



18.5.2023

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:
ALUNBRIG 30 MG (35334)
ALUNBRIG 90 MG (35335)
Film Coated Tablets

עדכון העלון לרופא והעלון לצרכן

חברת טקדה ישראל בע"מ מבקשת לידע כי העלון לרופא של התכשיר שבנדון עודכן לאחרונה.

התוויה הרשומה לתכשיר זה:

ALUNBRIG is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)

מרכיב פעיל: BRIGATINIB 30mg FCT, BRIGATINIB 90mg FCT

להלן פירוט השינויים העיקריים בעלון לרופא (טקסט שנוסף מסומן בכחול, טקסט שהושמט מסומן כטקסט אדום עם קו חוצה, טקסט המהווה החמרה מודגש בצהוב):

3.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modifications
Hepatotoxicity (Elevation of alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST))	Grade 3 or 4 elevation (greater than 5 × ULN) of either ALT or AST with bilirubin less than or equal to 2 × ULN	Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to 3x ULN) or to baseline, then resume ALUNBRIG at next lower dose (Table 1).
[see Warnings and Precautions (6.7)]	Grade 2 to 4 elevation (greater than 3 × ULN) of ALT or AST with concurrent total bilirubin elevation greater than 2 × ULN in the absence of cholestasis or hemolysis	Permanently discontinue ALUNBRIG.

....



6.7 Hepatotoxicity

In ALTA 1L, aspartate aminotransferase (AST) elevations occurred in 72% of patients and Grade 3 or 4 AST elevations occurred in 4.5% of patients. Alanine aminotransferase (ALT) elevations occurred in 52% of patients and Grade 3 or 4 ALT elevations occurred in 5.2% of patients. One patient (0.7%) had a serious adverse reaction of hepatocellular injury.

In ALTA, AST elevations occurred in 38% of patients in the 90 mg group and 65% of patients in the 90→180 mg group. ALT elevations occurred in 34% of patients in the 90 mg group and 40% of patients in the 90→180 mg group. Grade 3 or 4 AST elevations occurred in 0.9% of patients in the 90 mg group and did not occur in any patients in the 90→180 mg group. Grade 3 or 4 ALT elevations did not occur in any patients in the 90 mg group and in 2.7% of patients in the 90→180 mg group.

Monitor AST, ALT and total bilirubin during treatment with ALUNBRIG, especially during first 3 months.

Withhold ALUNBRIG for Grade 3 or 4 hepatic enzyme elevation with bilirubin less than or equal to 2 × ULN. Upon resolution or recovery to Grade 1 or less (less than or equal to 3 × ULN) or to baseline, resume ALUNBRIG at a next lower dose as described in Table 2. Permanently discontinue ALUNBRIG for Grade 2 to 4 hepatic enzyme elevation with concurrent total bilirubin elevation greater than 2 times the ULN in the absence of cholestasis or hemolysis [see Dosage and Administration (3.3), Adverse Reactions (7)].

...

6.11 Lactose & Sodium

...

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

...

7 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the prescribing information:

- ...
- Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (6.7)]

...

9.1 Pregnancy

...

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.



13 CLINICAL STUDIES

TKI-naïve Advanced ALK-positive NSCLC (ALTA 1L Study)

...

Patients with a history of interstitial lung disease, drug-related pneumonitis, or radiation pneumonitis were excluded. The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as evaluated by a Blinded Independent Review Committee (BIRC) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1). Additional efficacy outcome measures included confirmed overall response rate (ORR), duration of response (DOR), intracranial ORR, and intracranial DOR as evaluated by the BIRC, and overall survival (OS).

...

Crossover from the crizotinib arm to the ALUNBRIG arm was permitted following disease progression.

...

All the data cutoff point overall survival data was not mature

Table 7: Efficacy Results by BIRC Assessment in ALTA 1L		
<u>Efficacy Parameters</u>	<u>ALUNBRIG</u> <u>N = 137</u>	<u>Crizotinib</u> <u>N = 138</u>
.....		
<u>Duration of Response</u>		
<u>Number of Confirmed responders</u>	<u>n = 101</u>	<u>n = 85</u>
<u>Median (months) (95% CI) †</u>	<u>NR 33.1 (19.4</u> <u>22.0, NE)</u>	<u>13.8 (9.3 10.4,</u> <u>20.8)</u>
<u>Response duration ≥ 24 months</u>	<u>51%</u>	<u>30%</u>

† Based on final analysis data for confirmed responders observed at interim analysis

...

At the final analysis of overall survival, conducted approximately 3 years after the last patient enrolled, there were 92 deaths (33% of all patients) including 41 deaths on the ALUNBRIG arm and 51 deaths on the crizotinib arm; median OS was not reached on either arm.

...

17 MANUFACTURER



ARIAD Pharmaceuticals, Inc.,
40 Landsdowne Street,
Cambridge MA, U.S.A.
Takeda Pharma A/S
Delta Park 45,
2665 Vallensbaek Strand,
Denmark

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (כמפורט בפרק 6).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני תחילת הטיפול באלונברג או במהלכו, ספר לרופא אם יש לך:

- הינך בהריון או מתכננת להיכנס להריון (ראי פירוט נוסף בסעיף הריון והנקה)
- הינך מניקה או מתכננת להניק (ראי פירוט נוסף בסעיף הריון והנקה)
- הנך גבר שבת זוגתו עלולה להרות (ראי פירוט נוסף בסעיף הריון והנקה)

בדיקות ומעקב:

לפני תחילת הטיפול באלונברג, שבועיים אחרי תחילת הטיפול ולפחות פעם בחודש במהלך הטיפול, רופאך יבדוק את לחץ הדם שלך.

במהלך הטיפול הרופא יפנה אותך לבדיקות דם לשם ניטור רמות אנזימי כבד, בייחוד בשלושת החודשים הראשונים לטיפול.

תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:

- **קטוקונזול, איטרקונזול, ווריקונזול:** תכשירים לטיפול בזיהומים פטרייתיים
- **אנדוביר, נלפירביר, ריטונביר, סקווינביר:** תכשירים לטיפול ב-HIV
- **קלריתרומיצין, טליתרומיצין, טרולאנדומיצין:** תכשירים לטיפול בזיהומים חיידקיים
- **נפזודין:** תכשיר לטיפול בדיכאון
- **היפריקום (St. John's wort):** תכשיר צמחי לטיפול בדיכאון
- **קרמזפין:** תכשיר לטיפול במצבים נוירולוגיים שונים
- **פנוברביטאל, פניטואין:** תכשירים לטיפול באפילפסיה
- **ריפאבוטין, ריפאמפיצין:** תכשירים לטיפול בשחפת
- **דיגוקסין:** תכשיר לטיפול בבעיות לב
- **דאביגאטרן:** תכשיר לעיכוב קרישת דם
- **קולכיצין:** תכשיר לטיפול בהתקפי שיגדון (gout)
- **פראבאסטטין, רוסובאסטאטין:** תכשירים לטיפול ברמות כולסטרול גבוהות
- **מתוטרקסאט:** תכשיר לטיפול בדלקת פרקים קשה, סרטן ופסוריאזיס
- **סולפאסלזין:** תכשיר לטיפול בדלקת חמורה של המעי והמפרקים
- **אפאבירנד, אטראבירין:** תכשירים לטיפול ב-HIV

Takeda Israel Ltd.

25 Efal st., P.O.B 4140, Petach-Tikva 4951125

Tel: +972-3-3733140 Fax (local) : + 972-3-3733150



- **מודפיניל:** תכשיר לטיפול בנרקולפסיה
- **בוסנטאן:** תכשיר לטיפול ביתר לחץ דם ריאטי
- **נפצילין:** תכשיר לטיפול בזיהומים חיידקיים
- **אלפנטניל, פנטניל:** תכשירים לטיפול בכאב
- **קווינידין:** תכשיר לטיפול בקצב לב לא סדיר
- **ציקלוספורין, סירולימוס, טקרולימוס:** תכשירים לדיכוי המערכת החיסונית
- **מידאזולאם:** לשימוש כחומר הרדמה
- **תרופות הגורמות להאטת קצב הלב**

...

תרופות העלולות להעלות ריכוזי **אלונברג** בדם – כדוגמת תכשירים אנטי-יראליים, תכשירים אנטי-פטריותיים ואנטיביוטיקה ממשפחת המקרולידיים.
 תרופות העלולות להוריד רמות **אלונברג** בדם – כדוגמת תכשירים לטיפול בשחפת, תכשירים לטיפול במצבים נוירולוגיים שונים, תכשירים לטיפול באפילפסיה והיפריקום (St. John's wort) (לטיפול בדיכאון קל).

...

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:
אלונברג מכילה לקטוז **מתר**.

...

אלונברג מכילה פחות מ-1 מילימול (23 מ"ג) נתרן למנה, לכן נחשבת למעשה "נטולת נתרן".

...

4. תופעות לוואי

...

- **קצב לב איטי (ברדיקרדיה) - מופיע ביותר ממשתמש אחד מתוך 10.** מופיע ב-10-1 ממשתמשים מתוך 100.

...

רגישות לאור שמכאיב לעיניים

...

- **רעילות כיבדית (הפטוטוקסיות) – מופיעה ביותר ממשתמש אחד מתוך 10.**
אלונברג עלול להעלות בדם את רמתו של בילירובין ואת רמתם של האנזימים הנקראים אספרטאט אמינוטראנספראז (AST) ואלאנין אמינוטראנספראז (ALT), דבר העלול להיות סימן של בעיות כבד. הרופא יפנה אותך לביצוע בדיקות דם בכדי לבדוק את הכבד שלך בזמן הטיפול ב**אלונברג**. **דווח לרופאך מיד** אם אתה חווה סימנים או תסמינים חדשים או מוחמרים של הפטוטוקסיות, לרבות:
 - הצהבה של עור או של לובן העיניים
 - שתן כהה (צבע תה)
 - בחילות או הקאות
 - כאבים בצד ימין של הבטן
 - נטייה מוגברת לדימום/ חבלות
 - גירוד עור



- תאבון מופחת
- הרגשת עייפות

...

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך 10):

- הפרעה בקרישת הדם
- ...
- עלייה ברמות ליפאז ועמילאז
- ...
- ירידה או עלייה ברמת האשלגן בדם
- ...
- עלייה ברמת הכולסטרול בדם
- נדודי שינה

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100):

...

- נדודי שינה
- הפרעות בזיכרון
- ...
- פעילות חשמלית חריגה של הלב (הארכת מקטע QT בא.ק.ג.)
- קצב לב מוגבר (טכיקרדיה)
- פלפיטציות (דפיקות לב)
- יבש בפה
- ...
- עלייה ברמת לקטאט דהידרוגנאז בדם – עשויה להצביע על נזק לרקמה
- ...
- רגישות לאור השמש
- כאב בחזה ממקור שריר
- עלייה ברמת הכולסטרול בדם
- ירידה במשקל
- ירידה ברמת החמצן ברקמות הגוף
- תסחיף ריאתי
- הצטננות
- דלקת בדרכי השתן
- ירידה בתיאבון

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000):
ריפלוקס

...

היצרן: Takeda Pharma A/S Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

אריאד פרמציוטיקלס אינק. (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.), קיימברידג', מסצ'וסטס, ארה"ב.

העלון המעודכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלו מודפס על ידי פניה לחברת טקדה ישראל בע"מ, רח' אפעל 25, פתח תקוה, 03-3733140

בברכה,
טקדה ישראל בע"מ