

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete
Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 56 mg laktozemonohidrata.

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 168 mg laktozemonohidrata.

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 336 mg laktozemonohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmskoobložena tableta (tableta)

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, bela do umazano bela filmsko obložena tableta premera približno 7 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako »U3« in brez oznake na drugi strani.

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, bela do umazano bela filmsko obložena tableta dolžine približno 15 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako »U7« in brez oznake na drugi strani.

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete

Ovalna, bela do umazano bela filmsko obložena tableta dolžine približno 19 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako »U13« in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK.

Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Alunbrig mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil za zdravljenje raka.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alunbrig je treba potrditi ALK-pozitiven nedrobnocelični pljučni rak. Za potrditev bolnikov z ALK-pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je potreben validiran ALK test (glejte poglavje 5.1). Za ocenjevanje ALK-pozitivnega nedrobnoceličnega pljučnega rakase priporoča uporaba laboratorija z dokazano usposobljenostjo za uporabo specifične tehnologije.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Alunbrig je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan.

Če jemanje zdravila Alunbrig prekinete za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden odmerek povečate na predhodno toleriran odmerek.

Če odmerek ni bil zaužit ali se je po zaužitju pojavilo bruhanje, bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora naslednji odmerek vzeti ob predhodno načrtovanem času.

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler je opazna klinična korist.

Prilagoditve odmerka

Na podlagi individualne ocene varnosti in prenašanja bosta morda potrebna prekinitev odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerka.

Ravni zmanjšanja odmerka zdravila Alunbrig so povzete v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene ravni zmanjšanja odmerka zdravila Alunbrig

Odmerjanje	Ravni zmanjšanja odmerka		
	prvič	drugič	tretjič
90 mg enkrat na dan (prvih 7 dni)	zmanjšanje na 60 mg enkrat na dan	trajno prenehanje	navedba smiselno ni potrebna
180 mg enkrat na dan	zmanjšanje na 120 mg enkrat na dan	zmanjšanje na 90 mg enkrat na dan	zmanjšanje na 60 mg enkrat na dan

Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je potrebno ukiniti, če bolnik ne prenaša odmerka 60 mg enkrat na dan.

Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig za obvladovanje neželenih učinkov so povzeta v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeni odmerki zdravila Alunbrig ob pojavu neželenega učinka

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka
Intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis	Stopnja 1	- Če se neželeni učinek pojavi v prvih 7 dneh zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti do okrevanja na izhodiščno vrednost, nato pa se zdravljenje nadaljuje z nespremenjenim odmerkom (odmerek se ne zviša na 180 mg enkrat dnevno). - Če se IPB/pnevmonitis pojavi po preteku prvih 7 dni zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti do okrevanja na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z enakim odmerkom, kot je bil pred prekinitvijo. - Če se IPB/pnevmonitis ponovi, je potrebno zdravljenje z zdravilom Alunbrig trajno ukiniti.
	Stopnja 2	- Če se IPB/pnevmonitis pojavi v prvih 7 dneh zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti do okrevanja na izhodiščno vrednost, nato pa se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom, kot je opisano v preglednici 1 in se odmerka ne sme zvišati na 180 mg enkrat dnevno. - Če se IPB/pnevmonitis pojavi po preteku prvih 7 dni zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti do okrevanja na izhodiščno vrednost. Zdravljenje z zdravilom Alunbrig se nato nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom, kot je opisano v preglednici 1. - Če se IPB/pnevmonitis ponovi, je potrebno zdravljenje z zdravilom Alunbrig trajno ukiniti.
	Stopnja 3 ali 4	Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je potrebno trajno ukiniti.
Hipertenzija	Hipertenzija stopnje 3 (SBP $\geq$ 160 mmHg ali DBP $\geq$ 100 mmHg, potreben je bil medicinski poseg, več kot eno antihipertenzivno zdravilo ali bolj intenzivno zdravljenje, kot je bilo že uporabljeno)	- Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je treba prekiniti, dokler se hipertenzija ne povrne na stopnjo $\leq$ 1 (SBP < 140 mmHg in DBP < 90 mmHg), nato se nadaljuje z nespremenjenim odmerkom. - Če se hipertenzija stopnje 3 ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti, dokler se hipertenzija ne povrne na stopnjo $\leq$ 1, nato pa se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom, kot je opisano v preglednici 1, ali trajno ukine.
	Hipertenzija stopnje 4 (z življenjsko ogrožajočimi posledicami, potrebno je bilo nujno posredovanje)	- Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je treba prekiniti, dokler se hipertenzija ne povrne na stopnjo $\leq$ 1 (SBP < 140 mmHg in DBP < 90 mmHg), nato pa se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom, kot je opisano v preglednici 1, ali trajno ukine. - Če se hipertenzija stopnje 4 ponovi, je potrebno zdravljenje z zdravilom Alunbrig trajno ukiniti.

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka
Bradikardija (srčni utrip manj kot 60 utripov na minuto)	Simptomatska bradikardija	• Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je treba prekiniti do okrevanja na asimptomatsko bradikardijo ali do srčnega utripa 60 utripov na minuto ali več. • Če je ugotovljeno, da povzroča bradikardijo sočasno uporabljeno zdravilo in je zdravljenje s tem zdravilom prekinjeno ali je odmerek prilagojen, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig, po okrevanju na asimptomatsko bradikardijo ali pri srčnem utripu 60 utripov na minuto ali več, nadaljevati z nespremenjenim odmerkom. • Če za sočasno uporabljena zdravila ni znano, ali povzročajo bradikardijo oz. njihova uporaba ni prekinjena ali odmerek prilagojen, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig, po okrevanju na asimptomatsko bradikardijo ali pri srčnem utripu 60 utripov na minuto ali več, nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.
	Bradikardija z življenjsko ogrožajočimi posledicami, potrebno je bilo nujno posredovanje	• Če je ugotovljeno, da povzroča bradikardijo sočasno uporabljeno zdravilo in je zdravljenje s tem zdravilom prekinjeno ali je odmerek prilagojen, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig, po okrevanju na asimptomatsko bradikardijo ali pri srčnem utripu 60 utripov na minuto ali več, nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1. • Zdravljenje z zdravilom Alunbrig je treba trajno ukiniti, če ni ugotovljeno, da sočasno uporabljena zdravila prispevajo k nastanku bradikardije. • V primeru ponovitve je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig trajno ukiniti.
Zvišana kreatin fosfokinaza (CPK)	Zvišanje kreatin fosfokinaze stopnje 3 ali 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) z bolečino v mišicah in mišično oslabeledostjo stopnje ≥ 2	• Uporabo zdravila Alunbrig je treba začasno prekiniti, doklerni CPK zvišan le do stopnje ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) ali na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z nespremenjenim odmerkom. • Če se zvišanje CPK na stopnjo 3 ali 4 ponovi z bolečinami v mišicah ali oslabeledostjo stopnje ≥ 2, je treba uporabo zdravila Alunbrig začasno prekiniti, doklerni CPK zvišan le do stopnje ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) ali na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka
Zvišanje lipaze ali amilaze	Zvišanje lipaze ali amilaze stopnje 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	- Uporabo zdravila Alunbrig je treba začasno prekiniti do okrevanja na stopnjo ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) ali na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z nespremenjenim odmerkom. - Če se zvišanje lipaze ali amilaze na stopnjo 3 ponovi, je treba uporabo zdravila Alunbrig začasno prekiniti, do okrevanja na stopnjo ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) ali na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.
	Zvišanje lipaze ali amilaze stopnje 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	Uporabo zdravila Alunbrig je treba do okrevanja na stopnjo ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) začasno prekiniti, nato se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.
Hepatotoksičnost	Zvišanje stopnje ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) z bilirubinom $\leq 2 \times \text{ULN}$	Uporabo zdravila Alunbrig je treba, do okrevanja na izhodiščno vrednost ali $\leq 3 \times \text{ULN}$, začasno prekiniti, nato se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.
	Zvišanje stopnje ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) ALT ali AST s sočasno skupnim zvišanjem bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ v odsotnosti holestaze ali hemolize	Uporabo zdravila Alunbrig je treba trajno ukiniti.
Hiperglikemija	Stopnja 3 (več kot 250 mg/dl ali 13,9 mmol/l) ali več	Če ustreznega hiperglikemičnega nadzora z optimalnim zdravljenjem ni mogoče doseči, je treba zdravilo Alunbrig prenehati uporabljati, dokler ne dosežemo ustreznega hiperglikemičnega nadzora. Ob okrevanju je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1 ali trajno ukiniti.
Motnja vida	Stopnji 2 ali 3	Uporabo zdravila Alunbrig je treba začasno prekiniti, do okrevanja na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost, nato se nadaljuje z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1.
	Stopnja 4	Uporabo zdravila Alunbrig je treba trajno ukiniti.

Neželeni učinek	Resnost*	Sprememba odmerka
Drugi neželeni učinki	Stopnja 3	- Uporabo zdravila Alunbrig je treba do okrevanja na izhodiščno vrednost začasno prekiniti, nato se nadaljuje z nespremenjenim odmerkom. - Če se ponovi neželeni učinek stopnje 3, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrigdo okrevanja na izhodiščno vrednost začasno prekiniti, ter nato nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1 ali trajno ukiniti.
	Stopnja 4	- Uporabo zdravila Alunbrig je treba do okrevanja na izhodiščno vrednost začasno prekiniti, nato nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1. - Če se ponovi učinek stopnje 4, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrigdo okrevanja na izhodiščno vrednost začasno prekiniti, ter nato nadaljevati z naslednjim nižjim odmerkom v skladu s preglednico 1 ali trajno ukiniti.
CPK = kreatin fosfokinaza; DBP = diastolični krvni tlak; SBP = sistolični krvni tlak; ULN = zgornja meja normalne vrednosti		

*Razvrščeni po nacionalnem kriteriju nacionalnega inštituta za rak za neželene učinke. Različica 4.0 (NCICTCAE v4).

Posebna populacija

Starejši

Omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Alunbrig pri bolnikih, starih 65 let ali več, kažejo, da prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 4.8). Podatki za bolnike, starejše od 85 let, niso na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) ali z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B) prilagoditev odmerka zdravila Alunbrig ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) je priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Za bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic (ocenjena stopnjaglomerularne filtracije (eGFR) ≥ 30 ml/min) prilagoditev odmerka zdravila Alunbrig ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) je priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro ledvic je zlasti v prvem tednu treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.), ki lahko nakazujejo na IPB/pnevmonitis (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Alunbrig pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Alunbrig je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele in z vodo. Zdravilo Alunbrig se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Grenivka ali sok grenivke lahko poveča koncentracijo brigatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki na pljuča

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Alunbrig, lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z značilnostmi, ki so enake kot pri IPB/pnevmonitisu (glejte poglavje 4.8).

Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in kratek interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Te dejavnike je treba upoštevati pri odločanju o zdravljenju z zdravilom Alunbrig. Bolniki z anamnezo IPB ali s pnevmonitisom induciranim z zdravili so bili izključeni iz ključnih preskušanj.

Nekateri bolniki so zaradi pnevmonitisa zboleli kasneje med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig.

Bolnike je zlasti v prvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pnevmonitisa s poslabšanimi simptomi boleznih dihal, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pnevmonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa oceniti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučna embolija, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig, se je pojavila hipertenzija (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig je treba redno nadzorovati krvni tlak. Hipertenzijo je treba zdraviti v skladu s standardnimi smernicami za nadzor krvnega tlaka. Pri bolnikih je treba pogosteje nadzirati srčni utrip, če se sočasni uporabi zdravil, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, ni mogoče izogniti. V primeru hude hipertenzije ($\geq$ stopnja 3) je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig začasno prekiniti, dokler se hipertenzija ne povrne na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost. Odmerek je treba ustrezno spremeniti (glejte poglavje 4.2).

Bradikardija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig, se je pojavila bradikardija (glejte poglavje 4.8). Pri jemanju zdravila Alunbrig v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, je potrebna previdnost. Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak.

Če pride do simptomatske bradikardije, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig začasno prekiniti in ovrednotiti sočasno uporabljena zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo. Po okrevanju je treba odmerek ustrezno spremeniti (glejte poglavje 4.2). V primeru življenjsko nevarne bradikardije, ko sočasno uporabljena zdravila k temu niso prispevala, ali v primeru ponovitve, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Motnje vida

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig, so se kot neželeni učinek pojavile motnje vida (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Pri novih ali poslabšanju hudih motenj vida je treba upoštevati oftalmološko oceno in razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig, se je pojavilo zvišanje CPK (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic. Pri zdravljenju z zdravilom Alunbrig je treba redno spremljati koncentracijo CPK. Glede na resnost zvišanja CPK in če je ta povezana z bolečino v mišicah ali mišično oslabeledostjo, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek (glejte poglavje 4.2).

Zvišanje encimov trebušne slinavke

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig, se je pojavilo zvišanje amilaze in lipaze (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig je treba redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig, so se pojavila zvišanja jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubin (glejte poglavje 4.8). Delovanje jeter, vključno z AST, ALT in celotnim bilirubinom, je treba oceniti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alunbrig in nato vsaka 2 tedna v prvih 3 mesecih zdravljenja. Nato je treba redno izvajati spremljanje. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig, so se pojavile zvišane vrednosti glukoze v serumu. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alunbrig je treba oceniti glukozo v serumu, ter jo nato redno spremljati. Po potrebi je treba začeti ali optimizirati antihiperglikemično zdravljenje. Če ustreznega hiperglikemičnega nadzora ni mogoče doseči z optimalnim zdravljenjem, je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig začasno prekiniti, dokler se ne doseže ustrezen hiperglikemični nadzor; po okrepanju razmisliti o zmanjšanju odmerka, kot je opisano v preglednici 1, ali pa zdravljenje z zdravilom Alunbrig opustiti.

Medsebojno delovanje zdravil

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A (glejte poglavje 4.5). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi zdravila z zmernimi induktorji CYP3A, se lahko odmerek zdravila Alunbrig po 7 dneh zdravljenja povečuje za 30 mg glede na trenutni odmerek, ki ga bolnik prenaša, do največ dvakratnega odmerka zdravila Alunbrig, ki ga je bolnik prenašal pred začetek dajanja zmernega induktorja CYP3A. Po prekinitvi zdravljenja z zmernim induktorjem CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred uvedbo zmernega induktorja CYP3A.

Fotosenzitivnost in fotodermatoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig, se je pojavila fotosenzitivnost na sončno svetlobo (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj se med jemanjem zdravila Alunbrig in vsaj 5 dni po prenehanju zdravljenja izogibajo dolgotrajnemu izpostavljanju soncu. Ko so na prostem, je treba

bolnikom svetovati, naj nosijo klobuk in zaščitna oblačila ter naj uporabljajo širokospektralno ultravijolično A (UVA)/ultravijolično B (UVB) zaščito pred soncem ter balzam za ustnice (SPF $\geq$ 30), da se zaščitijo pred možnimi sončnimi opeklinami. Pri hudih fotosenzitivnih reakcijah ($\geq$ 3. stopnje) je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig prekiniti do okrevanja na izhodiščno vrednost. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Plodnost

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi

Zaviralci CYP3A

Študije *in vitro* so pokazale, da je brigatinib substrat CYP3A4/5. Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, v odmerku 200 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom 90 mg brigatiniba, povečala brigatinib C_{maks} za 21 %, AUC_{0-INF} za 101 % (2-kratni) in AUC_{0-120} 82 % (< 2-kratni), glede na 90 mg odmerek brigatiniba, ki je bil zaužit samostojno. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nelfinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antimikotiki (npr. ketokonazolom, vorikonazolom) in nefazodonom, se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati za približno 50 % (to je s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg). Po prekinitvi jemanja močnega inhibitorja CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik še prenašal pred začetkom jemanja močnega inhibitorja CYP3A.

Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40 % na podlagi simulacij iz farmakološko določenega farmakokinetičnega modela. Pri kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno odmerjano z zmernimi zaviralci CYP3A.

Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracije brigatiniba v plazmi in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP2C8

Študije *in vitro* so pokazale, da je brigatinib substrat CYP2C8. Pri zdravih osebah je sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, v odmerku 600 mg dvakrat na dan z enim odmerkom 90 mg brigatiniba, zmanjšala brigatinib C_{maks} za 41 %, AUC_{0-INF} za 12 % in AUC_{0-120} za 15 %, glede na 90 mg odmerek brigatiniba, ki je bil zaužit samostojno. Učinek gemfibrozila na farmakokinetiko brigatiniba ni klinično pomemben in osnovni mehanizem za

zmanjšano izpostavljenost brigatinibu ni znan. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zaviralci P-gp in BCRP

Brigatinib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein) *in vitro*. Glede na to da brigatinib izkazuje visoko topnost in visoko prepustnost, ne pričakujemo, da bi inhibicija P-gp in BCRP povzročila klinično pomembno spremembo sistemske izpostavljenosti brigatinibu. Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno.

Učinkovine, ki lahko znižajo koncentracijo brigatiniba v plazmi

Induktorji CYP3A

Pri zdravih preiskovancih je sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, ki je močan induktor CYP3A, v odmerku 600 mg na dan z enkratnim odmerkom 180 mg brigatiniba zmanjšal brigatinib C_{maks} za 60 %, AUC_{0-INF} za 80 % (5-kratnik) in AUC_{0-120} 80 % (5-kratnik), glede na 180 mg odmerek brigatiniba, ki je bil zaužit samostojno. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko.

Zmerni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50 % na osnovi simulacij iz farmakološko določenega farmakokinetičnega modela. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi zdravila z zmernimi induktorji CYP3A, se lahko odmerek zdravila Alunbrig po 7 dneh zdravljenja povečuje za 30 mg glede na trenutni odmerek, ki ga bolnik prenaša, do največ dvakratnega odmerka zdravila Alunbrig, ki ga je bolnik prenašal pred začetek dajanja zmernega induktorja CYP3A. Po prekinitvi zdravljenja z zmernim induktorjem CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred uvedbo zmernega induktorja CYP3A.

Učinkovine, katerim lahko brigatinib spremeni koncentracijo v plazmi

Substrati CYP3A

Študije *in vitro* v hepatocitih so pokazale, da je brigatinib induktor CYP3A4. Pri bolnikih z rakom je sočasna uporaba večkratnih dnevnih odmerkov zdravila Alunbrig po 180 mg in enkratnega 3-mg peroralnega odmerka midazolama, občutljivega substrata CYP3A, zmanjšala C_{max} midazolama za 16 %, AUC_{0-INF} za 26 % in AUC_{0-last} za 30 %, glede na 3-mg peroralni odmerek midazolama, ki ga je bolnik prejel samega. Brigatinib zmanjšuje koncentracije v plazmi sočasno uporabljenih zdravil, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilom, fentanilom, kinidinom, ciklosporinom, sirolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost.

Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja).

Transportni substrati

Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin), BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1), in 2K (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Alunbrig je treba svetovati, naj ne zanosijo in moškim, ki se zdravijo z zdravilom Alunbrig je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig.

Nosečnost

V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo, lahko to povzroči okvaro ploda. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki za uporabo zdravila Alunbrig pri nosečnicah niso na voljo. Zdravila Alunbrig ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki ne morejo izključiti morebitnega izločanja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na plodnost. Na podlagi študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri samcih lahko zdravilo Alunbrig pri moških zmanjša plodnost (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh ugotovitev na plodnost pri ljudeh ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Alunbrig ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost, ker lahko bolniki med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig doživljajo motnje vida, omotico ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 25\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, so zvišana AST, zvišana CPK, hiperglikemija, povečana lipaza, hiperinsulinemija, diareja, povečana ALT, povečana amilaza, anemija, navzea, utrujenost, hipofosfatemija, zmanjšano število limfocitov, kašelj, povečana alkalna fosfataza, izpuščaji, zvišana vrednost APTT, mialgija, glavobol, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, dispneja in bruhanje.

Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, razen učinkov, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili pljučnica, pnevmonitis, dispneja in piroksija.

Preglednica neželenih učinkov

Podatki, navedeni v nadaljevanju, temeljijo na izpostavljenosti zdravilu Alunbrig ob upoštevanju priporočenega režima odmerjanja v treh kliničnih študijah: klinična študija faze 3 (ALTA 1 L) pri

bolnikih z napredovalim NSCLC, pozitivnim na ALK, ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK (N = 136); klinična študija faze 2 (ALTA) pri bolnikih z NSCLC, pozitivnim na ALK, ki so bili zdravljeni z zdravilom Alunbrig in ki so bili predhodno zdravljeni s krizotinibom (N = 110); in klinična študija stopnjevanja/razširjanja odmerka faze 1/2 pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi (N = 28). Pri teh študijah je bila mediana trajanja izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Alunbrig ob upoštevanju priporočenega režima odmerjanja, 21,8 meseca.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so predstavljeni v preglednici 3 in so navedeni glede na organske sisteme, prednostne izraze in pogostnost. Kategorije pogostnosti so zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni glede na pogostnost pojavljanja.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig (v skladu s skupnimi terminološkimi kriteriji za neželene učinke (CTCAE) različica 4.03) pri režimu z odmerkom 180 mg (N = 274)

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki [†] vse stopnje	Neželeni učinki stopnja 3-4
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	pljučnica ^{a, b} okužba zgornjih dihal	
	Pogosti		pljučnica ^a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	anemija znižano število limfocitov zvišan APTT znižano število belih krvnih celic znižano število nevtrofilcev	znižano število limfocitov
	Pogosti	znižano število trombocitov	zvišan APTT anemija
	Občasni		znižano število nevtrofilcev
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	hiperglikemija hiperinsulinemija ^c hipofosfatemija hipomagneziemija hiperkalcemija hiponatriemija hipokaliemija zmanjšan apetit	
	Pogosti		hipofosfatemija hiperglikemija hiponatriemija hipokaliemija zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosti	nespečnost	
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol ^d periferna nevropatija ^e omotičnost	
	Pogosti	poslabšan spomin disgevizija	glavobol ^d periferna nevropatija ^e
	Občasni		omotica
Očesne bolezni	Zelo pogosti	motnje vida ^f	
	Pogosti		motnje vida ^f

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki[†] vse stopnje	Neželeni učinki stopnja 3-4
Srčne bolezni	Pogosti	bradikardija ^g elektrokardiogram – podaljšan interval QT tahikardija ^h palpitacije	elektrokardiogram – podaljšan interval QT
	Občasni		bradikardija ^g
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipertenzija ⁱ	hipertenzija ⁱ
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	kašelj dispneja ^j	
	Pogosti	pnevmonitis ^k	pnevmonitis ^k dispneja ^j
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	zvišana lipaza driska zvišana amilaza navzea bruhanje bolečine v trebuhu ^l zaprtje stomatitis ^m	zvišana lipaza
	Pogosti	suha usta dispepsija napenjanje	zvišana amilaza navzea bolečine v trebuhu ^l driska
	Občasni	pankreatitis	bruhanje stomatitis ^m dispepsija pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	zvišan AST zvišan ALT zvišana alkalna fosfataza	
	Pogosti	zvišanje krvne laktat dehidrogenaze hiperbilirubinemija	zvišan ALT zvišan AST zvišana alkalna fosfataza
	Občasni		hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj ⁿ pruritus ^o	
	Pogosti	suha koža fotosenzitivna reakcija ^p	izpuščaj ⁿ fotosenzitivna reakcija ^p
	Občasni		suha koža pruritus ^o
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	zvišana CPK v krvi mialgija ^q artralgija	zvišana CPK v krvi
	Pogosti	bolečine mišično-skeletnega sistema v prsnem košu bolečine v okončinah mišično-skeletna togost	
	Občasni		bolečine v okončinah bolečine mišično-skeletnega sistema v prsnem košu mialgija ^q

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki [†] vse stopnje	Neželeni učinki stopnja 3-4
Bolezni sečil	Zelo pogosti	zvišan kreatinin v krvi	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	utrujenost ^t edem ^s pireksia	
	Pogosti	bolečine v prsnem košu, ki niso srčnega izvora nelagodje v prsnem košu bolečine	utrujenost ^t
	Občasni		pireksija edem ^s bolečine v prsnem košu, ki niso srčnega izvora
Preiskave	Pogosti	zvišanje ravni holesterola v krvi ^t zmanjšanje telesne mase	
	Občasni		zmanjšanje telesne mase

[†]Pogostnosti za izraze neželenih učinkov, povezane s kemijskimi in hematološkimi laboratorijskimi spremembami, so bile določene na podlagi pogostnosti nenormalnih laboratorijskih odstopanj od izhodiščne vrednosti.

^a Vključuje atipično pljučnico, pljučnico, aspiracijsko pljučnico, kriptokokno pljučnico, okužbo spodnjih dihal, okužbo pljuč

^b Vključuje dogodke 5. stopnje

^c Stopnja se ne določa

^d Vključuje glavobol, sinusni glavobol, občutek nelagodja v glavi, migrena, tenzijski glavobol

^e Vključuje parestezijo, periferno senzorično nevropatijo, disestezijo, hiperestezijo, hipoestezijo, nevralgijo, periferno nevropatijo, nevrotoksičnost, periferno motorno nevropatijo, polinevropatijo, pekoč občutek, postherpetično nevralgijo

^f Vključuje spremenjeno vizualno percepcijo globine, katarakte, pridobljeno barvno slepoto, diplopijo, glavkom, zvišan očesni tlak, makularni edem, fotofobijo, fotopsijo, edem mrežnice, zamegljen vid, zmanjšano ostrino vida, okvaro vidnega polja, okvaro vida, odstop steklovine od mrežnice, motnje v steklovini, prehodna izguba vida (amaurosis fugax)

^g Vključuje bradikardijo, sinusno bradikardijo

^h Vključuje sinusno tahikardijo, tahikardijo, atrijsko tahikardijo, povečanje srčnega utripa

ⁱ Vključuje zvišan krvni tlak, diastolično hipertenzijo, hipertenzijo, sistolično hipertenzijo

^j Vključuje dispnejo, dispnejo ob naporu

^k Vključuje intersticijsko pljučno bolezen, pnevmonitis

^l Vključuje nelagodje v trebuhu, napenjanje, bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, epigastrično nelagodje

^m Vključuje aftozni stomatitis, stomatitis, aftozni čir, razjede v ustih, mehurje na ustni sluznici

ⁿ Vključuje akneiformni dermatitis, eritem, eksfoliativni izpuščaj, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, papularni izpuščaj, srbeči izpuščaj, pustulozni izpuščaj, dermatitis, alergijski dermatitis, kontaktni dermatitis, generaliziran eritem, folikularni izpuščaj, urtikarijo, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj

^o Vključuje pruritus, alergijski pruritus, generalizirani pruritus, genitalni pruritus, vulvovaginalni pruritus

^p Vključuje fotosenzibilno reakcijo, polimorfni svetlobni izpuščaj, solarni dermatitis

^q Vključuje mišično-skeletne bolečine, mialgijo, mišične krče, napetost mišic, trzanje mišic, mišično-skeletno nelagodje

^r Vključuje astenijo, utrujenost

^s Vključuje edem veke, obrazni edem, periferni edem, periorbitalni edem, otekanje obraza, generaliziran edem, periferno oteklino, angioedem, otekanje ustnic, periorbitalno otekanje, otekanje kože, otekanje očesnih vek

^t Vključuje povišanje holesterola v krvi, hiperholesterolemijo

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na pljuča

V študiji ALTA 1 L se je pri 2,9 % bolnikov že v zgodnjem obdobju zdravljenja (v 8 dneh) pojavila intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis katere koli stopnje, pri 2,2 % bolnikov pa se je pojavila intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis 3.–4. stopnje. Primerov z intersticijsko boleznijo pljuč/pnevmonitisom s smrtnim izidom ni bilo. Pri 3,7 % bolnikov se je pnevmonitis pojavil v poznejšem obdobju zdravljenja.

V študiji ALTA so se pri 6,4 % bolnikov pojavili neželeni učinki na pljuča (vseh stopenj), vključno z IPB/pnevmonitisom, pljučnico in dispnejo, v zgodnjem obdobju zdravljenja (v 9 dneh, mediana pojava: 2 dni); 2,7 % bolnikov je imelo neželene učinke na pljuča stopnje 3-4 in 1 bolnik (0,5 %) pljučnico, ki se je končala s smrtjo. Po neželenih učinkih na pljuča stopnje 1-2 je bilo zdravljenje z zdravilom Alunbrig bodisi prekinjeno, ter se je kasneje nadaljevalo, ali je bil odmerek znižan. Zgodnji neželeni učinki na pljuča so se prav tako pojavili v študiji stopnjevanja odmerka pri bolnikih (N = 137) (študija 101), vključno s tremi smrtnimi primeri (hipoksija, sindrom akutne respiratorne stiske in pljučnica). Dodatno se je pri 2,3 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom v študiji ALTA pojavil pnevmonitis, pri čemer sta imela 2 bolnika pnevmonitis stopnje 3 (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Starejše osebe

Pri 10,1 % bolnikih, starih ≥ 65 let, so poročali o zgodnjem neželenem učinku na pljuča v primerjavi s 3,1 % bolnikov, mlajših od 65 let.

Hipertenzija

Pri 30 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig, se je pojavila hipertenzija pri režimu z odmerkom 180 mg, pri čemer je 11 % bolnikov imelo hipertenzijo stopnje 3. Znižanje odmerka zaradi hipertenzije je bilo potrebno pri 1,5 % pri režimu z odmerkom 180 mg. Povprečni sistolični in diastolični krvni tlak se je pri vseh bolnikih sčasoma zvišal (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Bradikardija

Pri 8,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig pri režimu z odmerkom 180 mg, se je pojavila bradikardija.

O srčnem utripu z manj kot 50 utripov na minuto so poročali pri 8,4 % bolnikov v režimu s 180 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Motnja vida

Pri 14 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig pri režimu z odmerkom 180 mg, so se pojavile motnje vida kot neželeni učinki. Od tega so poročali o neželenih učinkih stopnje 3 (1,1 %), vključno z makularnim edemom in katarakto.

Zmanjšanje odmerka zaradi motenj vida je bilo izvedeno pri dveh bolnikih (0,7 %) pri režimu z odmerkom 180 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Periferna nevropatija

Pri 20 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo pri režimu z odmerkom 180 mg, pojavili neželeni učinki povezani s periferno nevropatijo. Pri trinidesetih odstotkih bolnikov so se vsi neželeni učinki povezani s periferno nevropatijo razrešili. Mediano trajanje neželenih učinkov povezanih s periferno nevropatijo je bilo 6,6 meseca, največ 28,9 meseca.

Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK)

V študijah ALTA 1 L in ALTA se je pri 64 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig pri režimu z odmerkom 180 mg, pojavilo zvišanje CPK. Pojav zvišanja CPK na stopnjo 3-4 je bil 18 %. Mediani čas za pojav zvišanja CPK je bil 28 dni.

Zmanjšanje odmerka zaradi zvišanja CPK je bilo potrebno pri 10 % bolnikov z režimom s 180 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zvišanje encimov trebušne slinavke

Pri 47 % oz. 54 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig pri režimu z odmerkom 180 mg, se je pojavilo zvišanje amilaze oz. lipaze. Zvišanje na stopnjo 3 in 4 se je pojavilo za amilazo v 7,7 % in za lipazo v 15 %. Mediani čas do začetka zvišanja je bil za amilazo 16 dni in za lipazo 29 dni.

Zmanjšanje odmerka zaradi zvišanja lipaze je bilo potrebno pri 4,7 % bolnikov in zaradi zvišanja amilaze pri 2,9 % bolnikov, pri režimu z odmerkom 180 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zvišanje jetrnih encimov

Pri 49 % oz. 68 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Alunbrig pri režimu z odmerkom 180 mg, se je pojavilo zvišanje ALT oz. AST. Zvišanje na stopnjo 3 in 4 se je pojavilo za ALT v 4,7 % in za AST v 3,6 %.

Zmanjšanje odmerka zaradi zvišanja vrednosti ALT oz. AST je bilo potrebno pri 0,7 % oz. 1,1 % bolnikov, pri režimu z odmerkom 180 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hiperglikemija

Pri 61 % bolnikov se je pojavila hiperglikemija. Hiperglikemija stopnja 3 se je pojavila pri 6,6 % bolnikov.

Pri nobenem bolniku ni bilo potrebno znižati odmerka zaradi hiperglikemije.

Fotosenzitivnost in fotodermatoza

Združena analiza sedmih kliničnih preskušanj s podatki o 804 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig z različnimi režimi odmerjanja, je pokazala, da so o fotosenzitivnosti in fotodermatozi poročali pri 5,8 % bolnikov in stopnji 3–4 pri 0,7 % bolnikov. Do zmanjšanja odmerka je prišlo pri 0,4 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za prevelik odmerek zdravila Alunbrig ni. V primeru prevelikega odmerka je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) in mu zagotoviti ustrezno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, koda ATC: L01ED04

Mehanizem delovanja

Brigatinib je zaviralec tirozin-kinaze, ki cilja na ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) in receptorje insulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1R). Brigatinib zavira avtofosforilacijo ALK in ALK posredovano fosforilacijo zaviralnega signalizacijskega proteina STAT3 v analizah *in vitro* in *in vivo*.

Brigatinib zavira *in vitro* proliferacijo celičnih linij, ki izražajo fuzijske proteine EML4-ALK in NPM-ALK ter izkazuje od odmerka odvisno zaviranje rasti EML4-ALK pozitivnega NSCLC ksenotransplantata pri miših. Brigatinib je *in vitro* in *in vivo* zaviral preživetje celic, ki izražajo mutantne oblike EML4-ALK, povezane z odpornostjo proti inhibitorjem ALK, vključno z G1202R in L1196M.

Srčna elektrofiziologija

V študiji 101 je bil potencial podaljšanja intervala QT zdravila Alunbrig ocenjen pri 123 bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki so enkrat dnevno prejeli odmerke brigatiniba od 30 mg do 240 mg. Najvišja povprečna vrednost spremembe QTcF (popravek QT po Fridericiju) glede na izhodišče je bila manj kot 10 ms. Analiza izpostavljenosti-QT ni pokazala od koncentracije odvisnega podaljšanja intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

ALTA 1 L

Varnost in učinkovitost zdravila Alunbrig so ovrednotili v randomiziranem (1:1), odprtem, multicentričnem preskušanju (ALTA 1 L) pri 275 odraslih bolnikih z napredovalimi ALK-pozitivnim NSCLC, ki predhodno niso prejeli zdravljenja, ciljno usmerjenega na ALK. Vključitveni kriteriji so dopuščali vključevanje bolnikov z dokumentirano preureditvijo ALK na podlagi lokalnega standarda preskušanja in stanja zmogljivosti ECOG uspešnosti 0–2. Bolnikom je bilo dovoljeno do 1 predhodno zdravljenje s kemoterapijo pri lokalno napredovali ali metastatski bolezni. Primerni so bili nevrološko stabilni bolniki z zdravljenimi ali nezdravljenimi metastazami centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z leptomeningealnimi metastazami. Bolniki z anamnezo intersticijske bolezni pljuč, pnevmonitisa, povezanega z zdravili, ali radiacijske pljučnice so bili izključeni.

Bolniki so bili naključno randomizirani v razmerju 1:1, tako da so prejeli zdravilo Alunbrig 180 mg enkrat na dan s 7-dnevnim začetnim odmerkom 90 mg enkrat na dan (N = 137) ali peroralno 250 mg krizotiniba dvakrat na dan (N = 138). Randomizacija je bila stratificirana z metastazami v možganih (prisotno, odsotno) in s predhodno uporabo kemoterapije pri lokalno napredovali ali metastatski bolezni (da, ne).

Bolniki v kraku s krizotinibom, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, so lahko prešli na zdravljenje z zdravilom Alunbrig. Med vsemi 121 bolniki, ki so bili randomizirani na krak s krizotinibom in so do končne analize prekinili zdravljenje v študiji, je 99 (82 %) bolnikov naknadno prejelo zaviralce tirozin kinaze ALK (TKI). Osemdeset (66 %) bolnikov, ki so bili randomizirani v krak s krizotinibom, je prejelo nadaljnje zdravljenje z zdravilom Alunbrig, vključno s 65 (54 %) bolniki, ki so v študiji prešli na drugi krak.

Glavni dejavnik izida je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) v skladu s kriteriji ocenjevanja odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1), kot jih je ocenil Odbor za slepi neodvisni pregled (BIRC - Blinded Independent Review Committee). Dodatni dejavniki izida, ki jih je ocenil odbor BIRC, vključujejo potrjeno objektivno stopnjo odziva (ORR - objective response rate), trajanje odziva (DOR - duration of response), čas do odziva, stopnjo nadzora bolezni (DCR - disease control rate), intrakranialni ORR, intrakranialni PFS in intrakranialni DOR. Izidi, ki jih je ocenil preiskovalec, vključujejo PFS in splošno preživetje.

Osnovna demografija in značilnosti bolezni pri študiji ALTA 1 L so bile: mediana starost 59 let (razpon od 27 do 89; 32 % 65 let in več), 59 % belcev in 39 % Azijcev, 55 % žensk, 39 % stanje

zmogljivosti 0 po ECOG in 56 % stanje zmogljivosti 1 po ECOG, 58 % oseb, ki ni nikoli kadilo, 93 % IV. Stopnja, 96 % histologija adenokarcinoma, 30 % z metastazami v CZS, 14 % s predhodno izvedeno radioterapijo možganov in 27 % s predhodno izvedeno kemoterapijo. Mesta ekstratorakalnih metastaz vključujejo možgane (30 % bolnikov), kosti (31 % bolnikov) in jetra (20 % bolnikov). Mediana relativna intenzivnost odmerka je bila 97 % za zdravilo Alunbrig in 99 % za krizotinib.

Pri primarni analizi, opravljeni pri medianem 11-mesečnem spremljanju bolnikov v kraku študije z zdravilom Alunbrig, je študija ALTA 1 L dosegla svoj primarni cilj, s tem ko se je pokazalo statistično pomembno izboljšanje v PFS po oceni BIRC.

S protokolom določena vmesna analiza s presečnim datumom 28. junija 2019, je bila opravljena v medianem 24,9-mesečnem spremljanju v kraku študije z zdravilom Alunbrig. V populaciji ITT je bila mediana PFS po oceni BIRC v kraku študije z zdravilom Alunbrig 24 mesecev, v kraku s krizotinibom pa 11 mesecev (RO = 0,49 [95 % IZ (0,35, 0,68)], $p < 0,0001$).

V nadaljevanju so predstavljeni rezultati s protokolom določene končne analize z datumom zadnjega stika z bolnikom 29. januarja 2021, ki je bila opravljena pri mediani trajanja spremljanja 40,4 meseca v kraku študije z zdravilom Alunbrig.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v ALTA IL (populacija ITT)

Parametri učinkovitosti	Zdravilo Alunbrig N = 137	Krizotinib N = 138
Mediano trajanje spremljanja bolnika (v mesecih) ^a	40,4 (razpon: 0,0–52,4)	15,2 (razpon: 0,1–51,7)
<i>Primarni parametri učinkovitosti</i>		
PFS (BIRC)		
Število bolnikov z dogodki, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Progresivna bolezen, n (%)	66 (48,2 %) ^b	88 (63,8 %) ^c
Smrt, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,48 (0,35; 0,66)	
Log-rank p-vrednost ^d	< 0,0001	
<i>Sekundarni parametri učinkovitosti</i>		
Objektivna stopnja potrjenega odziva (BIRC)		
Bolniki, ki so se odzvali, n (%) (95 % IZ)	102 (74,5 %) (66,3; 81,5)	86 (62,3 %) (53,7; 70,4)
p-vrednost ^{d,e}	0,0330	
Popolni odziv (%)	24,1 %	13,0 %
Delni odziv (%)	50,4 %	49,3 %
Trajanje potrjenega odziva (BIRC)		
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	33,2 (22,1; NO)	13,8 (10,4; 22,1)
Celokupno preživetje^f		
Število dogodkov, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	NO (NO, NO)	NO (NO, NO)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,81 (0,53; 1,22)	
Log-rank p-vrednost ^d	0,3311	
Celokupno preživetje pri 36 mesecih	70,7 %	67,5 %

BIRC = Odbor za slepi neodvisni pregled; NO = ni mogoče oceniti; IZ = interval zaupanja
Rezultati v tej preglednici temeljijo na končni analizi učinkovitosti z datumom zadnjega stika z zadnjim bolnikom 29. januarja 2021.

^a Trajanje spremljanja za celotno študijo

^b Vključuje 3 bolnike s paliativno radioterapijo možganov

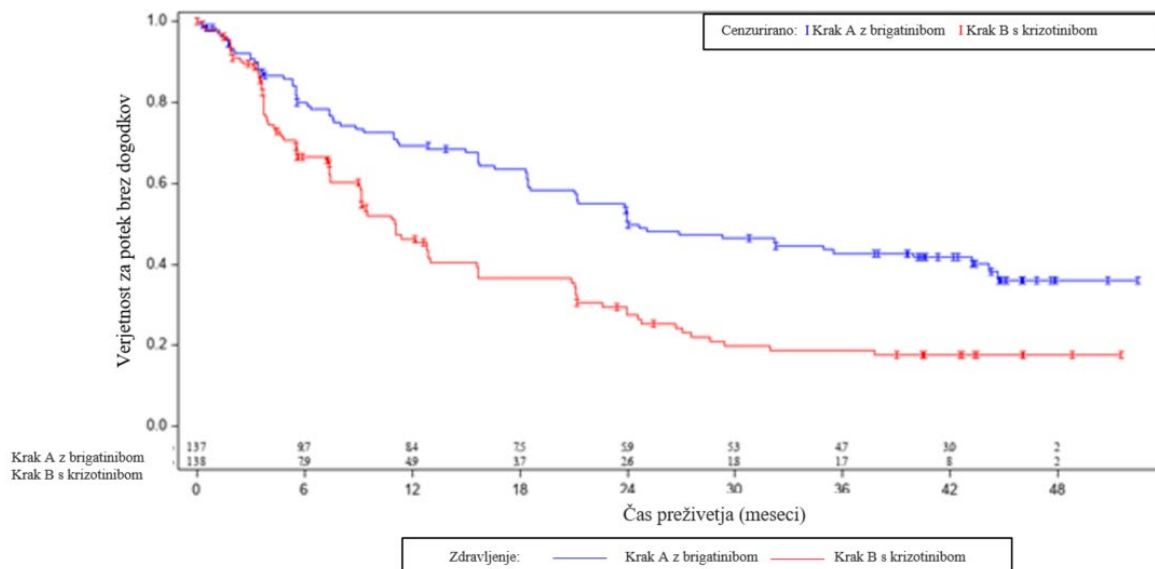
^c Vključuje 9 bolnikov s paliativno radioterapijo možganov

^d Razvrščeni po prisotnosti metastaz na CNS pred začetkom zdravljenja in pred kemoterapijo pri lokalno napredovali ali metastatski bolezni s testom log-rank oziroma z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlovega testa

^e Po Cochran-Mantel-Haenszlovem testu

^f Bolniki v kraku s krizotinibom, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, so lahko prešli na zdravljenje z zdravilom Alunbrig.

Slika 1: Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni po BIRC, v študiji ALTA 1 L



Rezultati na tej številki temeljijo na končni analizi učinkovitosti pri zadnjem bolniku z zadnjim datumom stika z dne 29.

Ocena BIRC intrakranialne učinkovitosti v skladu z merili RECIST v1.1 pri bolnikih z metastazami v možganih in bolnikih z merljivimi metastazami v možganih (≥ 10 mm v najdaljšem premeru) na izhodišču je opisana v preglednici 5.

Preglednica 5: Intrakranialna učinkovitost pri bolnikih v študiji ALTA 1 L, ki jo je ocenil odbor BIRC

Parametri učinkovitosti	Bolniki z merljivimi metastazami na izhodišču	
	Zdravilo Alunbrig N = 18	Krizotinib N = 23
Objektivna stopnja potrjenega intrakranialnega odziva		
Bolniki, ki so se odzvali, n (%) (95 % IZ)	14 (77,8 %) (52,4; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2; 48,4)
p-vrednost ^{a,b}	0,0014	
Popolni odziv (%)	27,8 %	0,0 %
Delni odziv (%)	50,0 %	26,1 %
Trajanje potrjenega intrakranialnega odziva^c		
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	27,9 (5,7; NO)	9,2 (3,9; NO)
Bolniki s kakršnimi koli metastazami pred začetkom zdravljenja		
	Zdravilo Alunbrig N = 47	Krizotinib N = 49
Objektivna stopnja potrjenega intrakranialnega odziva		
Bolniki, ki so se odzvali, n (%) (95 % IZ)	31 (66,0 %) (50,7; 79,1)	7 (14,3 %) (5,9; 27,2)
p-vrednost ^{a,b}	< 0,0001	
Popolni odziv (%)	44,7 %	2,0 %
Delni odziv (%)	21,3 %	12,2 %
Trajanje potrjenega intrakranialnega odziva		
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NO)
Intrakranialni PFS^d		
Število bolnikov z dogodki, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Progresivna bolezen, n (%)	27 (57,4 %) ^e	32 (65,3 %) ^f
Smrt, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Mediana (v mesecih) (95 % IZ)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,29 (0,17; 0,51)	
Log-rank p-vrednost ^a	< 0,0001	

IZ = interval zaupanja; NO = ni mogoče oceniti

Rezultati v tej preglednici temeljijo na končni analizi učinkovitosti z datumom zadnjega stika z zadnjim bolnikom 29. januarja 2021.

^a Razvrščeni po prisotnosti pred kemoterapijo pri lokalno napredovali ali metastatski bolezni s testom log-rank oziroma z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlovega testa

^b Po Cochran-Mantel-Haenszlovem testu

^c Merjeno od datuma prvega potrjenega intrakranialnega odziva do datuma napredovanja intrakranialne bolezni (nove intrakranialne lezije, porast premera intrakranialne ciljne lezije ≥ 20 % od najnižje vrednosti ali nedvoumno napredovanje intrakranialnih neciljnih lezij) ali smrt.

^d Merjeno od datuma randomizacije do datuma napredovanja intrakranialne bolezni (nove intrakranialne lezije, porast premera intrakranialne lezije ≥ 20 % od najnižje vrednosti ali nedvoumno napredovanje intrakranialnih neciljnih lezij) ali smrt

^e Vključuje 1 bolnika s paliativno radioterapijo možganov

^f Vključuje 3 bolnike s paliativno radioterapijo možganov.

ALTA

Varnost in učinkovitost zdravila Alunbrig so ovrednotili v randomiziranem (1:1), odprtem, multicentričnem preskušanju (ALTA) pri 222 odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim ALK pozitivnim NSCLC, ki jim je bolezen napredovala po uporabi krizotiniba. Vključitveni kriteriji sodopuščali vključevanje bolnikov z dokumentirano preureditvijo ALK na podlagi validiranega testa, stanja zmogljivost ECOG 0-2 in predhodne kemoterapije. Poleg tega so bili vključeni bolniki z metastazami centralnega živčnega sistema (CŽS), če so bili nevrološko stabilni in niso potrebovali povečanega odmerka kortikosteroidov. Bolniki z anamnezo pljučne intersticijske bolezni ali pnevmonitisa, povezanega z drugimi zdravili, so bili izključeni.

Bolniki so bili naključno randomizirani v razmerju 1:1, tako da so prejeli zdravilo Alunbrig bodisi 90 mg enkrat na dan (90 mg režim, n = 112) ali 180 mg enkrat na dan z začetnim odmerkom 90 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh (180 mg, n = 110). Povprečno trajanje sledenja zdravljenja je bilo 22,9 meseca. Randomizacija je bila stratificirana z metastazami v možganih (prisotno, odsotno) in najboljšim predhodnim odzivom na terapijo s krizotinibom (popolni ali delni odziv, kateri koli drugi odziv/neznano).

Glavni dejavnik izida je bila potrjena objektivna stopnja odziva (ORR) v skladu s kriteriji ocenjevanja odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1), kot jih je ocenil raziskovalec. Dodatni ukrepi so vključevali potrjen ORR, ki ga je ocenil neodvisni revizijski odbor (IRC-Independent Review Committee); čas za odziv; preživetje brez napredovanja bolezni (PFS); trajanje odziva (DOR); celokupno preživetje; in intrakranialni ORR in intrakranialni DOR, kot jih oceni IRC.

Osnovna demografija in značilnosti bolezni pri študiji ALTA so bile: mediana starost 54 let (razpon od 18 do 82, 23 % 65 let in več), 67 % belcev in 31 % Azijcev, 57 % žensk, 36 % stanje zmogljivosti 0 po ECOG in 57 % stanje zmogljivosti 1 po ECOG, 7 % stanje zmogljivosti 2 po ECOG, 60 % oseb, ki ni nikoli kadilo, 35 % bivših kadilcev, 5 % trenutnih kadilcev, 98 % IV. Stopnja, 97 % adenokarcinom in 74 % s predhodno izvedeno kemoterapijo. Najpogostejša mesta ekstratorakalnih metastaz so vključevala 69 % možganov (od katerih jih je 62 % predhono opravilo obsevanje možganov), 39 % kosti in 26 % jeter.

Rezultati učinkovitosti iz analize ALTA so povzeti v preglednici 6 in krivulja Kaplan Meier (KM) za preiskovano ocenjeno PFS je prikazana na sliki 2.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti v ALTA (populacija ITT)

Parameter učinkovitosti	Ocena preiskovalca		Ocena IRC	
	90 mg režim* N = 112	180 mg režim† N = 110	90 mg režim* N = 112	180 mg režim† N = 110
Objektivna stopnja odziva				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IZ‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Čas za odziv				
Povprečno (mesecev)	1,8	1,9	1,8	1,9
Trajanje odziva				
Povprečno (mesecev)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % IZ	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Povprečno (mesecev)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % IZ	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Celokupno preživetje				
Povprečno (mesecev)	29,5	34,1	NA	NA
95 % IZ	(18,2; NO)	(27,7; NO)	NA	NA
Verjetnost preživetja 12 mesecev (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

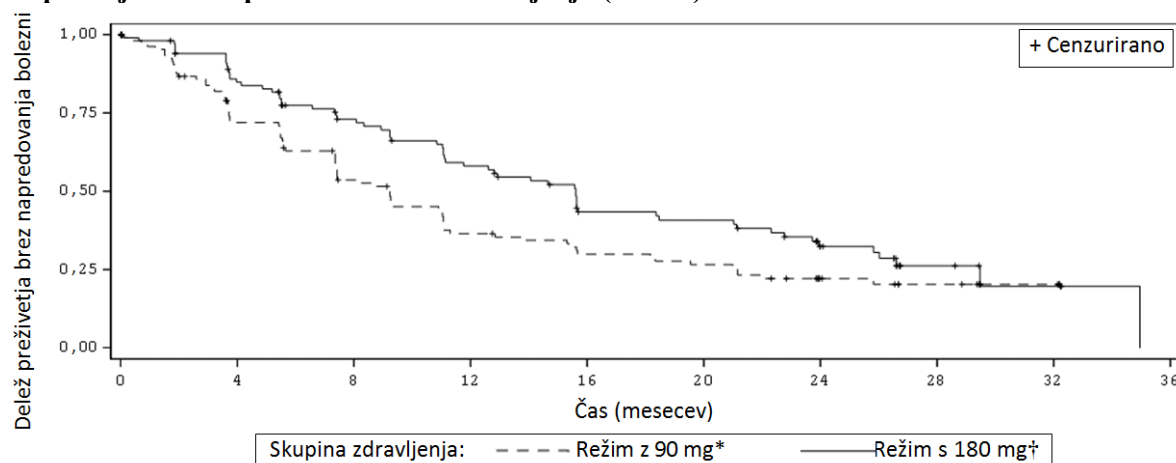
IZ = interval zaupanja; NO = ni mogoče oceniti; NA = navedba smiselno ni potrebna

*Režim 90 mg enkrat na dan

†90 mg enkrat na dan v obdobju prvih 7 dni, nato 180 mg enkrat na dan

‡ Interval zaupanja za preiskovalca, kjer je ocenjeni ORR 97,5 % ter za IRC, kjer je ocenjeni ORR 95 %

Slika 2: Sistemsko preživetje brez napredovanja bolezni, glede na oceno preiskovalca: Populacija ITT za posamezni krak zdravljenja (ALTA)



Kratice: ITT = populacija vseh vključenih bolnikov

Opomba: Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo opredeljeno kot čas od začetka zdravljenja do datuma, ko je bilo napredovanje bolezni znova odkrito ali smrt, kar je nastopilo prej.

*Režim 90 mg enkrat na dan

†90 mg enkrat na dan v obdobju prvih 7 dni, nato 180 mg enkrat na dan

Ocene IRC intrakranialnega ORR in trajanje intrakranialnega odziva pri bolnikih v študiji ALTA z merljivimi metastazami v možganih (≥ 10 mm v najdaljšem premeru) so na začetku opisane v preglednici 7.

Preglednica 7: Intrakranialna učinkovitost pri bolnikih z merljivimi metastazami v možganih na izhodišču študiji ALTA

IRC-ocenjen parameter učinkovitosti	Bolniki z merljivimi metastazami v možganih na izhodišču	
	90 mg režim* (N = 26)	180 mg režim† (N = 18)
Stopnja odziva interkranialne objektivnosti		
(%)	50 %	67 %
95 % IZ	(30; 70)	(41; 87)
Stopnja kontrole intrakranialne bolezni		
(%)	85 %	83 %
95 % IZ	(65; 96)	(59; 96)
Trajanje interkranialnega odziva‡		
Povprečno (mesecev)	9,4	16,6
95 % IZ	(3,7; 24,9)	(3,7; NO)

% IZ = interval zaupanja; NO = ni mogoče oceniti

*Režim 90 mg enkrat na dan

†90 mg enkrat na dan v obdobju prvih 7 dni, nato 180 mg enkrat na dan

‡Dogodki vključujejo napredovanje intrakranialne bolezni (nove lezije, porast premera intrakranialne ciljane lezije ≥ 20 % od najmanjšega števila ali nedvoumno napredovanje intrakranialnih neciljnih lezij) ali smrt.

Pri bolnikih z metastazami v možganih na začetku je bila stopnja kontrole intrakranialne bolezni 77,8 % (95 % IZ 67,2-86,3) v skupini z odmerkom 90 mg (N = 81) in 85,1 % (95 % IZ 75-92,3) v skupini z odmerkom 180 mg (N = 74).

Študija 101

V ločeni študiji za določanje odmerka je 25 bolnikov z ALK-pozitivnim NSCLC, pri katerih je bolezen napredovala ob uporabi krizotiniba, prejelo zdravilo Alunbrig 180 mg enkrat na dan z začetnim odmerkom 90 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh. Od tega je za 19 bolnikov raziskovalec ocenil potrjen objektivni odziv (76 %, 95 % IZ: 55; 91) in KM oceno mediane trajanja odziva med 19 odzivi je bila 26,1 meseca (95 % IZ: 7,9; 26,1). Povprečje KM za PFS je 16,3 meseca (95 % IZ: 9,2; NO) in 12-mesečna verjetnost skupnega preživetja je bila 84,0 % (95 % IZ: 62,8; 93,7).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Alunbrig za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju karcinoma pljuč (drobnocelični ali nedrobnocelični karcinom) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V študiji 101 je bila pri bolnikih, po odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka brigatiniba (30-240 mg), mediana časa do najvišje koncentracije (T_{maks}) 1-4 ur po prejemu odmerka. Po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja je bila sistemska izpostavljenost sorazmerna odmerku v razponu odmerkov 60-240 mg enkrat na dan. Manjše kopičenje je bilo opaženo pri ponavljajočem odmerjanju (geometrično povprečno razmerje kopičenja: 1,9 do 2,4). Geometrično povprečna C_{maks} brigatiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih 90 mg je bila 552 ng/mL in pri odmerku 180 mg enkrat na dan 1.452 ng/mL, in ustrezen $AUC_{0-\tau}$ je bil za odmerek 90 mg 8165 in za odmerek 180 mg 20.276 h*ng/mL. Brigatinib je substrat transportnih proteinov P-gp in BCRP.

Pri zdravih osebah, ki so zavžile izjemno mastni obrok, v primerjavi s postom preko noči, je bil C_{maks} brigatiniba znižan za 13 %, brez učinka na AUC. Brigatinib se lahko odmerja s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Brigatinib je bil zmerno vezan (91 %) na proteine humane plazme in vezava ni odvisna od koncentracije. Razmerje koncentracije v plazmi in krvi je 0,69. Pri bolnikih, ki so prejeli brigatinib 180 mg enkrat na dan, je bil povprečen navidezni volumen porazdelitve (V_z/F) brigatiniba v stanju dinamičnega ravnovesja 307 l, kar kaže na zmerno porazdelitev v tkiva.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da se brigatinib pretežno presnavlja s CYP2C8 in CYP3A4 ter v veliko manjšem obsegu s CYP3A5.

Po peroralnem odmerjanju enkratnega 180 mg odmerka [^{14}C] brigatiniba pri zdravih osebah sta bila dva glavna presnovna procesa N-demetilacija in konjugacija s cisteinom. Skupaj v urinu in blatu se je 48 % radioaktivnega odmerka izločilo kot nespremenjeni brigatinib, 27 % kot N-demetiliranbrigatinib (AP26123) in 9,1 % kot konjugat brigatiniba in cisteina. Nespremenjeni brigatinib je bil glavna krožeča radioaktivna komponenta (92 %) skupaj z AP26123 (3,5 %), primarnim presnovkom, ki je bil opažen tudi *in vitro*. Pri bolnikih je bila plazemska $AUC_{AP26123}$ v stanju dinamičnega ravnovesja < 10 % izpostavljenosti brigatinibu. V *in vitro* kinaznih in celičnih testih je presnovek AP26123 zaviral ALK s približno 3-krat manjšim potencialom kot brigatinib.

Izločanje

Pri bolnikih, ki so dobivali brigatinib v odmerku 180 mg enkrat na dan, je bil geometrični povprečni navidezni očistek (CL/F) peroralno danega brigatiniba v stanju dinamičnega ravnovesja 8,9 l/h in mediani razpolovni čas v plazmi 24 ur.

Glavna pot izločanja brigatiniba je z blatom. Pri šestih zdravih moških, ki so prejeli enkratni 180 mg peroralni odmerek [^{14}C] brigatiniba, se je v blatu izločilo 65 % uporabljenega odmerka in 25 % z urinom. Nespremenjen brigatinib predstavlja 41 % celotne radioaktivnosti v blatu in 86 % celotne radioaktivnosti v urinu, pri čemer so preostanek presnovki.

Posebne populacije

Okvara jeter

Farmakokinetiko brigatiniba so določili pri zdravih osebah z normalnim delovanjem jeter ($N = 9$) in pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A, $N = 6$), zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B, $N = 6$) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C, $N = 6$). Farmakokinetika brigatiniba je bila podobna pri zdravih osebah z normalnim delovanjem jeter in pri bolnikih z blago (Child-Pugh razred A) ali z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B). Nevezan $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ je bil za 37 % višji pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) v primerjavi z zdravimi osebami z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Na podlagi rezultatov analiz populacijske farmakokinetike je farmakokinetika brigatiniba podobna pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min}$). Pri farmakokinetični študiji so bili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$, $N = 6$) nevezani $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ za 94 % višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N = 8$) (glejte poglavje 4.2).

Rasa in spol

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da rasa in spol nista vplivala na farmakokinetiko brigatiniba.

Starost, telesna masa in koncentracije albumina

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da telesna masa, starost in koncentracija albumina niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko brigatiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološke študije varnosti z brigatinibom so odkrile potencialne učinke na pljuča (spremenjeno stopnjo dihanja; 1-2-kratnik C_{max} pri ljudeh), kardiovaskularne učinke (spremenjeni srčni utrip in krvni tlak; 0,5-kratnik C_{max} pri ljudeh) in učinke na ledvica (poslabšano delovanje ledvic; 1-2,5-kratnik C_{max} pri ljudeh), vendar niso pokazale potenciala podaljšanja intervala QT ali nevrofunkcijskih učinkov.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri živalih, pri ravneh izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, ki so lahko pomembni za klinično uporabo, so bili na: gastrointestinalni sistem, kostni mozeg, oči, moda, jetra, ledvice, kosti in srce. Ti učinki so bili ponavadi reverzibilni med obdobjem okrevanja brez prejemanja odmerka; z izjemo učinkov na oči in modih, kjer okrevanje ni bilo opaženo.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri opicah ugotovili pljučne spremembe (penaste alveolarne makrofage) pri $\geq 0,2$ -kratni vrednosti AUC pri človeku; vendar so bili ti minimalni in podobni tistim, ki so bili opaženi kot ugotovitve pri opicah, ki zdravila niso prejemale. Pri teh opicah ni bilo nobenih kliničnih dokazov o dihalni stiski.

Študije kancerogenosti z brigatinibom niso bile izvedene.

Brigatinib ni bil mutagen *in vitro* v preskusu bakterijskih povratnih mutacij (Ames) ali testih kromosomskih aberacij celic sesalcev, ampak je vplival na manjše zvišanje števila mikronukleusov v mikrojedrskem testu kostnega mozga pri podganah. Mehanizem indukcije mikronukleusov je bila nenormalna segregacija kromosoma (anevgenost) in ne klastogeni učinek na kromosome. Ta učinek so opazili pri približno petkratni izpostavljenosti človeka pri odmerku 180 mg enkrat na dan.

Brigatinib lahko škoduje moški plodnosti. Toksičnost je bila opažena pri študijah ponavljajočih se odmerkov na živalih. Pri podganah so ugotovitve vključevale manjšo maso mod, semenskih mešičkov in prostate ter degeneracijo tubulov v modih; ti učinki niso izginili med obdobjem okrevanja. Pri opicah so ugotovitve vključevale zmanjšano velikost mod skupaj z mikroskopskimi dokazi o hipospermatogenezi; ti učinki so med obdobjem okrevanja izginili. Na splošno so se ti učinki na moške reproduktivne organe pri podganah in opicah pojavili pri izpostavljenosti $\geq 0,2$ -kratni vrednosti AUC, opaženi pri bolnikih z odmerkom 180 mg enkrat na dan. Pri splošnih toksikoloških študijah pri podganah in opicah niso opazili očitnih neželenih učinkov na ženske reprodukcijske organe.

V študiji embriofetalnega razvoja, pri kateri so brejim podganam dajali dnevne odmerke brigatiniba med organogenezo, v odmerkih, ki so bili približno enaki 0,7-kratniku izpostavljenosti AUC pri ljudeh, pri odmerku 180 mg enkrat na dan. Ugotovitve so vključevale odmiranje zarodkov, zmanjšano rast ploda in spremembe skeleta.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
hidrofobni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

smukec
makrogol
polivinilalkohol
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s širokim vratom, z dvodelno polipropilensko za otroke varno zaporko s folijo za indukcijsko tesnjenje, ki vsebuje 60 ali 120 filmsko obloženih tablet skupaj z enim HDPE vsebnikom, ki vsebuje molekularno mrežno sušilno sredstvo.

Prozoren toplotno obdelan pretisni omot iz poliklortrifluoretilena (PCTFE) s toplotno zatesnjeno papirno laminirano folijo v škatli, ki vsebuje 28, 56 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s širokim vratom, z dvodelno polipropilensko za otroke varno zaporko s folijo za indukcijsko tesnjenje, ki vsebuje 7 ali 30 filmsko obloženih tabletskupaj z enim HDPE vsebnikom, ki vsebuje molekularno mrežno sušilno sredstvo.

Prozoren toplotno obdelan pretisni omot iz poliklortrifluoretilena (PCTFE) s toplotno zatesnjeno papirno laminirano folijo v škatli, ki vsebuje 7 ali 28 filmsko obloženih tablet.

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s širokim vratom, z dvodelno polipropilensko za otroke varno zaporko s folijo za indukcijsko tesnjenje, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet skupaj z enim HDPE vsebnikom, ki vsebuje molekularno mrežno sušilno sredstvo.

Prozoren toplotno obdelan pretisni omot iz poliklortrifluoretilena (PCTFE) s toplotno zatesnjeno papirno laminirano folijo v škatli, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Uvajalno pakiranje zdravila Alunbrig 90 mg in 180 mg filmsko obložene tablete

Eno pakiranje je sestavljeno iz kartonskega ovoja, v katerem sta dve škatli, ki skupaj vsebujeta:

- Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
1 prozoren toplotno obdelan pretisni omot iz poliklortrifluoretilena (PCTFE) s toplotno zatesnjeno papirno laminirano folijo v škatli, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet.
- Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
3 prozorne toplotno obdelane pretisne omote iz poliklortrifluoretilena (PCTFE) s toplotno zatesnjeno papirno laminirano folijo v škatli, ki vsebuje 21 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Bolnike je treba opozoriti, da mora sušilno sredstvo ostati v plastenki, ter da ga ne smejo zaužiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallengbaek Strand
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1264/001	60 tablet v plastenki
EU/1/18/1264/002	120 tablet v plastenki
EU/1/18/1264/011	28 tablet v škatli

EU/1/18/1264/003	56 tablet v škatli
EU/1/18/1264/004	112 tablet v škatli

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1264/005	7 tablet v plastenki
EU/1/18/1264/006	30 tablet v plastenki
EU/1/18/1264/007	7 tablet v škatli
EU/1/18/1264/008	28 tablet v škatli

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1264/009	30 tablet v plastenki
EU/1/18/1264/010	28 tablet v škatli

Uvajalno pakiranje zdravila Alunbrig

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tablet v škatli
------------------	---

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 24. julij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c (7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zunanja ovojnina:
Ne pogoltnite sušilnega sredstva, ki je v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Zunanja ovojčina:
Alunbrig 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojčina:
PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Alunbrig 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
7 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zunanja ovojna:
Ne pogoltnite sušilnega sredstva, ki je v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojnina:
Alunbrig 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojnina
PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Alunbrig 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKI OVOJUVAJALNEGA PAKIRANJA (ZMODRIMOKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 90 mg filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.
Ena 180 mg filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
uvajalno pakiranje
V enem pakiranju sta dve škatli v kartonskem ovoju.
7 filmsko obloženih tablet zdravila Alunbrig 90 mg
21 filmsko obloženih tablet zdravila Alunbrig 180 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Vzemite samo eno tableto na dan.

Zdravilo Alunbrig 90 mg enkrat dnevno prvih 7 dni, nato zdravilo Alunbrig 180 mg enkrat dnevno.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA UVAJALNEGA PAKIRANJA – 7 TABLET, 90 MG – 7-DNEVNO ZDRAVLJENJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
uvajalno pakiranje
Ena škatla vsebuje 7 filmsko obloženih tablet zdravila Alunbrig 90 mg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Vzemite samo eno tableto na dan.

od 1. do 7. dne

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alunbrig 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – UVAJALNOPAKIRANJE– 90 MG

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA UVAJALNEGA PAKIRANJA – 21 TABLET, 180 MG – 21-DNEVNO ZDRAVLJENJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
uvajalno pakiranje
Ena škatla vsebuje 21 filmsko obloženih tablet zdravila Alunbrig 180 mg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Vzemite samo eno tableto na dan.

od 8. do 28. dne

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alunbrig180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – UVAJALNO PAKIRANJE – 180 MG

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zunanja ovojna:
Ne pogoltnite sušilnega sredstva, ki je v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1264/009 30 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILO ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zunanja ovojnina:
Alunbrig 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

Zunanja ovojnina
PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1264/010 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alunbrig 180 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Alunbrig 30 mg filmsko obložene tablete
Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
brigatinib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Alunbrig in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Alunbrig
3. Kako jemati zdravilo Alunbrig
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Alunbrig
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Alunbrig in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Alunbrig vsebuje učinkovino brigatinib, ki je zdravilo proti raku in se imenuje zaviralec kinaze. Zdravilo Alunbrig se uporablja za zdravljenje odraslih z napredovalo stopnjo **pljučnega raka**, imenovanega nedrobnocelični pljučni rak. Predpiše se bolnikom, pri katerih je pljučni rak povezan z nenormalno obliko gena, ki se imenuje anaplastična limfomska kinaza (ALK).

Kako deluje zdravilo Alunbrig

Nenormalni gen proizvaja protein, ki se imenuje kinaza in spodbuja rast rakavih celic. Alunbrig blokira delovanje tega proteina in tako upočasni rast in širjenje raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Alunbrig

Ne jemljite zdravila Alunbrig

- če ste **alergični** na brigatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Alunbrig ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- **težave s pljuči ali dihanjem**
Težave s pljuči, nekatere resnejše, so pogostejše v prvih 7 dneh zdravljenja. Znaki so lahko podobni znakom pljučnega raka. Obvestite zdravnika o novih ali poslabšanih bolezenskih

znakih, vključno z neugodjem pri dihanju, težkim dihanjem, bolečinami v prsih, kašljem in zvišano telesno temperaturo.

- **visok krvni tlak**
- **počasen srčni utrip (bradikardija)**
- **motnje vida**
Obvestite zdravnika o morebitnih motnjah vida, ki se pojavijo med zdravljenjem, ko je na primer pojav utripajoče svetlobe, zamegljen vid ali če svetloba povzroča bolečine v očeh.
- **težave z mišicami**
Zdravnika obvestite o kakršni koli nepojasneni bolečini v mišicah, občutljivosti ali šibkosti.
- **težave s trebušno slinavko**
Obvestite zdravnika, če imate bolečine v zgornjem delu trebuha, vključno z bolečino v trebuhu, ki se poslabša po jedi in se lahko razširi na hrbet, izgublajte telesno maso ali vas sili na bruhanje.
- **težave z jetri**
Obvestite zdravnika, če imate bolečine na desni strani predela želodca, porumenelo kožo ali beločnice ali temen urin.
- **zvišana koncentracija krvnega sladkorja**
- **občutljivost na sončno svetlobo**
Med zdravljenjem in vsaj 5 dni po zadnjem odmerku omejite čas, ki ga preživite na soncu. Ko ste na soncu, nosite klobuk, zaščitna oblačila, zaščito pred ultravijolično A (UVA)/ultravijolično B (UVB) sončno svetlobo ter balzam za ustnice z zaščitnim faktorjem (SPF) 30 ali več. Ti ukrepi bodo pomagali pri zaščiti pred morebitnimi sončnimi opeklinami.

Obvestite zdravnika, če imate težave z ledvicami ali ste na dializi. Simptomi težav z ledvicami so lahko slabost, spremembe količine ali pogostnosti uriniranja in nenormalni izvidi krvnih preiskav (glejte poglavje 4).

Zdravnik bo morda moral prilagoditi zdravljenje, začasno prekiniti ali trajno ukiniti uporabo zdravila Alunbrig. Glejte tudi začetek poglavja 4.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Alunbrig ni bilo raziskano pri otrocih ali mladostnikih. Zdravljenje z zdravilom Alunbrig ni priporočljivo pri osebah, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Alunbrig

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko vplivajo na ali nanje vpliva zdravilo Alunbrig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** zdravila za zdravljenje glivičnih okužb
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** zdravila za zdravljenje okužbe s HIV
- **klaritromicin, telitromicin, troleandomicin:** zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb
- **nefazodon:** zdravilo za zdravljenje depresije
- **Šentjanževka:** izdelek rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- **karbamazepin:** zdravilo za zdravljenje epilepsije, evforične/depresivne epizode in nekaterih bolečinskih stanj
- **fenobarbital, fenitoin:** zdravila za zdravljenje epilepsije
- **rifabutin, rifampicin:** zdravila za zdravljenje tuberkuloze ali nekaterih drugih okužb
- **digoksin:** zdravilo za zdravljenje težav s srcem
- **dabigatran:** zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi
- **kolhicin:** zdravilo za zdravljenje napadov protina
- **pravastatin, rosuvastatin:** zdravila za znižanje zvišane ravni holesterola
- **metotreksat:** zdravilo za zdravljenje hudegavnetja v sklepih, raka in luskavice (kožna bolezen)
- **sulfasalazin:** zdravilo za zdravljenje hudega vnetja črevesja in revmatskih vnetij sklepov

- **efavirenz, etravirin:** zdravila za zdravljenje okužbe s HIV
- **modafinil:** zdravilo za zdravljenje narkolepsije
- **bosentan:** zdravilo za zdravljenje pljučne hipertenzije
- **nafcilin:** zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb
- **alfentanil, fentanil:** zdravila za zdravljenje bolečin
- **kinidin:** zdravilo za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus:** zdravila za zaviranje imunskega sistema

Zdravilo Alunbrig skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem se izogibajte izdelkom iz grenivk, ker lahko spremenijo količino brigatiniba v telesu.

Nosečnost

Zdravila Alunbrig **ni priporočeno** jemati med nosečnostjo, razen če korist odtehta tveganje za dojenčka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, da se pogovorite o tveganjih povezanih z jemanjem zdravila Alunbrig med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Alunbrig, se morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in 4 mesece po prenehanju jemanja zdravila Alunbrig je treba uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Posvetujte se s svojim zdravnikom o metodah kontracepcije, ki so za vas ustrezne.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig **ne dojite**. Ni znano, če brigatinib prehaja v materino mleko in bi lahko potencialno škodoval otroku.

Plodnost

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Alunbrig, svetujemo naj med zdravljenjem ne zaplodijo otroka in med zdravljenjem in 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Alunbrig lahko povzroči motnje vida, omotico ali utrujenost. Ob pojavu teh znakov med zdravljenjem ne vozite in ne uporabljajte strojev.

Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporaba tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Alunbrig vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Alunbrig

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočen odmerek je

Ena 90 mg tableta enkrat na dan v prvih 7 dneh zdravljenja; nato ena 180 mg tableta enkrat na dan.

Odmerka ne spreminjajte, brez da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Zdravnik vam lahko prilagodi odmerek glede na vaše potrebe in to lahko zahteva uporabo 30 mg tablete za doseganje novega priporočenega odmerka.

Uvajalno pakiranje

Na začetku zdravljenja z zdravilom Alunbrig vam lahko zdravnik predpiše uvajalno pakiranje. Za lažji začetek zdravljenja je vsako uvajalno pakiranje sestavljeno iz zunanjega pakiranja z dvema notranjima pakiranjima, ki vsebujeta

- 7 filmsko obloženih tablet Alunbrig 90 mg
- 21 filmsko obloženih tablet Alunbrig 180 mg

Zahtevani odmerek je natisnjen na uvajalnem pakiranju za zdravljenje.

Način uporabe

- Vzemite zdravilo Alunbrig enkrat na dan, vsak dan ob istem času.
- Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode. Tablete ne smete zdrobiti ali raztopiti.
- Tablete lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Če po zaužitju zdravila Alunbrig bruhate, ne vzemite dodatnih tablet do naslednjega načrtovanega odmerka.

Ne pogoltnite sušilnega sredstva, ki se nahaja v plastenki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Alunbrig, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če ste vzeli več tablet kot je priporočeno.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Alunbrig

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite obrednem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Alunbrig

Zdravila Alunbrig ne prenehajte jemati, brez da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naslednjih resnih neželenih učinkov, **se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- **visok krvni tlak**
Obvestite zdravnika, če imate glavobole, omotico, zamegljen vid, bolečine v prsnem košu ali zasoplost.
- **težave z vidom**
Obvestite zdravnika, če opazite kakršne koli motnje vida, kot na primer pojav utripajoče svetlobe, zamegljen vid ali če svetloba povzroča bolečine v očeh. Zdravnik vam lahko prekine zdravljenje z zdravilom Alunbrig in vas napoti k oftalmologu.

- **zvišana koncentracija kreatinfosfokinazev krvi pri preiskavah** –lahko nakazuje na poškodbe mišic, na primer srca. Obvestite zdravnika, če imate kakršnekoli nepojasnjene mišične bolečine, občutljivost ali šibkost.
- **zvišane koncentracije amilaze ali lipaze v krvi pri preiskavah** –lahko kažejo na vnetje trebušne slinavke
Obvestite zdravnika, če imate bolečine v zgornjem delu trebuha, vključno z bolečino v trebuhu, ki se poslabša po jedi in se lahko razširi na hrbet, izgublajte telesno maso ali vas sili na bruhanje.
- **zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi pri preiskavah (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza)** lahko kažejo na poškodbe jetrnih celic. Obvestite zdravnika, če imate bolečine na desni strani predela želodca, porumenelo kožo ali beločnico ali temen urin.
- **zvišan krvni sladkor**
Obvestite zdravnika, če se pojavi občutek hude žeje, če urinirate več kot običajno, se počutite zelo lačne, občutite slabost, ste šibki, utrujeni ali zmedeni.

Pogosti (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **vnetje pljuč**
Obvestite zdravnika, če imate nove ali poslabšane težave s pljuči ali dihanjem, vključno z bolečinami v prsnem košu, kašljem in zvišano telesno temperaturo, zlasti v prvem tednu zdravljenja z zdravilom Alunbrig, saj so lahko znak resnih težav s pljuči.
- **počasen srčni utrip**
Obvestite zdravnika, če občutite bolečine ali nelagodje v prsnem košu, spremembe srčnega utripa, omotico, zmedenost ali omedlevico.
- **občutljivost na sončno svetlobo**
Povejte zdravniku, če se pojavi kakršna koli kožna reakcija.
Glejte tudi poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude in trdovratne bolečine v želodcu in ki lahko vključuje tudi slabost in bruhanje (pankreatitis)

Drugi možni neželeni učinki so:

Če opazite katere od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba dihal (pljučnica)
- simptomi prehlada (okužba zgornjih dihalnih poti)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija) pri krvnih preiskavah
- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci in limfociti, pri preiskavah krvi
- podaljšan čas strjevanja krvi opažen pri preiskavah aktiviranega delnega tromboplastinskega časa
- krvne preiskave lahko pokažejo zvečano koncentracijo:
 - insulina
 - kalcija
- krvne preiskave lahko pokažejo zmanjšano koncentracijo:
 - fosforja
 - magnezija
 - natrija
 - kalij
- zmanjšan apetit
- glavobol
- simptomi, kot so odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje, šibkost ali bolečina v rokah ali nogah (periferna nevropatija)
- omotica
- kašelj
- zadihanost

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- abdominalne (trebušne) bolečine
- zaprtje
- vnetje ustne votline in ustnic (stomatitis)
- zvišana koncentracija encima alkalna fosfataza pri krvnih preiskavah - lahko kaže na okvaro ali poškodbo organa
- izpuščaj
- srbečica
- bolečine v sklepih ali mišicah (vključno z mišičnimi krči)
- zvišana koncentracija kreatinina pri krvnih preiskavah - lahko nakazuje na zmanjšano delovanje ledvic
- utrujenost
- otekanje tkiva zaradi odvečne tekočine
- zvišana telesna temperatura

Pogosti (lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizko število trombocitov pri preiskavah krvi, kar lahko poveča tveganje za krvavitev in podplutbe
- težave s spancem (nespečnost)
- poslabšan spomin
- sprememba okusa
- nenormalna električna aktivnost srca (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu)
- hiter srčni utrip (tahikardija)
- palpitacije
- suha usta
- prebavne motnje
- napenjanje
- zvišana koncentracija laktat-dehidrogenaze pri krvnih preiskavah - lahko nakazuje na razgradnjo tkiva
- zvišana koncentracija bilirubina pri krvnih preiskavah
- suha koža
- bolečine mišično-skeletnega sistema v prsnem košu
- bolečine v rokah in nogah
- togost mišic in sklepov
- bolečina v prsnem košu in nelagodje
- bolečine
- zvišana raven holesterola pri krvnih preiskavah
- izguba telesne mase

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Alunbrig

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki ali pretisnem omotu in škatli za oznako EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Alunbrig

- Učinkovina je brigatinib.
Ena 30 mg filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba.
Ena 90 mg filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.
Ena 180 mg filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.
- Druge pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (tipa A), koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, smukec, makrogol, polivinilalkohol in titanov dioksid (glejte tudi poglavje 2 „Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo“ in „Zdravilo Alunbrig vsebuje natrij“).

Izgled zdravila Alunbrig in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Alunbrig so bele do umazano bele, ovalne (90 mg in 180 mg) ali okrogle (30 mg). Tablete so konveksne na zgornji in spodnji strani.

Alunbrig 30 mg:

- Ena 30 mg tableta vsebuje 30 mg brigatiniba.
- Filmsko obložene tablete imajo premer približno 7 mm, na eni strani vtisnjeno oznako »U3« in so brez oznake na drugi strani.

Alunbrig 90 mg:

- Ena 90 mg tableta vsebuje 90 mg brigatiniba.
- Filmsko obložene tablete imajo dolžino približno 15 mm, na eni strani vtisnjeno oznako »U7« in so brez oznake na drugi strani.

Alunbrig 180 mg:

- Ena 180 mg tableta vsebuje 180 mg brigatiniba.
- Filmsko obložene tablete imajo dolžino približno 19 mm, na eni strani vtisnjeno oznako »U13« in so brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Alunbrig je na voljo v plastičnih folijskih trakovih (pretisni omot), ki so pakirani v škatlo z:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 ali 112 filmsko obloženimi tabletami
- Alunbrig 90 mg: 7 ali 28 filmsko obloženimi tabletami
- Alunbrig 180 mg: 28 filmsko obloženimi tabletami

Zdravilo Alunbrig je na voljo v plastenkah z za otroke varnimi zaporkami. Vsaka plastenka vsebuje vsebnik s sušilnim sredstvom, je pakirana v škatli in vsebuje:

- Alunbrig 30 mg: 60 ali 120 filmsko obloženih tablet
- Alunbrig 90 mg: 7 ali 30 filmsko obloženih tablet
- Alunbrig 180 mg: 30 filmsko obloženih tablet

Vsebnik s sušilnim sredstvom pustite v plastenki.

Zdravilo Alunbrig je na voljo v uvajalnem pakiranju. Eno pakiranje je sestavljeno iz kartonskega ovoja, v katerem sta dve škatli, ki skupaj vsebujeta:

- Alunbrig 90 mg filmsko obložene tablete
1 plastični folijski trak (pretisni omot), v katerem je 7 filmsko obloženih tablet
- Alunbrig 180 mg filmsko obložene tablete
3 plastične folijske trakove (pretisne omote), v katerih je 21 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

TakedaAustriaGmbH
St. Peter-Strasse 25
4020 Linz
Avstrija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com
Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com
Ελλάδα
Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

medinfoEMEA@takeda.com
Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com
Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.