Alunbrig de prelungire a intervalului QT a fost evaluat la 123 pacienți cu patologii maligne în stadiu avansat după doze de brigatinib de 30 mg până la 240 mg administrate o dată pe zi. Modificarea maximă medie a QTcF (interval QT corectat prin metoda Fridericia) față de momentul inițial a fost sub 10 msec. O analiză de expunere a intervalului QT a sugerat că nu există o prelungire a intervalului QTc dependentă de concentrație.

Eficacitate și siguranță clinică

ALTA 1L

Siguranța și eficacitatea Alunbrig au fost evaluate într-un studiu multicentric randomizat (1:1), în regim deschis (ALTA 1L), efectuat la 275 pacienți adulți cu CPNMC pozitiv pentru ALK, avansat, cărora nu li se administrase anterior un tratament țintit pentru ALK. Criteriile de eligibilitate au permis înrolarea pacienților cu rearanjare ALK documentată pe baza unei testări locale conform standardelor de îngrijire și a indicelui de performanță ECOG 0-2. Pacienților li s-a permis să aibă până la 1 regim anterior de chimioterapie, în condiții de boală avansată la nivel local sau metastatică. Au fost eligibili pacienții stabili neurologic, cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC) tratate sau netratate, inclusiv metastaze leptomeningeale. Pacienții cu antecedente de boală pulmonară interstițială, pneumonită asociată medicamentului sau pneumonită de iradiere au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Alunbrig 180 mg o dată pe zi, cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi (N = 137) sau crizotinib 250 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi (N = 138). Randomizarea a fost stratificată în funcție de metastazele cerebrale (prezente, absente) și de utilizarea chimioterapiei anterioare pentru boala avansată la nivel local sau metastatică (da, nu).

Pacienților aflați în brațul cu crizotinib care au prezentat evoluție a bolii li s-a oferit posibilitatea de conversie la tratamentul cu Alunbrig. Dintre cei 121 pacienți randomizați la brațul cu crizotinib care au oprit tratamentul de studiu până la momentul analizei finale, la 99 pacienți (82%) s-au administrat ulterior inhibitori de tirozin-kinază ALK (ITK). La 80 pacienți (66%) randomizați la brațul cu crizotinib s-a administrat tratament ulterior cu Alunbrig, incluzând 65 pacienți (54%) care au efectuat conversia în cadrul studiului.

Parametrul principal evaluat a fost supraviețuirea fără evoluția bolii (SFEB), conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), evaluarea fiind efectuată de o Comisie de Analiză Independentă în Orb (CAIO). Parametrii secundari suplimentari, evaluați de CAIO, au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat, durata răspunsului (DR), timpul până la răspuns, rata de control al bolii (RCB), RRO intracranian, SFEB intracranian și DR intracranian. Rezultatele evaluate de investigator au inclus SFEB și supraviețuirea globală.

Datele demografice la momentul inițial și caracteristicile bolii în ALTA 1L au fost vârsta medie 59 ani (interval 27-89; 32% 65 ani și peste), 59% rasă caucaziană și 39% rasă asiatică, 55% femei, 39% IP ECOG 0 și 56% IP ECOG 1, 58% care nu au fumat niciodată, 93% boală în stadiul IV, 96% histologie de adenocarcinom, 30% metastaze la nivelul SNC la momentul inițial, 14% radioterapie cerebrală anterioară și 27% chimioterapie anterioară. Localizările metastazelor extra-toracice au inclus creierul

(30% dintre pacienți), osul (31% dintre pacienți) și ficatul (20% dintre pacienți). Intensitatea medie relativă a dozei a fost de 97% pentru Alunbrig și 99% pentru crizotinib.

La analiza primară, efectuată la durata medie de urmărire de 11 luni în brațul cu Alunbrig, studiul ALTA 1L și-a îndeplinit criteriul final principal demonstrând o ameliorare semnificativă statistic a SFEB conform CAIO.

A fost efectuată o analiză intermediară specificată în protocol, cu data limită 28 iunie 2019, la durata medie de urmărire de 24,9 luni în brațul cu Alunbrig. SFEB mediană conform CAIO în cadrul populației IT a fost 24 luni în brațul cu Alunbrig și 11 luni în brațul cu crizotinib (RR = 0,49 [Î 95% (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

Rezultatele analizei finale specificate în protocol cu data ultimului contact cu ultimul pacient 29 ianuarie 2021 efectuate la o durată mediană de urmărire de 40,4 luni în brațul cu Alunbrig sunt prezentate mai jos.

Tabelul 4: Rezultate de eficacitate în ALTA 1L (populație IT)

Parametri de eficacitate	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Durata medie a urmăririi (luni) ^a	40,4 (interval: 0,0–52,4)	15,2 (interval: 0,1–51,7)
Parametri principali de eficacitate		
SFEB (CAIO)		
Număr de pacienți cu evenimente, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Boală în evoluție, n (%)	66 (48,2%) ^b	88 (63,8%) ^c
Deces, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Media (în luni) (Î 95%)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Rata de risc (Î 95%)	0,48 (0,35, 0,66)	
Valoarea p log-rank ^d	< 0,0001	
Parametri secundari de eficacitate		
Rata de răspuns obiectiv confirmată (CAIO)		
Pacienți cu răspuns la tratament, n (%) (Î 95%)	102 (74,5%) (66,3, 81,5)	86 (62,3%) (53,7, 70,4)
Valoarea p ^{d,e}	0,0330	
Răspuns complet, %	24,1%	13,0%
Răspuns parțial, %	50,4%	49,3%
Durata răspunsului confirmat (CAIO)		
Media (în luni) (Î 95%)	33,2 (22,1, NE)	13,8 (10,4, 22,1)
Supraviețuirea globală^f		
Număr de evenimente, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Media (în luni) (Î 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Rata de risc (Î 95%)	0,81 (0,53, 1,22)	
Valoarea p log-rank ^d	0,3311	
Supraviețuirea globală la 36 luni	70,7%	67,5%

CAIO = Comisie de Analiză Independentă în Orb; NE = Neestimabil; Î = Interval de încredere

Rezultatele din acest tabel se bazează pe analiza finală de eficacitate cu data ultimului contact cu ultimul pacient 29 ianuarie 2021.

^a durata urmăririi pentru întregul studiu

^b include 3 pacienți cu radioterapie cerebrală paliativă

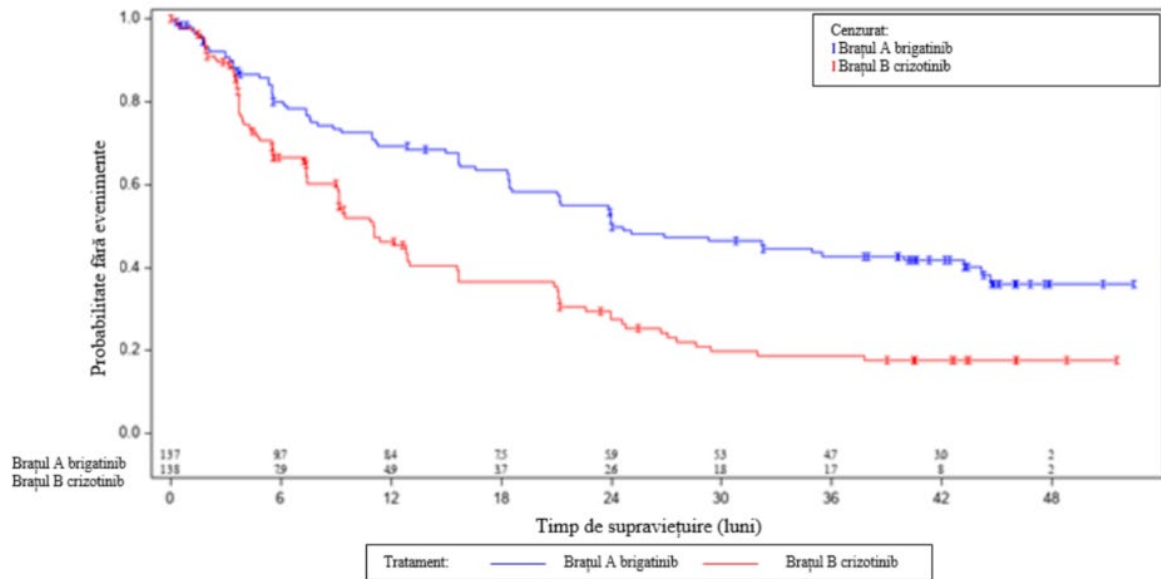
^c include 9 pacienți cu radioterapie cerebrală paliativă

^d Stratificat de prezența de metastaze iSNC la momentul inițial și a chimioterapiei anterioare pentru boală avansată local sau metastatică pentru testul log-rank și respectiv testul Cochran Mantel-Haenszel

^e Dintr-un test Cochran Mantel-Haenszel

^f Pacienților din brațul cu crizotinib care au prezentat evoluție a bolii li s-a oferit posibilitatea conversiei pentru a li se administra tratament cu Alunbrig.

Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără evoluția bolii evaluată de CAIO în studiul ALTA 1L



Rezultatele din această figură se bazează pe analiza finală de eficacitate cu data ultimului contact cu ultimul pacient 29 ianuarie 2021.

Evaluarea eficacității intracraniene efectuată de CAIO în conformitate cu RECIST v1.1 la pacienții cu orice metastaze cerebrale și pacienții cu metastaze cerebrale măsurabile (cel mai mare diametru ≥ 10 mm) la momentul inițial este prezentată în rezumat în Tabelul 5.

Table 5: Eficacitate intracraniană evaluată de CAIO la pacienții din studiul ALTA 1L

Parametri de eficacitate	Pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
Rata de răspuns obiectiv intracranian confirmat		
Pacienți cu răspuns la tratament, n (%) (Î 95%)	14 (77,8%) (52,4, 93,6)	6 (26,1%) (10,2, 48,4)
Valoarea p ^{a,b}	0,0014	
Răspuns complet %	27,8%	0,0%
Răspuns parțial %	50,0%	26,1%
Durata răspunsului intracranian confirmat^c		
Media (în luni) (Î 95%)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
	Pacienți cu orice metastaze cerebrale la momentul inițial	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
Rata de răspuns obiectiv intracranian confirmat		
Pacienți cu răspuns la tratament, n (%) (Î 95%)	31 (66,0%) (50,7, 79,1)	7 (14,3%) (5,9, 27,2)
Valoarea p ^{a,b}	< 0,0001	
Răspuns complet (%)	44,7%	2,0%
Răspuns parțial (%)	21,3%	12,2%
Durata răspunsului intracranian confirmat^c		
Media (în luni) (Î 95%)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)
SFEB intracraniană^d		
Număr de pacienți cu evenimente, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Boală în evoluție, n (%)	27 (57,4%) ^e	32 (65,3%) ^f
Deces, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Media (în luni) (Î 95%)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Rata de risc (Î 95%)	0,29 (0,17, 0,51)	
Valoarea p log-rank ^a	< 0,0001	
<p>Î = Interval de încredere; NE = neestimabil</p> <p>Rezultatele din acest tabel se bazează pe analiza finală de eficacitate cu data ultimului contact cu ultimul pacient 29 ianuarie 2021.</p> <p>^a Stratificat de prezența chimioterapiei anterioare pentru boală avansată local sau metastatică pentru testul log-rank și respectiv testul Cochran Mantel-Haenszel</p> <p>^b Dintr-un test Cochran Mantel-Haenszel</p> <p>^c măsurate de la data primului răspuns intracranian confirmat până la data evoluției bolii intracraniene (leziuni intracraniene noi, creștere a diametrului leziunii intracraniene țintă ≥ 20% față de diametrul minim sau evoluție indubitabilă a leziunilor intracraniene non-țintă) sau decesul ori cenzurarea</p> <p>^d măsurate de la data randomizării până la data evoluției bolii intracraniene (leziuni intracraniene noi, creștere a diametrului leziunii intracraniene țintă ≥ 20% față de diametrul minim sau evoluție indubitabilă a leziunilor intracraniene non-țintă) sau decesul ori cenzurarea.</p> <p>^e include 1 pacient cu radioterapie cerebrală paliativă</p> <p>^f include 3 pacienți cu radioterapie cerebrală paliativă</p>		

ALTA

Siguranța și eficacitatea Alunbrig au fost evaluate într-un studiu multicentric randomizat (1:1), în regim deschis (ALTA), efectuat la 222 pacienți adulți cu CPNMC pozitiv pentru ALK, avansat la nivel local sau metastazat, a căror boală a evoluat în timpul tratamentului cu crizotinib. Criteriile de eligibilitate au permis înrolarea pacienților cu rearanjare ALK documentată pe baza unui test validat, indice de performanță ECOG 0-2 și chimioterapie anterioară. În plus, au fost incluși pacienți cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiția ca aceștia să fi fost stabili neurologic și să nu necesite creșterea dozei de corticosteroizi. Pacienții cu antecedente de boală pulmonară interstițială sau cu pneumonită asociată medicamentului au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Alunbrig fie în doză de 90 mg o dată pe zi (schema de tratament cu 90 mg, N = 112), fie în doză de 180 mg o dată pe zi, cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi (schema de tratament cu 180 mg, N = 110). Durata medie a urmăririi a fost 22,9 luni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de metastazele cerebrale (prezente, absente) și de cel mai bun răspuns anterior la tratamentul cu crizotinib (răspuns complet sau parțial, orice alt răspuns/necunoscut).

Valoarea măsurată principală a rezultatului a fost reprezentată de rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1), evaluată de o investigator. Valorile măsurate suplimentare ale rezultatului au inclus RRO confirmat, evaluată de o Comisie de Analiză Independentă (CAI); timpul până la răspuns; supraviețuirea fără evoluția bolii (SFEB); durata răspunsului (DR); supraviețuirea globală (SG); și RRO intracranian și DR intracranian, evaluate de o CAI.

Datele demografice la momentul inițial și caracteristicile bolii în ALTA au fost: vârsta medie 54 ani (interval 18-82; 23% 65 ani și peste), 67% rasă caucaziană și 31% rasă asiatică, 57% femei, 36% IP ECOG 0 și 57% IP ECOG 1, 7% IP ECOG 2, 60% niciodată fumători, 35% foști fumători, 5% fumători în prezent, 98% stadiul IV, 97% adenocarcinom și 74% chimioterapie anterioară. Localizările cele mai frecvente ale metastazelor extratoracice au inclus 69% cerebrale (dintre care 62% au efectuat anterior radioterapie cerebrală), 39% osoase și 26% hepatice.

Rezultatele de eficacitate din analiza ALTA sunt prezentate în rezumat în Tabelul 6, iar curba Kaplan-Meier (KM) pentru SFEB evaluată de investigator este prezentată în Figura 2

Tabelul 6: Rezultate de eficacitate în ALTA (populație IT)

Parametru de eficacitate	Evaluarea investigatorului		Evaluarea CAI	
	Schema de tratament cu doza de 90 mg* N = 112	Schema de tratament cu doza de 180 mg† N = 110	Schema de tratament cu doza de 90 mg* N = 112	Schema de tratament cu doza de 180 mg† N = 110
Rata de răspuns obiectiv				
(%)	46%	56%	51%	56%
Î†	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Timp până la răspuns				
Media (luni)	1,8	1,9	1,8	1,9
Durata răspunsului				
Media (luni)	12,0	13,8	16,4	15,7
Î 95%	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Supraviețuire fără evoluția bolii				
Media (luni)	9,2	15,6	9,2	16,7
Î 95%	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Supraviețuire globală				
Media (luni)	29,5	34,1	NC	NC
Î 95%	(18,2, NE)	(27,7, NE)	NC	NC
Probabilitate de supraviețuire la 12 luni (%)	70,3%	80,1%	NC	NC

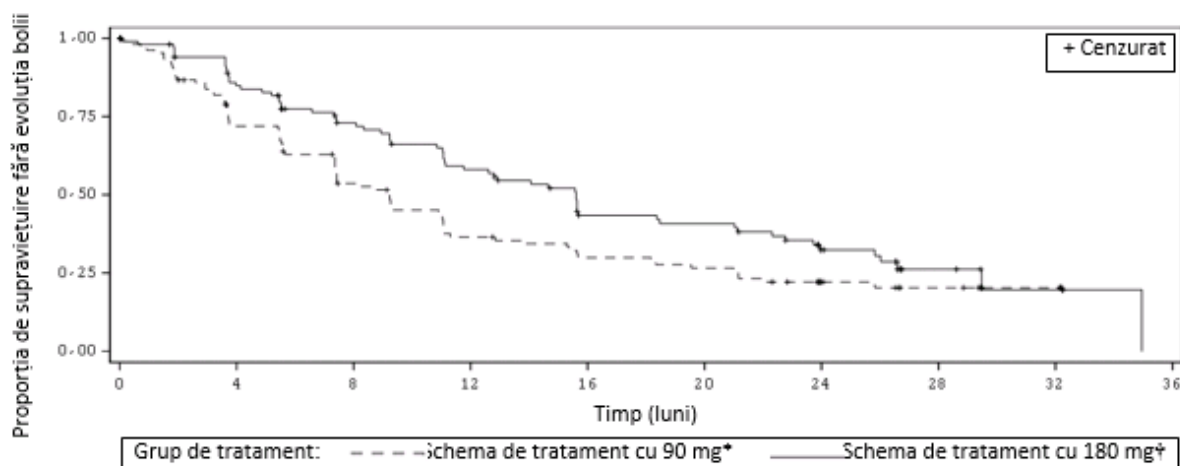
Î = interval de încredere; NE = neestimabil; NC = nu este cazul

*Schema de tratament cu doza de 90 mg o dată pe zi

†180 mg o dată pe zi cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi

‡Intervalul de încredere pentru RRO evaluată de investigator este 97,5%, iar pentru RRO evaluată de CAI este 95%

Figura 2: Supraviețuirea sistemică fără evoluția bolii, evaluată de investigator: populația IT în funcție de grupul de tratament (ALTA)



Abrevieri: IT = intenție de tratament

Notă: Supraviețuirea fără evoluția bolii a fost definită ca timpul de la inițierea tratamentului până la data la care a fost manifestată prima dată evoluția bolii sau până la deces, în funcție de care dintre aceste evenimente survine primul.

*Schema de tratament cu 90 mg o dată pe zi

†180 mg o dată pe zi cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi

Evaluările RRO intracranian și ale duratei răspunsului intracranian, efectuate de CAI, la pacienții din studiul ALTA cu metastaze cerebrale măsurabile (cel mai mare diametru ≥ 10 mm) la momentul inițial sunt prezentate în rezumat în Tabelul 7.

Tabelul 7: Eficacitate intracraniană la pacienții cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial în studiul ALTA

Parametru de eficacitate evaluat de CAI	Pacienți cu metastaze cerebrale măsurabile la momentul inițial	
	Schema de tratament cu 90 mg* N = 26	Schema de tratament cu 180 mg† N = 18
Rata de răspuns obiectiv intracranian		
(%)	50%	67%
Î 95%	(30; 70)	(41; 87)
Rata de control al bolii intracraniene		
(%)	85%	83%
Î 95%	(65; 96)	(59; 96)
Durata răspunsului intracranian‡		
Media (luni)	9,4	16,6
Î 95%	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

Î% = interval de încredere; NE = neestimabil

*Schema de tratament cu 90 mg o dată pe zi

†180 mg o dată pe zi cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi

‡Evenimentele includ evoluția bolii intracraniene (leziuni noi, creștere a diametrului leziunii intracraniene țintă $\geq 20\%$ față de diametrul minim sau evoluție indubitabilă a leziunilor intracraniene non-țintă) sau decesul.

La pacienții cu orice metastaze cerebrale la momentul inițial, rata de control al bolii intracraniene a fost 77,8% (Î 95% 67,2-86,3) în grupul de tratament cu doza de 90 mg (N = 81) și de 85,1% (Î 95% 75-92,3) în grupul de tratament cu doza de 180 mg (N = 74).

Studiul 101

În cadrul unui studiu separat de stabilire a dozei, Alunbrig a fost administrat la 25 pacienți cu CPNMC pozitiv pentru ALK, a căror boală a evoluat în timpul tratamentului cu crizotinib, în schema de

tratament cu doza de 180 mg o dată pe zi, cu o perioadă preliminară de 7 zile de terapie cu doza de 90 mg o dată pe zi. Dintre aceștia, 19 pacienți au prezentat un răspuns obiectiv confirmat, conform evaluării investigatorului (76%; ÎI 95%: 55, 91), iar durata medie a răspunsului conform estimării KM, în rândul celor 19 pacienți care au prezentat răspuns, a fost 26,1 luni (ÎI 95%: 7,9; 26,1). SFEB medie conform estimării KM a fost 16,3 luni (ÎI 95%: 9,2, NE), iar probabilitatea de supraviețuire globală la 12 luni a fost 84,0% (ÎI 95%: 62,8; 93,7).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Alunbrig la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul pulmonar (carcinom microcelular și non-microcelular) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În Studiul 101, după administrarea pe cale orală a unei doze unice de brigatinib (30-240 mg) la pacienți, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost 1-4 ore post-doză. După o doză unică și la starea de echilibru, expunerea sistemică a fost proporțională cu doza în intervalul de doze 60-240 mg administrate o dată pe zi. A fost observată o acumulare modestă a medicamentului la administrarea de doze repetate (media geometrică a raportului de acumulare: 1,9-2,4). La starea de echilibru, media geometrică a C_{max} a brigatinibului în cazul administrării de doze de 90 mg, respectiv 180 mg o dată pe zi a fost 552, respectiv 1452 ng/ml, iar $ASC_{0-\tau}$ corespunzătoare a fost 8165, respectiv 20276 ore·ng/ml. Brigatinibul este un substrat al proteinelor transportoare gp-P și BCRP.

La subiecții sănătoși, comparativ cu repausul alimentar peste noapte, o masă cu conținut crescut de grăsimi a redus C_{max} a brigatinibului cu 13%, fără efecte asupra ASC. Brigatinibul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distributie

Brigatinibul s-a legat moderat (91%) de proteinele plasmatice umane, iar legarea nu a fost dependentă de concentrație. Raportul concentrației sânge-plasmă este 0,69. La pacienții cărora li s-a administrat brigatinib 180 mg o dată pe zi, media geometrică a volumului de distribuție aparent (V_z/F) al brigatinibului la starea de echilibru a fost 307 l, indicând o distribuție moderată la nivel tisular.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că brigatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8 și CYP3A4 și într-o măsură mult mai mică prin intermediul CYP3A5.

După administrarea orală a unei doze unice de brigatinib [^{14}C] 180 mg la subiecți sănătoși, N-demetilarea și conjugarea cu cisteină au constituit cele două căi principale de eliminare metabolică. În urină și materiile fecale la un loc, un procent de 48%, 27%, respectiv 9,1% din doza marcată radioactiv a fost eliminat sub formă de brigatinib nemodificat, brigatinib N-desmetil (AP26123), respectiv brigatinib conjugat cu cisteină. Brigatinibul în formă nemodificată a fost principala componentă radioactivă circulantă (92%), împreună cu AP26123 (3,5%), principalul metabolit observat și *in vitro*. La pacienți, la starea de echilibru, ASC plasmatică a AP26123 a fost < 10% din expunerea la brigatinib. În kinaza *in vitro* și în analizele la nivel celular, metabolitul AP26123 a inhibat ALK cu o potență de aproximativ 3 ori mai mică decât brigatinibul.

Eliminare

La pacienții cărora li s-a administrat brigatinib 180 mg o dată pe zi, media geometrică a clearance-ului oral aparent (Cl/F) al brigatinibului la starea de echilibru a fost 8,9 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 25 ore.

Calea principală de eliminare a brigatinibului o constituie materiile fecale. La șase subiecți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat pe cale orală o doză unică de brigatinib [¹⁴C] 180 mg, un procent de 65% din doza administrată a fost recuperat în materiile fecale, iar un procent de 25% din doza administrată a fost recuperat în urină. Brigatinibul în formă nemodificată a reprezentat 41%, respectiv 86% din radioactivitatea totală din materiile fecale, respectiv din urină, restul de procente fiind metabolizi.

Grupe specifice de pacienți

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai brigatinibului au fost caracterizați la subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală (N = 9) și la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh, N = 6), insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh, N = 6) sau insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, N = 6). Parametrii farmacocinetici ai brigatinibului au fost similari la subiecții sănătoși cu funcție hepatică normală și la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). ASC_{0-INF} a substanței active nelegate a fost cu 37% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), comparativ cu subiecții sănătoși cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai brigatinibului sunt similari la pacienții cu funcție renală normală și la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (RFG_e ≥ 30 ml/min), pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională. În cadrul unui studiu de farmacocinetică, ASC_{0-INF} a substanței active nelegate a fost cu 94% mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min, N = 6), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG_e ≥ 90 ml/min, N = 8) (vezi pct. 4.2).

Rasă și sex

Analizele de farmacocinetică populațională au arătat că rasa și sexul nu au avut nicio influență asupra parametrilor farmacocinetici ai brigatinibului.

Vârstă, greutate corporală și concentrații de albumină

Analizele de farmacocinetică populațională au arătat că greutatea corporală, vârsta și concentrația de albumină nu au avut nicio influență relevantă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai brigatinibului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice pentru siguranță efectuate cu brigatinib au identificat un potențial de efecte pulmonare (modificarea frecvenței respiratorii; de 1-2 ori C_{max} la om), efecte cardiovasculare (modificarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale; de 0,5 ori C_{max} la om) și efecte renale (reducerea funcției renale; de 1-2,5 ori C_{max} la om), însă nu au indicat un potențial de prelungire a intervalului QT și nici efecte asupra funcționării neurologice.

Reacțiile adverse observate la animale la niveluri de expunere similare nivelurilor de expunere clinică, cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: la nivelul sistemului gastro-intestinal, măduvei osoase, ochilor, testiculelor, ficatului, rinichilor, oaselor și inimii. Aceste

efecte au fost în general reversibile în perioada de revenire fără administrarea medicamentului; cu toate acestea, efectele asupra ochilor și testiculelor au constituit excepții notabile, din cauza lipsei recuperării.

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, au fost observate modificări la nivel pulmonar (macrofage alveolare spumante) la maimuțe, la concentrații $\geq 0,2$ ori ASC la om; totuși, acestea au fost minime și similare celor raportate drept constatări de fond la maimuțele netratate anterior și nu au existat dovezi clinice de detresă respiratorie la maimuțele respective.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu brigatinib.

Brigatinibul nu a fost mutagen *in vitro* în cadrul testului de mutație bacteriană inversă (Ames) sau al testului de aberații cromozomiale în celulele de mamifere, însă a crescut ușor numărul de micronuclei în cadrul unui test de micronuclei în măduva osoasă efectuat la șobolani. Mecanismul inducerii micronucleilor l-a constituit segregarea cromozomială anormală (aneugenism) și nu un efect clastogen asupra cromozomilor. Acest efect a fost observat la doze care au indus expuneri de aproximativ cinci ori mai mari decât expunerea la om la o doză de 180 mg o dată pe zi.

Brigatinibul poate afecta fertilitatea masculină. A fost observată toxicitate testiculară în studiile efectuate la animale cu administrarea unor doze repetate. La șobolani, constatările au inclus reducerea greutatei testiculelor, veziculelor seminale și prostatei și degenerare tubulară testiculară; aceste efecte nu au fost reversibile în timpul perioadei de recuperare. La maimuțe, constatările au inclus reducerea dimensiunii testiculelor, în asociere cu dovezi microscopice de hipospermatogeneză; aceste efecte au fost reversibile în timpul perioadei de recuperare. În mod global, aceste efecte asupra organelor de reproducere masculine la șobolani și maimuțe au survenit la expuneri $\geq 0,2$ ori ASC observată la pacienți cu doza de 180 mg o dată pe zi. Nu au fost observate reacții adverse aparente asupra organelor de reproducere feminine în cadrul studiilor toxicologice generale efectuate la șobolani și maimuțe.

În cadrul unui studiu de dezvoltare embriofetală în care femelelor de șobolan gestante li s-au administrat doze zilnice de brigatinib în timpul organogenezei, au fost observate anomalii scheletice asociate dozei la doze de aproximativ 0,7 ori mai mari decât expunerea la om în ASC la doza de 180 mg o dată pe zi. Constatările au inclus mortalitatea embrionară, reducerea dezvoltării fetale și variații la nivel scheletic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal hidrofob

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Talc

Macrogol

Alcool polivinilic

Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Alunbrig 30 mg comprimate filmate

Flacoane cu gură rotundă largă, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sisteme de închidere din două componente - capac din polipropilenă cu filet cu sistem de închidere securizat pentru copii și peliculă aplicată prin sigilare prin inducție cu folie, conținând 60 sau 120 comprimate filmate, împreună cu un recipient din PEÎD care conține un desicant de tip sită moleculară.

Blister din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) termoformabilă transparentă cu folie de sigilare laminată cu hârtie termosudabilă, într-o cutie, conținând 28, 56 sau 112 comprimate filmate.

Alunbrig 90 mg comprimate filmate

Flacoane cu gură rotundă largă, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sisteme de închidere din două componente - capac din polipropilenă cu filet cu sistem de închidere securizat pentru copii și peliculă aplicată prin sigilare prin inducție cu folie, conținând 7 sau 30 comprimate filmate, împreună cu un recipient din PEÎD care conține un desicant de tip sită moleculară.

Blister din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) termoformabilă transparentă cu folie de sigilare laminată cu hârtie termosudabilă, într-o cutie, conținând 7 sau 28 comprimate filmate.

Alunbrig 180 mg comprimate filmate

Flacoane cu gură rotundă largă, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sisteme de închidere din două componente - capac din polipropilenă cu filet cu sistem de închidere securizat pentru copii și peliculă aplicată prin sigilare prin inducție cu folie, conținând 30 comprimate filmate, împreună cu un recipient din PEÎD care conține un desicant de tip sită moleculară.

Blister din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) termoformabilă transparentă cu folie de sigilare laminată cu hârtie termosudabilă, într-o cutie, conținând 28 comprimate filmate.

Pachet de inițiere a tratamentului Alunbrig 90 mg și 180 mg comprimate filmate

Fiecare pachet constă dintr-o cutie exterioară cu două cutii interioare conținând:

- Alunbrig 90 mg comprimate filmate
1 blister din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) termoformabilă transparentă cu folie de sigilare laminată cu hârtie termosudabilă, într-o cutie, conținând 7 comprimate filmate.
- Alunbrig 180 mg comprimate filmate
3 blistere din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) termoformabilă transparentă cu folie de sigilare laminată cu hârtie termosudabilă, într-o cutie, conținând 21 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacienților trebuie să li se recomande să păstreze recipientul cu desicant în flacon și să nu îl înghită.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alunbrig 30 mg comprimate filmate

EU/1/18/1264/001	60 comprimate în flacon
EU/1/18/1264/002	120 comprimate în flacon
EU/1/18/1264/011	28 comprimate în cutie
EU/1/18/1264/003	56 comprimate în cutie
EU/1/18/1264/004	112 comprimate în cutie

Alunbrig 90 mg comprimate filmate

EU/1/18/1264/005	7 comprimate în flacon
EU/1/18/1264/006	30 comprimate în flacon
EU/1/18/1264/007	7 comprimate în cutie
EU/1/18/1264/008	28 comprimate în cutie

Alunbrig 180 mg comprimate filmate

EU/1/18/1264/009	30 comprimate în flacon
EU/1/18/1264/010	28 comprimate în cutie

Alunbrig pachet de inițiere a tratamentului

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimate în cutie
------------------	---

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea (RPAS) privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Alunbrig în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu Autoritatea Competentă Națională conținutul și formatul programului național, inclusiv comunicarea media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure de faptul că în fiecare Stat Membru unde Alunbrig este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții / aparținătorii care vor prescrie, respectiv vor utiliza Alunbrig, au acces / le este înmănat următorul pachet educațional:

- **Un card de alertă a pacientului**

Cardul de avertizare a pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, că pacientul utilizează Alunbrig
- Faptul că tratamentul cu Alunbrig poate crește riscul apariției evenimentelor pulmonare cu debut precoce (inclusiv boală pulmonară interstițială și pneumonie)
- Semne sau simptome ale preocupării privind siguranța și când să solicite atenție din partea unui profesionist din domeniul sănătății
- Datele de contact ale prescriptorului de Alunbrig

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI ȘI A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 30 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
60 comprimate filmate
120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Cutie:
Nu înghițiți recipientul cu desicant care se află în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie:
Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Cutie:
PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 30 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Alunbrig 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 30 mg comprimate filmate
brigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI ȘI A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
7 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Cutie:
Nu înghițiți recipientul cu desicant care se află în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie:
Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Cutie
PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
7 comprimate filmate
28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
brigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU PACHETUL DE ÎNIȚIERE A TRATAMENTULUI (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare 90 mg comprimat filmat conține brigatinib 90 mg.
Fiecare 180 mg comprimat filmat conține brigatinib 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Comprimate filmate**

Pachet de inițiere a tratamentului.
Fiecare pachet conține două cutii într-o cutie exterioară.
7 comprimate filmate de Alunbrig 90 mg
21 comprimate filmate de Alunbrig 180 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Luați un singur comprimat pe zi.

Alunbrig 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi Alunbrig 180 mg o dată pe zi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERIOARĂ PENTRU PACHETUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI – 7
COMPRIMATE, 90 MG – TRATAMENT PENTRU 7 ZILE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Pachet de inițiere a tratamentului

Fiecare pachet conține 7 comprimate filmate de Alunbrig 90 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

Luați un singur comprimat pe zi.

Ziua 1-Ziua 7

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – PACHET DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI – 90 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 90 mg comprimate filmate
brigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERIOARĂ PENTRU PACHETUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI –
21 COMPRIMATE, 180 MG – TRATAMENT PENTRU 21 ZILE (FĂRĂ CHENAR
ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Pachet de inițiere a tratamentului

Fiecare pachet conține 21 comprimate filmate de Alunbrig 180 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Luați un singur comprimat pe zi.

Ziua 8-Ziua 28

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – PACHET DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI – 180 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI ȘI A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Cutie:
Nu înghițiți recipientul cu desicant care se află în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1264/009 30 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie:
Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Cutie
PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brigatinib 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate
28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1264/010 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Alunbrig 30 mg comprimate filmate
Alunbrig 90 mg comprimate filmate
Alunbrig 180 mg comprimate filmate
brigatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Alunbrig și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alunbrig
3. Cum să luați Alunbrig
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alunbrig
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Alunbrig și pentru ce se utilizează

Alunbrig conține substanța activă brigatinib, un tip de medicament pentru cancer, numit inhibitor al kinazei. Alunbrig se utilizează pentru tratamentul adulților cu stadii avansate ale unui tip de **cancer pulmonar** numit cancer pulmonar non-microcelular. Acesta se administrează pacienților al căror cancer pulmonar este asociat cu o formă anormală a unei gene numite kinaza limfomului anaplastic (ALK).

Cum acționează Alunbrig

Gena anormală produce o proteină cunoscută ca o kinază, care stimulează creșterea celulelor canceroase. Alunbrig blochează acțiunea acestei proteine și, astfel, încetinește creșterea și răspândirea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alunbrig

Nu luați Alunbrig

- dacă sunteți **alergic** la brigatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Alunbrig sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- **probleme pulmonare sau de respirație**
Problemele pulmonare, unele severe, sunt mai frecvente în primele 7 zile de tratament. Simptomele pot fi similare cu cele ale cancerului pulmonar. Spuneți medicului dumneavoastră

dacă aveți orice simptome noi sau agravate, incluzând disconfort la respirație, dificultăți la respirație, durere în piept, tuse și febră.

- **tensiune arterială mare**
- **puls lent (bradicardie)**
- **tulburări de vedere:**
Informați medicul despre orice tulburări de vedere care apar în timpul tratamentului, cum sunt vederea de licăriri luminoase, vedere încețoșată sau dacă vă deranjează lumina.
- **probleme musculare**
Raportați medicului dumneavoastră orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.
- **probleme la pancreas**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați durere în partea superioară a abdomenului, inclusiv durere abdominală care se agravează atunci când mâncați și se poate extinde spre spate, scădere în greutate sau greață.
- **probleme la ficat**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați durere în partea dreaptă a zonei stomacului, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor sau urină de culoare închisă.
- **valoare crescută a zahărului în sânge**
- **sensibilitate la lumina soarelui**
Limitați timpul petrecut la soare pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 5 zile după ultima doză. Atunci când stați la soare, purtați o pălărie, îmbrăcăminte de protecție, utilizați o cremă de protecție solară cu spectru larg împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze cu factor de protecție solară (FPS) 30 sau mai mare. Acestea vor contribui la protejarea împotriva arsurilor solare.

Spuneți medicului dacă aveți probleme la rinichi sau dacă efectuați dializă. Simptomele problemelor la rinichi pot include greață, modificări ale volumului sau frecvenței urinării, rezultate anormale la analizele de sânge (vezi pct. 4).

Ar putea fi necesar ca medicul să vă ajusteze tratamentul sau să vă oprească temporar sau definitiv tratamentul cu Alunbrig. Vezi și începutul pct. 4.

Copii și adolescenți

Alunbrig nu a fost studiat la copii sau adolescenți. Tratamentul cu Alunbrig nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

Alunbrig împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot influența Alunbrig sau pot fi influențate de acesta:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor micotice
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV
- **claritromicină, telitromicină, troleandomicină:** medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- **nefazodonă:** un medicament utilizat pentru tratamentul depresiei
- **sunătoare:** un produs din plante utilizat pentru tratamentul depresiei
- **carbamazepină:** un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei, al episoadelor euforice/depresive și al anumitor afecțiuni asociate cu durere
- **fenobarbital, fenitoină:** medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei
- **rifabutină, rifampicină:** medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei sau al anumitor altor infecții

- **digoxină:** un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor la inimă
- **dabigatran:** un medicament utilizat pentru inhibarea coagulării sângelui
- **colchicină:** un medicament utilizat pentru tratamentul crizelor de gută
- **pravastatină, rosuvastatină:** medicamente utilizate pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului
- **metotrexat:** un medicament utilizat pentru tratamentul inflamațiilor articulare severe, al cancerului și al psoriazisului la nivelul pielii
- **sulfasalazină:** un medicament utilizat pentru tratamentul inflamației intestinale severe și articulare de natură reumatică
- **efavirenz, etravirină:** medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV
- **modafinil:** un medicament utilizat pentru tratamentul narcolepsiei
- **bosentan:** un medicament utilizat pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare
- **naftilina:** un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- **alfentanil, fentanil:** medicamente utilizate pentru tratamentul durerii
- **chinidină:** un medicament utilizat pentru tratamentul ritmului neregulat al inimii
- **ciclosporină, sirolimus, tacrolimus:** medicamente utilizate pentru supresia sistemului imunitar

Alunbrig împreună cu alimente și băuturi

Evitați orice produse care conțin greșfrut în timpul tratamentului, deoarece acestea pot afecta cantitatea de brigatinib din organismul dumneavoastră.

Sarcina

Alunbrig **nu este recomandat** în timpul sarcinii decât dacă beneficiile depășesc riscurile pentru copil. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru a discuta despre riscurile administrării Alunbrig în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă tratate cu Alunbrig trebuie să evite să rămână gravide. Trebuie utilizate metode contraceptive ne hormonale eficiente în timpul tratamentului și timp de 4 luni după oprirea administrării Alunbrig. Întrebați medicul care sunt metodele contraceptive care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Alunbrig. Nu se cunoaște dacă brigatinibul trece în laptele matern și dacă ar putea dăuna copilului.

Fertilitatea

Bărbaților cărora li se administrează tratament cu Alunbrig li se recomandă să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Alunbrig poate cauza tulburări de vedere, amețelă sau oboseală. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje în timpul tratamentului dacă apar astfel de manifestări.

Alunbrig conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Alunbrig conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Alunbrig

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de

Un comprimat de 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile de tratament; ulterior, un comprimat de 180 mg o dată pe zi.

Nu modificați doza fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de necesitățile dumneavoastră, iar acest lucru poate necesita utilizarea unui comprimat de 30 mg pentru a ajunge la noua doză recomandată.

Pachet de inițiere a tratamentului.

La începutul tratamentului cu Alunbrig medicul dumneavoastră vă poate prescrie un pachet de inițiere a tratamentului. Pentru a vă ajuta să începeți tratamentul, fiecare pachet de inițiere a tratamentului constă dintr-o cutie exterioară cu două cutii interioare care conțin

- 7 comprimate filmate de Alunbrig 90 mg
- 21 comprimate filmate de Alunbrig 180 mg

Doza necesară este tipărită pe pachetul de inițiere a tratamentului.

Mod de utilizare

- Luați Alunbrig o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu zdrobiți și nu dizolvați comprimatele.
- Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.
- În cazul în care vomitați după ce ați luat Alunbrig, nu mai luați alte comprimate înainte de următoarea doză programată.

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se află în flacon.

Dacă luați mai mult Alunbrig decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a recomandat.

Dacă uitați să luați Alunbrig

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Alunbrig

Nu încetați să luați Alunbrig fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- **tensiune arterială mare**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri de cap, amețeală, vedere încețoșată, durere în piept sau dificultăți la respirație.
- **probleme de vedere**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați orice tulburări vizuale, cum sunt vederea de licăriri luminoase, vedere încețoșată sau vă deranjează lumina. Medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu Alunbrig și vă poate trimite la un medic oftalmolog.
- **creșterea valorilor creatinfosfokinazei în testele de sânge** – poate indica deteriorare a mușchilor, de exemplu a mușchiului inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.
- **creșterea valorilor amilazei sau lipazei în testele de sânge** – poate indica inflamație a pancreasului
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri în partea superioară a abdomenului, inclusiv durere abdominală care se agravează când mâncați și se poate întinde spre spate, dacă slăbiți sau dacă vă este greață.
- **creșterea valorilor enzimelor hepatice în testele de sânge (aspartat-aminotransferază, alanin-aminotransferază)** poate indica deteriorare la nivelul celulelor hepatice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri în partea dreaptă a zonei stomacului, dacă vi se îngălbenesc pielea sau albul ochilor sau dacă urina este de culoare închisă.
- **valoare crescută a zahărului în sânge**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă este foarte sete, trebuie să urinați mai mult decât de obicei, vă este foarte foame, vă este rău de la stomac, vă simțiți slăbit sau obosit sau confuz.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- **inflamație a plămânilor**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice probleme pulmonare sau respiratorii noi sau agravate, inclusiv durere în piept, tuse și febră, mai ales în prima săptămână de administrare a Alunbrig, deoarece acestea pot reprezenta semne ale unor probleme grave la plămâni.
- **bătăi lente ale inimii**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți durere sau disconfort la nivelul pieptului, modificări ale ritmului bătailor inimii, amețeală, stare de confuzie sau dacă leșinați.
- **sensibilitate la lumina soarelui**
Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare orice reacție la nivelul pielii.
Vezi și pct. 2 „Atenționări și precauții”.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- inflamație a pancreasului, care poate cauza durere severă și persistentă la nivelul stomacului, însoțită sau nu de greață și vărsături (pancreatită)

Alte reacții adverse posibile sunt:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- infecție pulmonară (pneumonie)
- simptome asemănătoare răcelii (infecție la nivelul căilor respiratorii superioare)
- scădere a numărului de globule roșii în sânge (anemie), vizibilă la analizele de sânge

- scădere a numărului de globule albe în sânge, numite neutrofile și limfocite, în testele de sânge
- creștere a timpului de coagulare a sângelui, demonstrată prin testul timpului de tromboplastină parțial activată
- la analizele de sânge pot apărea valori crescute ale:
 - insulinei
 - calciului
- la analizele de sânge pot apărea valori scăzute ale:
 - fosforului
 - magneziului
 - sodiului
 - potasiului
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap
- simptome cum ar fi amorțeală, senzație de furnicături, înțepături, slăbiciune sau durere la nivelul mâinilor sau al labelor picioarelor (neuropatie periferică)
- amețelă
- tuse
- dificultăți la respirație
- diaree
- greață
- vărsături
- durere abdominală (de burtă)
- constipație
- inflamație a gurii și a buzelor (stomatită)
- creștere a valorii enzimei fosfatază alcalină la analizele de sânge – poate indica o disfuncție sau o leziune a unui organ
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi la nivelul pielii
- dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor (inclusiv spasme musculare)
- creștere a valorii creatininei la analizele de sânge – poate indica reducerea funcției renale
- oboseală
- umflare a țesuturilor, cauzată de un exces de lichide
- febră

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de trombocite în testele de sânge, care poate crește riscul de sângerări și de apariție de vânătăi
- tulburări ale somnului (insomnie)
- tulburări de memorie
- modificare a simțului gustului
- activitate electrică anormală a inimii (prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă)
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- palpitații
- gură uscată
- indigestie
- flatulență
- creștere a valorii lactat-dehidrogenazei la analizele de sânge – poate indica distrugere a țesuturilor
- creștere a valorii bilirubinei la analizele de sânge
- piele uscată
- durere musculo-scheletică la nivelul pieptului
- durere la nivelul brațelor și picioarelor
- rigiditate a mușchilor și articulațiilor
- durere și disconfort la nivelul pieptului

- durere
- creștere a valorii colesterolului la analizele de sânge
- scădere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Alunbrig

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Alunbrig

- Substanța activă este brigatinib.
Fiecare comprimat filmat de 30 mg conține brigatinib 30 mg.
Fiecare comprimat filmat de 90 mg conține brigatinib 90 mg.
Fiecare comprimat filmat de 180 mg conține brigatinib 180 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A), dioxid de siliciu coloidal hidrofob, stearat de magneziu, talc, macrogol, alcool polivinilic și dioxid de titan (vezi și pct. 2 „Alunbrig conține lactoză” și „Alunbrig conține sodiu”).

Cum arată Alunbrig și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Alunbrig sunt de culoare albă până la aproape albă, ovale (90 mg și 180 mg) sau rotunde (30 mg). Acestea sunt convexe în partea superioară și inferioară.

Alunbrig 30 mg:

- Fiecare comprimat de 30 mg conține brigatinib 30 mg.
- Comprimatele filmate au un diametru de aproximativ 7 mm și sunt marcate cu „U3” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Alunbrig 90 mg:

- Fiecare comprimat de 90 mg conține brigatinib 90 mg.
- Comprimatele filmate au o lungime de aproximativ 15 mm și sunt marcate cu „U7” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Alunbrig 180 mg:

- Fiecare comprimat de 180 mg conține brigatinib 180 mg.
- Comprimatele filmate au o lungime de aproximativ 19 mm și sunt marcate cu „U13” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

Alunbrig este disponibil în folii termosudate din plastic (blistere) ambalate într-o cutie cu:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 sau 112 comprimate filmate
- Alunbrig 90 mg: 7 sau 28 comprimate filmate
- Alunbrig 180 mg: 28 comprimate filmate

De asemenea, Alunbrig este disponibil în flacoane din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține un recipient cu desicant și este ambalat într-o cutie cu:

- Alunbrig 30 mg: 60 sau 120 comprimate filmate
- Alunbrig 90 mg: 7 sau 30 comprimate filmate
- Alunbrig 180 mg: 30 comprimate filmate

A se ține recipientul cu desicant în flacon.

Alunbrig este disponibil sub forma unui pachet de inițiere a tratamentului. Fiecare pachet constă dintr-o cutie exterioară cu două cutii interioare conținând:

- Alunbrig 90 mg comprimate filmate
1 folie termosudată din plastic (blister) conținând 7 comprimate filmate
- Alunbrig 180 mg comprimate filmate
3 folii termosudate din plastic (blistere) conținând 21 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

França

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

Irlanda

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.