

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alunbrig 30 mg филмирани таблетки  
Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Alunbrig 30 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg бригатиниб (brigatinib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 56 mg лактоза монохидрат.

### Alunbrig 90 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg бригатиниб (brigatinib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 168 mg лактоза монохидрат.

### Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бригатиниб (brigatinib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 336 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### Alunbrig 30 mg филмирани таблетки

Кръгла, бяла до почти бяла филмирана таблетка с диаметър приблизително 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „U3“ от едната страна и гладка от другата страна.

### Alunbrig 90 mg филмирани таблетки

Овална, бяла до почти бяла филмирана таблетка с дължина приблизително 15 mm, с вдлъбнато релефно означение „U7“ от едната страна и гладка от другата страна.

### Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

Овална, бяла до почти бяла филмирана таблетка с дължина приблизително 19 mm, с вдлъбнато релефно означение „U13“ от едната страна и гладка от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Alunbrig е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за анапластична лимфомна киназа (ALK), авансирал недребноклетъчен карцином на белите дробове (НДКРБД), нелекувани преди това с ALK инхибитор.

Alunbrig е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за ALK, авансирал НДКРБД, лекувани преди това с кризотиниб.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Alunbrig трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

ALK-положителният статус на НДКРБД трябва да се установи преди започване на терапия с Alunbrig. Необходим е валидиран тест за ALK за подбора на пациенти с ALK-положителен НДКРБД (вж. точка 5.1). Оценката за ALK-положителен НДКРБД трябва да се извърши от лаборатории с доказана професионална компетентност в използваната специфична технология.

### Дозировка

Препоръчителната дневна доза Alunbrig е 90 mg веднъж дневно през първите 7 дни, след това 180 mg веднъж дневно.

Ако Alunbrig се прекъсне за 14 или повече дни поради причини, различни от нежелани реакции, лечението трябва да се възобнови с 90 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни, преди да се увеличи до предишната поносима доза.

При пропусната доза или при повръщане след прием на доза, не трябва да се взема допълнителна доза. Следващата доза трябва да се приеме в планираното време.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза.

### Корекции на дозата

Може да се наложи прекъсване на дозата и/или понижаване на дозата въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Нивата за понижаване на дозата Alunbrig са обобщени в Таблица 1

**Таблица 1: Препоръчителни нива за намаляване на дозата Alunbrig**

Доза	Нива за намаляване на дозата		
	Първо	Второ	Трето
90 mg веднъж дневно (първите 7 дни)	намаляване до 60 mg веднъж дневно	трайно преустановяване	неприложимо
180 mg веднъж дневно	намаляване до 120 mg веднъж дневно	намаляване до 90 mg веднъж дневно	намаляване до 60 mg веднъж дневно

Alunbrig трябва трайно да се преустанови, ако пациентът не може да понесе дозата от 60 mg веднъж дневно.

Препоръчителните изменения на дозата Alunbrig за овладяване на нежеланите реакции са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2: Препоръчителни изменения на дозата Alunbrig при нежелани реакции**

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	Степен 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ако възникне събитие през първите 7 дни от лечението, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза, без да се превишава 180 mg веднъж дневно.</li> <li>Ако възникне (ИББ)/пневмонит след първите 7 дни от лечението, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза.</li> <li>При рецидив на (ИББ)/пневмонит, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>
	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ако възникне (ИББ)/пневмонит през първите 7 дни от лечението, Alunbrig трябва да се преустанови временно до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза, както е посочено в Таблица 1, без да се превишава 180 mg веднъж дневно.</li> <li>Ако възникне (ИББ)/пневмонит след първите 7 дни от лечението, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво. Alunbrig трябва да се поднови със следващата намалена доза, както е посочено в Таблица 1.</li> <li>При рецидив на (ИББ)/пневмонит, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>
	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>
Хипертония	Хипертония степен 3 (СКН $\geq$ 160 mmHg или ДКН $\geq$ 100 mmHg, показана медицинска интервенция, повече от един антихипертензивен лекарствен продукт или по-интензивна терапия от използваната преди това)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен <math>\leq</math> 1 (СКН &lt; 140 mmHg и ДКН &lt; 90 mmHg), след което да се поднови със същата доза.</li> <li>При рецидив на хипертония степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен <math>\leq</math> 1, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.</li> </ul>
	Хипертония степен 4 (животозастрашаващи последствия, показана спешна интервенция)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен <math>\leq</math> 1 (СКН &lt; 140 mmHg и ДКН &lt; 90 mmHg), след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.</li> <li>При рецидив на хипертония степен 4, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Брадикардия (сърдечна честота < 60 удара/мин.)	Симптоматична брадикардия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до безсимптомна брадикардия или до сърдечна честота в покой <math>\geq 60</math> удара/мин.</li> <li>• Ако се установи прилаган съпътстващо лекарство продукт, за който е известно, че причинява брадикардия, и той се преустанови или дозата му се коригира, Alunbrig трябва да се поднови със същата доза след възстановяване до безсимптомна брадикардия или до сърдечна честота в покой <math>\geq 60</math> удара/мин. или повече</li> <li>• Ако не се установи прилаган съпътстващо лекарство продукт, за който е известно, че причинява брадикардия, или ако съпътстващите прилагани лекарствени продукти, които допринасят за брадикардията, не се преустановят или дозата не се коригира, Alunbrig трябва да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 след възстановяване до безсимптомна брадикардия или до сърдечна честота в покой <math>\geq 60</math> удара/мин. или повече.</li> </ul>
	Брадикардия с животозастрашаващи последиствия, показана спешна интервенция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако се установи прилаган съпътстващо лекарство продукт, който допринася за брадикардията, и той се преустанови или дозата му се коригира, Alunbrig трябва да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 след възстановяване до безсимптомна брадикардия или до сърдечна честота в покой <math>\geq 60</math> удара/мин., или повече, с често проследяване, както е клинично показано.</li> <li>• Alunbrig трябва трайно да се преустанови, ако не се установи прилаган съпътстващ лекарство продукт, който допринася за брадикардията.</li> <li>• Alunbrig трябва трайно да се преустанови в случай на рецидив.</li> </ul>

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Повишение на СРК	Повишение на СРК степен 3 или 4 (> 5 пъти над ГГН) със степен $\geq 2$ мускулна болка или слабост	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5</math> пъти над ГГН) повишаване на СРК или до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза.</li> <li>При повторно повишаване на СРК степен 3 или 4 със степен <math>\geq 2</math> мускулна болка или слабост, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5</math> пъти над ГГН) повишаване на СРК или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> </ul>
Повишение на липаза или амилаза	Повишение на липаза или амилаза степен 3 (> 2 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5</math> пъти над ГГН) или до изходното ниво, след което да се поднови със същата доза.</li> <li>При повторно повишение на липаза или амилаза степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5</math> пъти над ГГН) или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> </ul>
	Повишение на липаза или амилаза (> 5 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5</math> пъти над ГГН), след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> </ul>
Хепатотоксичност	Повишаване степен $\geq 3$ (> 5,0 пъти над ГГН) на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) с билирубин $\leq 2$ пъти над ГГН	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво или по-малко от, или равно на <math>\leq 3</math> пъти над ГГН, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> </ul>
	Повишаване степен $\geq 2$ (> 3 пъти над ГГН) на ALT или AST с повишаване на общия билирубин > 2 пъти над ГГН при липса на холестаза или хемолиза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Хипергликемия	За степен 3 (по-голяма от 250 mg/dl или 13,9 mmol/l) или по-голяма	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ако не може да се постигне адекватен гликемичен контрол с оптимално медикаментозно лечение, Alunbrig трябва временно да се преустанови до постигане на адекватен гликемичен контрол. След възстановяване на контрола Alunbrig може да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.</li> </ul>
Нарушение на зрението	Степен 2 или 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен 1 или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> </ul>
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва трайно да се преустанови.</li> </ul>
Други нежелани реакции	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза.</li> <li>При рецидив на степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.</li> </ul>
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.</li> <li>При рецидив на степен 4, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.</li> </ul>

удара/мин. = удара в минута; СРК = креатин фосфокиназа; ДКН = диастолично кръвно налягане; СКН = систолично кръвно налягане; ГН = горна граница на нормата

\*Степени съгласно общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт. Версия 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Ограничените данни за безопасност и ефикасност на Alunbrig при пациенти на възраст 65 и повече години не предполагат необходимост от корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.8) Липсват данни при пациенти на възраст над 85 години.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата Alunbrig при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) или с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) се препоръчва намалена начална доза от 60 mg веднъж дневно през първите 7 дни, след което 120 mg веднъж дневно (вж. Точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата Alunbrig при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR  $\geq$  30 ml/min). При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min) се препоръчва намалена начална доза от 60 mg веднъж дневно през първите 7 дни, след което 90 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане трябва внимателно да се проследяват за нови или влошаващи се респираторни симптоми, които може да са индикация за ИББ/пневмонит (напр. диспнея, кашлица и др.), особено през първата седмица (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Alunbrig при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Alunbrig е за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели и с вода. Alunbrig може да се приема със или без храна.

Грейпфрутът или сокът от грейпфрут може да увеличи плазмените концентрации на бригатиноб и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Белодробни нежелани реакции

Тежки, животозастрашаващи и летални белодробни нежелани реакции, включително такива с признаци, съответстващи на ИББ/пневмонит, могат да възникнат при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8).

Повечето белодробни нежелани реакции се наблюдават през първите 7 дни от лечението. Белодробните нежелани реакции от степен 1-2 отзвучават с прекъсване на лечението или изменение на дозата. Повишената възраст и по-краткият интервал (по-малко от 7 дни) между последната доза кризотиниб и първата доза Alunbrig са независимо свързани с повишена честота на тези белодробни нежелани реакции. Тези фактори трябва да се вземат предвид при започване на лечение с Alunbrig. Пациенти с анамнеза за ИББ или лекарствено индуциран пневмонит са изключени от основните проучвания.

Някои пациенти развиват пневмонит по-късно в хода на лечението с Alunbrig.

Пациентите трябва да се проследяват за нови или влошаващи се респираторни симптоми (напр. диспнея, кашлица и др.), особено през първата седмица на лечението. Данните за пневмонит при всеки пациент с влошаващи се респираторни симптоми трябва незабавно да се проучат. При съмнение за пневмонит приложението на дозата Alunbrig трябва временно да се преустанови и да се направи оценка на пациента за други причини за симптомите (напр. белодробна емболия, туморна прогресия и инфекциозна пневмония). Дозата трябва съответно да се промени (вж. точка 4.2).

### Хипертония

Хипертония възниква при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8).



Кръвното налягане трябва редовно да се проследява по време на лечение с Alunbrig. Хипертонията трябва да се лекува според стандартните указания за контрол на кръвното налягане. Сърдечната честота трябва да се проследява по-често при пациентите, ако не може да се избегне съпътстващата употреба на лекарствен продукт, за който е известно, че причинява брадикардия. При тежка хипертония ( $\geq$  степен 3), Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен 1 или до изходно ниво. Дозата трябва съответно да се промени (вж. точка 4.2).

#### Брадикардия

Брадикардия възниква при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при приложение на Alunbrig в комбинация с други средства, за които е известно, че причиняват брадикардия. Сърдечната честота и кръвното налягане трябва редовно да се проследяват.

Ако възникне симптоматична брадикардия, лечението с Alunbrig трябва временно да се преустанови и съпътстващите лекарства, за които е известно, че причиняват брадикардия, трябва да се оценят. След възстановяване дозата трябва съответно да се промени (вж. точка 4.2). В случай на животозастрашаваща брадикардия, ако не се установи прилагано съпътстващо лекарство, което допринася за брадикардията, или в случай на рецидив, лечението с Alunbrig трябва да се преустанови (вж. точка 4.2).

#### Нарушение на зрението

Нарушение на зрението като нежелана реакция възниква при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всякакви зрителни симптоми. При нови или влошаващи се тежки зрителни симптоми трябва да се обмисли офталмологична оценка и намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

#### Повишаване на креатин фосфокиназа (СРК)

Повишени нива на СРК възникват при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Нивата на СРК трябва редовно да се проследяват по време на лечение с Alunbrig. В зависимост от тежестта на повишаването на СРК, и ако то е свързано с мускулна болка или слабост, лечението с Alunbrig трябва временно да се преустанови и дозата съответно да се промени (вж. точка 4.2).

#### Повишаване на панкреатичните ензими

Повишени нива на амилаза и липаза възникват при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8). Липазата и амилазата трябва редовно да се проследяват по време на лечение с Alunbrig. В зависимост от тежестта на лабораторните отклонения, лечението с Alunbrig трябва временно да се преустанови и дозата съответно да се промени (вж. точка 4.2).

#### Хепатотоксичност

Повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза) и билирубин възникват при пациенти, лекувани с Alunbrig (вж. точка 4.8). Функцията на черния дроб, включително AST, ALT и общ билирубин, трябва да се оцени преди започване на лечение с Alunbrig и след това на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението. След това проследяването трябва да се извършва периодично. В зависимост от тежестта на лабораторните аномалии, лечението трябва временно да се преустанови и дозата съответно да се промени (вж. точка 4.2).

## Хипергликемия

Повишени нива на серумната глюкоза възникват при пациенти, лекувани с Alunbrig. Серумната глюкоза на гладно трябва да се оцени преди започване на лечение с Alunbrig и след това периодично да се проследява. Трябва да се започне или оптимизира антихипергликемичното лечение според нуждите. Ако не може да се постигне адекватен гликемичен контрол с оптимално медикаментозно лечение, Alunbrig трябва временно да се преустанови до постигане на адекватен гликемичен контрол. След възстановяване може да се обмисли намаляване на дозата, както е описано в Таблица 1, или Alunbrig може трайно да се преустанови.

## Взаимодействие с други лекарствени продукти

Съпътстващата употреба на Alunbrig със силни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A не може да се избегне, дозата на Alunbrig трябва да се намали от 180 mg на 90 mg или от 90 mg на 60 mg. След преустановяване на силния инхибитор на CYP3A Alunbrig трябва да се поднови с поносимата доза преди започване на силния инхибитор на CYP3A.

Съпътстващата употреба на Alunbrig със силни и умерени индуктори на CYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако съпътстващата употреба на умерени индуктори на CYP3A не може да бъде избегната, дозата на Alunbrig може да се увеличи на стъпки по 30 mg след 7 дни лечение с понастоящем поносимата доза Alunbrig, до максимум два пъти по-виска доза от тази, която е поносима преди започването на умерен индуктор на CYP3A. След спиране на умерения индуктор на CYP3A, приемът на Alunbrig трябва да се възобнови с дозата, която е била поносима преди започването на умерения индуктор на CYP3A.

## Фоточувствителност и фотодерматоза

При пациенти, лекувани с Alunbrig, е наблюдавана фоточувствителност към слънчева светлина (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват продължително излагане на слънце, докато приемат Alunbrig и поне 5 дни след прекратяване на лечението. Когато са на открито, пациентите трябва да бъдат посъветвани да носят шапка и защитно облекло и да използват широкоспектърен слънцезащитен крем за ултравиолетова А (UVA)/ултравиолетова В (UVB) защита и балсам за устни (SPF  $\geq$  30), за да се предпазят от потенциално слънчево изгаряне. При тежки реакции на фоточувствителност ( $\geq$  степен 3) Alunbrig трябва да се спре до възстановяване до изходното ниво. Дозата трябва да бъде съответно променена (вж. точка 4.2).

## Фертилитет

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна нехормонална контрацепция по време на лечение с Alunbrig и в продължение най-малко на 4 месеца след последната доза. Мъжете, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза Alunbrig (вж. точка 4.6).

## Лактоза

Alunbrig съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на бригабиниб

#### Инхибитори на CYP3A

*In vitro* проучванията показват, че бригабиниб е субстрат на CYP3A4/5. При здрави участници едновременното многократно приложение два пъти дневно на дози 200 mg итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, с единична доза от 90 mg бригабиниб увеличава  $C_{max}$  на бригабиниб с 21%,  $AUC_{0-INF}$  със 101% (2 пъти) и  $AUC_{0-120}$  с 82% (< 2 пъти) спрямо доза от 90 mg бригабиниб, приложена самостоятелно. Съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A с Alunbrig, включващи, но не само, някои антивирусни средства (напр. индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир), макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин), противогъбични средства (напр. кетоконазол, вориконазол) и нефазодон трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A не може да се избегне, дозата на Alunbrig трябва да се намали с приблизително 50% (т.е. от 180 mg до 90 mg или от 90 mg до 60 mg). След преустановяване на силния инхибитор на CYP3A Alunbrig трябва да се поднови с поносимата доза преди започване на силния инхибитор на CYP3A.

Умерените инхибитори на CYP3A (напр. дилтиазем и верапамил) могат да увеличат AUC на бригабиниб с приблизително 40% въз основа на симулации от физиологично базиран фармакокинетичен модел. Не е необходима корекция на дозата Alunbrig в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A. Пациентите трябва внимателно да се проследяват, когато приемат Alunbrig едновременно с умерени инхибитори на CYP3A.

Грейпфрутът или сокът от грейпфрут може също да увеличи плазмените концентрации на бригабиниб и трябва да се избягва (вж. точка 4.2).

#### Инхибитори на CYP2C8

*In vitro* проучванията показват, че бригабиниб е субстрат на CYP2C8. При здрави участници едновременното приложение два пъти дневно на многократни дози от 600 mg гемфиброзил, силен инхибитор на CYP3A, с единична доза от 90 mg бригабиниб намалява  $C_{max}$  на бригабиниб с 41%,  $AUC_{0-INF}$  с 12% и  $AUC_{0-120}$  с 15% спрямо доза от 90 mg бригабиниб, приложена самостоятелно. Ефектът на гемфиброзил върху фармакокинетиката на бригабиниб не е клинично значим и основният механизъм за намаляване на експозицията на бригабиниб не е известен. Не е необходима корекция на дозата при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP2C8.

#### Инхибитори на P-gp и BCRP

Бригабиниб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на карцином на гърдата (BCRP) *in vitro*. Като се има предвид, че бригабиниб показва висока разтворимост и висока пропускливост, не се очаква инхибирането на P-gp и BCRP да доведе до клинично значима промяна в системната експозиция на бригабиниб. Не е необходима корекция на дозата Alunbrig при едновременно приложение с умерени инхибитори на P-gp и BCRP.

### Средства, които могат да намалят плазмените концентрации на бригабиниб

#### Индуктори на CYP3A

При здрави участници едновременното многократно приложение веднъж дневно на дози от 600 mg рифампицин, силен индуктор на CYP3A, с единична доза от 180 mg бригабиниб намалява  $C_{max}$  на бригабиниб с 60%,  $AUC_{0-INF}$  с 80% (5 пъти) и  $AUC_{0-120}$  с 80% (< 5 пъти) спрямо доза от 180 mg бригабиниб, приложена самостоятелно. Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A с Alunbrig, включващи, но не само, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, рифабутин, фенобарбитал и жълт кантарион, трябва да се избягва.

Умерените индуктори на CYP3A могат да намалят AUC на бригабиниб с приблизително 50% въз основа на симулации от физиологично базиран фармакокинетичен модел. Съпътстващата употреба на умерени индуктори на CYP3A с Alunbrig, включващи, но не само, ефавиренц, модафинил, бозентан, етравирин и нафцилин, трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба на умерени индуктори на CYP3A не може да бъде избегната, дозата на Alunbrig може да се увеличи на стъпки по 30 mg след 7 дни лечение с понастоящем поносимата доза Alunbrig, до максимум два пъти по-висока доза от тази, която е била поносима преди започването на умерен индуктор на CYP3A. След спиране на умерения индуктор на CYP3A, приемът на Alunbrig трябва да се възобнови с дозата, която е била поносима преди започването на умерения индуктор на CYP3A.

Средства, чиито плазмени концентрации могат да променят от бригабиниб

#### Субстрати на CYP3A

*In vitro* проучванията с хепатоцити показват, че бригабиниб е индуктор на CYP3A4. При пациенти с рак едновременно приложение на многократни дневни дози от 180 mg Alunbrig с еднократна перорална доза от 3 mg мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A, намалява  $C_{max}$  на мидазолам с 16%,  $AUC_{0-12h}$  с 26% и  $AUC_{0-last}$  с 30%, спрямо перорална доза от 3 mg мидазолам, прилаган самостоятелно. Бригабиниб намалява плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP3A. Затова трябва да се избягва едновременно прилагане на Alunbrig със субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, фентанил, хинидин, циклоспорин, сиролимус, такролимус), тъй като тяхната ефективност може да бъде намалена.

Alunbrig може също така да индуцира други ензими и транспортери (напр. CYP2C, P-gp) чрез същите механизми, отговорни за индуцирането на CYP3A (напр. активиране на прегнан X рецептор).

#### Субстрати на транспортери

Едновременно приложение на бригабиниб със субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин, правастатин), BCRP (напр. метотрексат, розувастатин, сулфасалазин), транспортера на органични катиони 1 (OCT1), мултилекарствен и токсин-екструдирещ протеин 1 (MATE1) и 2K (MATE2K) може да увеличи плазмените им концентрации. Пациентите трябва внимателно да се проследяват, когато приемат Alunbrig едновременно със субстрати на тези транспортери с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран, метотрексат).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени.

Жените в детеродна възраст, които се лекуват с Alunbrig, трябва да бъдат посъветвани да не забременяват и мъжете, лекувани с Alunbrig, трябва да бъдат посъветвани да не създават дете по време на лечението. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна нехормонална контрацепция по време на лечението с Alunbrig и в продължение най-малко на 4 месеца след последната доза. Мъжете, които имат партньорки с репродуктивен потенциал, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза Alunbrig.

### Бременност

Alunbrig може да предизвика фетално увреждане, когато се прилага на бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни от употребата на бригабиниб при бременни жени. Alunbrig не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с

бригатиниб. Ако Alunbrig се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалната опасност за плода.

### Кърмене

Не е известно дали Alunbrig се екскретира в кърмата. Наличните данни не могат да изключат потенциална екскреция в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Alunbrig.

### Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на Alunbrig върху фертилитета при хора. Според проучвания за токсичност при многократно прилагане при мъжки животни, Alunbrig може да причини намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3). Не е известно клиничното значение на тези находки за фертилитета при хора.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Alunbrig повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Необходимо е обаче повишено внимание при шофиране или работа с машини, тъй като пациентите може да получат нарушения на зрението, световъртеж или умора, докато приемат Alunbrig.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ( $\geq 25\%$ ), съобщени при пациенти, лекувани с Alunbrig и препоръчителната схема на прилагане, са повишена AST, повишена СРК, хипергликемия, повишена липаза, хиперинсулинемия, диария, повишена ALT, повишена амилаза, анемия, гадене, умора, хипофосфатемия, намален брой лимфоцити, кашлица, повишена алкална фосфатаза, обрив, повишено АРТТ, миалгия, главоболие, хипертония, намален брой бели кръвни клетки, диспнея и повръщане.

Най-честите сериозни нежелани реакции ( $\geq 2\%$ ), съобщени при пациенти, лекувани с Alunbrig и препоръчителната схема на прилагане, различни от събития, свързани с прогресия на неоплазмата, са пневмония, пневмонит, диспнея и пирексия.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Описаните по-долу данни отразяват експозицията на Alunbrig при препоръчителните схеми на прилагане на дозата в три клинични изпитвания: Фаза 3 изпитване (ALTA 1L) при пациенти с авансирал ALK положителен НДКРБД, нелекуван преди това с ALK инхибитор (N = 136), Фаза 2 изпитване (ALTA) при пациенти, лекувани с Alunbrig с ALK положителен НДКРБД, които преди това са с прогресия при лечение с кризотиниб (N = 110) и фаза 1/2 изпитване с повишаване/разширяване на дозата при пациенти с авансирали злокачествени заболявания (N = 28). В тези проучвания, медианата на продължителността на експозицията при пациентите, които получават Alunbrig в препоръчителните схеми на прилагане на дозата, е 21,8 месеца.

Нежеланите реакции, съобщени при препоръчителната схема на прилагане, са представени в Таблица 3 и са изброени по системно-органен клас, предпочитан термин и честота. Категориите по честота са много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени по реда на тяхната честота.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Alunbrig (съгласно общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ) версия 4.03) при схема на прилагане 180 mg (N = 274)**

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции† всички степени	Нежелани реакции Степен 3-4
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония <sup>а,б</sup> Инфекция на горните дихателни пътища	
	Чести		Пневмония <sup>а</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия Намален брой лимфоцити Повишено АРТТ Намален брой бели кръвни клетки Намален брой неутрофили	Намален брой лимфоцити
	Чести	Намален брой тромбоцити	Повишено АРТТ Анемия Намален брой неутрофили
	Нечести		Намален брой неутрофили
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипергликемия Хиперинсулинемия <sup>в</sup> Хипофосфатемия Хипомагнезиемия Хиперкалциемия Хипонатриемия Хипокалиемия Намален апетит	
	Чести		Хипофосфатемия, Хипергликемия Хипонатриемия, Хипокалиемия Намален апетит
Психични нарушения	Чести	Инсомния	
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие <sup>г</sup> Периферна невропатия <sup>д</sup> Замаяност	
	Чести	Нарушение на паметта Дисгеузия	Главоболие <sup>г</sup> Периферна невропатия <sup>д</sup>
	Нечести		Замаяност
Нарушения на очите	Много чести	Нарушения на зрението <sup>е</sup>	
	Чести		Нарушения на зрението <sup>е</sup>

Системо- органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции† всички степени	Нежелани реакции Степен 3-4
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия <sup>ж</sup> Удължен QT-интервал на електрокардиограма Тахикардия <sup>з</sup> Сърцебиене	Удължен QT-интервал на електрокардиограма
	Нечести		Брадикардия <sup>ж</sup>
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония <sup>и</sup>	Хипертония <sup>и</sup>
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица Диспнея <sup>й</sup>	
	Чести	Пневмонит <sup>к</sup>	Пневмонит <sup>к</sup> Диспнея <sup>л</sup>
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Повишена липаза Диария Повишена амилаза Гадене Повръщане Коремна болка <sup>л</sup> Констипация Стоматит <sup>м</sup>	Повишена липаза
	Чести	Сухота в устата Диспепсия Флатуленция	Повишена амилаза Гадене Коремна болка <sup>л</sup> Диария
	Нечести	Панкреатит	Повръщане Стоматит <sup>м</sup> Диспепсия Панкреатит
Хепатобилиар ни нарушения	Много чести	Повишена AST Повишена ALT Повишена алкална фосфатаза	
	Чести	Повишената лактат дехидрогеназа в кръвта Хипербилирубинемия	Повишена ALT Повишена AST Повишена алкална фосфатаза
	Нечести		Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив <sup>и</sup> Пруритус <sup>о</sup>	
	Чести	Суха кожа Реакция на фоточувствителност <sup>п</sup>	Обрив <sup>и</sup> Реакция на фоточувствителност <sup>п</sup>
	Нечести		Суха кожа Пруритус <sup>о</sup>

Системо- органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции† всички степени	Нежелани реакции Степен 3-4
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Повишена СРК в кръвта Миалгия <sup>Р</sup> Артралгия	Повишена СРК в кръвта
	Чести	Мускулно-скелетна болка в гърдите Болка в крайниците Скованост на мускулно-скелетната система	
	Нечести		Болка в крайниците Болка в мускулите и костите на гръдния кош Миалгия <sup>Р</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин в кръвта	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора <sup>с</sup> Оток <sup>Т</sup> Пирексия	
	Чести	Некардиална болка в гърдите Дискомфорт в гърдите Болка	Умора <sup>с</sup>
	Нечести		Пирексия Оток <sup>Т</sup> Некардиална болка в гърдите
Изследвания	Чести	Повишен холестерол в кръвта <sup>У</sup> Понижено тегло	
	Нечести		Понижено тегло

† Честотата на термините за НЛР, свързани с химични и хематологични лабораторни промени, е определена въз основа на честотата на лабораторните отклонения от изходно ниво.

<sup>а</sup> Включва атипична пневмония, пневмония, аспирационна пневмония, криптококова пневмония, инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция

<sup>б</sup> Включва събития степен 5

<sup>в</sup> Степен – неприложимо

<sup>г</sup> Включва главоболие, синусово главоболие, дискомфорт в главата, мигрена, тензионно главоболие

<sup>д</sup> Включва парестезия, периферна сензорна невропатия, дизестезия, хиперестезия, хипестезия, невралгия, периферна невропатия, невротоксичност, периферна двигателна невропатия, полиневропатия, усещане за парене, постхерпетична невралгия

<sup>е</sup> Включва променено възприятие за дълбочина на зрението, катаракта, придобита цветна слепота, диплопия, глаукома, повишено вътреочно налягане, макулен оток, фотофобия, фотопсия, ретинален оток, замъглено виждане, намалена зрителна острота, дефект на зрителното поле, зрително увреждане, отлепване на стъкловидното тяло, мътнини в стъкловидното тяло, амаврозис фугакс

<sup>ж</sup> Включва брадикардия, синусова брадикардия

<sup>з</sup> Включва синусова тахикардия, тахикардия, предсърдна тахикардия, повишена сърдечна честота

<sup>и</sup> Включва повишено кръвно налягане, диастолична хипертония, хипертония, систолична хипертония

<sup>ii</sup> Включва диспнея, диспнея при усилие

<sup>к</sup> Включва интерстициална белодробна болест, пневмонит

<sup>л</sup> Включва коремен дискомфорт, абдоминална дистензия, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, епигастрален дискомфорт

<sup>м</sup> Включва афтозен стоматит, стоматит, афтозна язва, язви в устата, мехури по лигавицата на устната кухина



- <sup>h</sup> Включва акнеiformен дерматит, еритем, ексфолиативен обрив, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, контактен дерматит, генерализиран еритем, фоликуларен обрив, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив
- <sup>o</sup> Включва пруритус, алергичен пруритус, генерализиран пруритус, генитален пруритус, вулвовагинален пруритус
- <sup>n</sup> Включва реакция на фоточувствителност, полиморфен обрив, причинен от слънчева светлина, слънчев дерматит
- <sup>p</sup> Включва мускулно-скелетна болка, миалгия, мускулни спазми, мускулно напрежение, мускулни потрепвания, мускулно-скелетен дискомфорт
- <sup>e</sup> Включва астения, умора
- <sup>t</sup> Включва оток на клепачите, оток на лицето, периферен оток, периорбитален едем, подуване на лицето, генерализиран оток, периферно подуване, ангиоедем, оток на устните, периорбитален оток, кожен оток, оток на клепача
- <sup>y</sup> Включва повишение на холестерола в кръвта, хиперхолестеролемия

## Описание на избрани нежелани реакции

### Белодробни нежелани реакции

При ALTA 1L, 2,9% от пациентите са имали някаква степен ИББ/пневмонит рано в хода на лечението (до 8 дни), със степен 3-4 ИББ/пневмонит при 2,2% пациентите. Няма смъртни случаи на ИББ/пневмонит. Освен това 3,7% от пациентите са имали пневмонит по-късно в хода на лечението.

В ALTA 6,4% от пациентите получават белодробни нежелани реакции от всяка степен, включително ИББ/пневмонит, пневмония и диспнея, в началото на лечението (в рамките на 9 дни, медиана на появата: 2 дни); 2,7% от пациентите имат белодробни нежелани реакции степен 3-4 и 1 пациент (0,5%) е имал пневмония с летален изход. След настъпване на белодробни нежелани реакции степен 1-2 лечението с Alunbrig е прекъснато и след това подновено, или дозата е намалена. При пациенти са възникнали белодробни нежелани реакции също и в ранен етап на проучване с повишаване на дозата (N = 137) (Проучване 101), включително 3 летални случая (хипоксия, синдром на остър респираторен дистрес и пневмония). Освен това 2,3% от пациентите в ALTA са имали пневмонит на по-късен етап от лечението, като двама пациенти са имали пневмонит степен 3 (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Старческа възраст

За ранни белодробни нежелани реакции се съобщава при 10,1% от пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с 3,1% от пациентите на възраст под 65 години.

### Хипертония

За хипертония се съобщава при 30% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg, като 11% са имали хипертония степен 3. Намаляване на дозата поради хипертония се е наложило при 1,5% при схема на прилагане на 180 mg. Средното систолично и диастолично кръвно налягане при всички пациенти се е повишавало с течение на времето (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Брадикардия

За брадикардия се съобщава при 8,4% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg.

Сърдечна честота по-малка от 50 удара в минута се съобщава при 8,4% от пациентите при схема на прилагане на 180 mg. (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Нарушение на зрението

За нежелани реакции, свързани с нарушение на зрението, се съобщават при 14% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg. Съобщава се, че от тях три нежелани реакции (1,1%) са степен 3, включително оток на макулата и катаракта.

Намаляване на дозата поради нарушение на зрението се е наложило при двама пациенти (0,7%) при схема на прилагане на 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Периферна невропатия

За нежелани реакции на периферна невропатия се съобщават при 20% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg. При тридесет и три процента от пациентите нежеланата реакция на периферна невропатия отшумява. Медианата на продължителността на нежеланите реакции на периферна невропатия е 6,6 месеца, а максималната продължителност е 28,9 месеца.

#### Повишаване на креатин фосфокиназа (СРК)

В ALTA 1L и ALTA за повишени нива на СРК се съобщава при 64% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg. Честотата на повишаване на СРК степен 3-4 е 18%. Медианата на времето до повишаване на СРК е 28 дни.

Намаляване на дозата поради повишаване на СРК се е наложило при 10% от пациентите при схема на прилагане на 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Повишаване на панкреатичните ензими

За повишени нива на амилаза и липаза се съобщава съответно при 47% и 54% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg. Честотата на повишаване на амилазата и липазата от степен 3 и 4 е съответно 7,7% и 15%. Медианата на времето до повишаване на амилазата и липазата е съответно 16 дни и 29 дни.

Намаляване на дозата поради повишаване на липазата и амилазата се е наложило съответно при 4,7% и 2,9% от пациентите при схема на прилагане от 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Повишаване на чернодробните ензими

За повишени нива на ALT и AST се съобщава съответно при 49% и 68% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане на 180 mg. Честотата на повишаване на амилазата и липазата от степен 3 и 4 е съответно 4,7% и 3,6%.

Намаляване на дозата поради повишаване на ALT и AST има съответно при 0,7% и 1,1% от пациентите, при схема на прилагане на 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Хипергликемия

Шестдесет и един процента от пациентите са получили хипергликемия. Хипергликемия степен 3 е възникнала при 6,6% от пациентите.

При нито един от пациентите не се е наложило намаляване на дозата поради хипергликемия.

#### Фоточувствителност и фотодерматоза

От сборен анализ на данни от седем клинични изпитвания с 804 пациенти, лекувани с Alunbrig при различни схеми на прилагане, е установено, че фоточувствителност и фотодерматоза се съобщават при 5,8% от пациентите, а степен 3-4 се наблюдава при 0,7% от пациентите. Намаляване на дозата се наблюдава при 0,4% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране на Alunbrig. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван за нежелани реакции (вж. точка 4.8) и трябва да се осигурят подходящи поддържащи грижи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназите, АТС код: L01ED04

#### Механизъм на действие

Бригатиниб е инхибитор на тирозин киназата, който се насочва към ALK, c-ros онкоген 1 (ROS1) и рецептора на инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF-1R). Бригатиниб инхибира автофосфолирането на ALK и ALK-медираното фосфорилиране на низходящия сигнален протеин STAT3 както *in vitro*, така и *in vivo*.

Бригатиниб инхибира пролиферацията *in vitro* на клетъчни линии, експресиращи фузионни протеини EML4-ALK и NPM-ALK, и показва дозозависимо инхибиране на растежа на EML4-ALK-положителен НДКРБД ксенографт при мишки. Бригатиниб инхибира жизнеспособността както *in vitro*, така и *in vivo* на клетки, експресиращи мутантни форми на EML4-ALK, свързани с резистентност към ALK инхибитори, включително G1202R и L1196M.

#### Сърдечна електрофизиология

В Проучване 101 потенциалът на Alunbrig за удължаване на QT-интервала е оценен при 123 пациенти с напреднали злокачествени заболявания след приложение веднъж дневно на дози бригатиниб от 30 mg до 240 mg. Средната максимална промяна на QTcF (коригиран QT- интервал по метода Fridericia) от изходно ниво е по-малка от 10 msec. Анализ на експозиция-QT не предполага удължаване на QTc-интервала в зависимост от концентрацията.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### ALTA 1L

Безопасността и ефикасността на Alunbrig е оценявана в рандомизирано (1:1), отворено, многоцентрово изпитване (ALTA 1L) с 275 възрастни пациенти с авансирал ALK-положителен НДКРБД, които преди това не са получавали ALK-таргетна терапия. Критериите за допустимост позволяват включването на пациенти с документирано ALK пренареждане на базата на изследване съгласно местния стандарт за лечение и функционално състояние по ECOG от 0-2. Допуска се пациентите да имат до 1 предходна схема с химиотерапия при локално авансирани или метастазирани заболявания. Неврологично стабилни пациенти с лекувани или нелекувани метастази в централната нервна система (ЦНС), включително лептоменингеални метастази, са подходящи Пациенти с анамнеза за белодробно интерстициално заболяване, лекарствено свързан пневмонит или радиационен пневмонит се изключват.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Alunbrig 180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно (N = 137) или кризотиниб 250 mg перорално два пъти дневно (N = 138). Рандомизацията е стратифицирана по мозъчни метастази (има, няма)

и предходно използване на химиотерапия за локално авансирало или метастазирало заболяване (да, не).

На пациентите в терапевтичната група на кризотиниб, които имат прогресия на заболяването, е предложено да преминат кръстосано на Alunbrig. От всички 121 пациенти, които са рандомизирани в терапевтичната група на кризотиниб и преустановяват изпитваното лечение до момента на окончателния анализ, 99 (82%) пациенти получават последващо ALK тирозин киназни инхибитори (TKIs). Осемдесет (66%) пациенти, които са рандомизирани в терапевтичната група на кризотиниб, получават последващо лечение с Alunbrig, включително 65 (54%) пациенти, които са преминали кръстосано на Alunbrig в проучването.

Основният измерител на резултата е преживяемост без прогресия (PFS) според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)), като оценката е направена от Заслепена независима комисия за преглед на данните (Blinded Independent Review Committee, BIRC). Допълнителни измерители на резултата според оценката на BIRC включват потвърдената честота на обективен отговор (ORR), продължителността на отговора (DOR), времето до поява на отговор, честотата на контрол на болестта (DCR), ORR при интракраниално заболяване, PFS при интракраниално заболяване и DOR при интракраниално заболяване. Оценяваните от изследователите резултати включват PFS и общата преживяемост.

Основните демографски данни и характеристиките на заболяването в ALTA 1L са медиана на възрастта 59 години (в диапазон от 27 до 89 години; 32% 65 години и повече), 59% от бялата раса, 39% азиатци, 55% жени, 39% с функционален статус по ECOG 0 и 56% с функционален статус по ECOG 1, 58% непушачи, 93% в стадий IV на болестта, 96% с аденокарциномна хистология, 30% с метастази в ЦНС на изходно ниво, 14% с предшестващо лъчелечение на мозъка и 27% с предшестваща химиотерапия. Местата с екстраторакални метастази включват мозък (30% от пациентите), кости (31% от пациентите) и черен дроб (20% от пациентите). Медианата на относителния дозов интензитет е 97% за Alunbrig и 99% за кризотиниб.

При основния анализ, направен при медиана на продължителността на проследяването 11 месеца в терапевтичната група на Alunbrig, проучването ALTA 1L постига основната си крайна точка, като показва статистически значимо подобрене на PFS по оценката на BIRC. Определеният по протокол междинен анализ с дата на заключване на данните 28 юни 2019 г. е направен при медиана на продължителност на проследяването от 24,9 месеца в терапевтичната група на Alunbrig. Медианата на PFS според BIRC в ИТТ популацията е 24 месеца в терапевтичната група на Alunbrig и 11 месеца в терапевтичната група на кризотиниб (HR = 0,49 [95% CI (0,35, 0,68)],  $p < 0,0001$ ).

По-долу са представени резултатите от определения по протокол окончателен анализ с дата на последен контакт с последния пациент 29 януари 2021 г., извършен при медиана на продължителност на проследяване 40,4 месеца в терапевтичната група на Alunbrig.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в ALTA II (ITT популация)

Параметри за ефикасност	Alunbrig N = 137	кризотиниб N = 138
Медиана на продължителността на проследяването (месеци) <sup>a</sup>	40,4 (диапазон: 0,0–52,4)	15,2 (диапазон: 0,1–51,7)
<b>Основни параметри за ефикасност</b>		
<b>PFS (BIRC)</b>		
Брой пациенти със събития, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Прогресиращо заболяване, n (%)	66 (48,2%) <sup>b</sup>	88 (63,8%) <sup>b</sup>
Смърт, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,48 (0,35, 0,66)	
Log-rank p-стойност <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Вторични параметри за ефикасност</b>		
<b>Честота на потвърден обективен отговор (BIRC)</b>		
Респондери, n (%) (95% ДИ)	102 (74,5%) (66,3, 81,5)	86 (62,3%) (53,7, 70,4)
p-стойност <sup>г,д</sup>	0,0330	
Пълен отговор, %	24,1%	13,0%
Частичен отговор, %	50,4%	49,3%
<b>Продължителност на потвърдения отговор (BIRC)</b>		
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	33,2 (22,1, NE)	13,8 (10,4, 22,1)
<b>Обща преживяемост<sup>e</sup></b>		
Брой събития, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,81 (0,53, 1,22)	
Log-rank p-стойност <sup>c</sup>	0,3311	
Обща преживяемост на 36 месеца	70,7%	67,5%

BIRC = Blinded Independent Review Committee; NE = Не може да бъде направена оценка; ДИ = Доверителен интервал  
Резултатите в тази таблица се основават на окончателен анализ за ефикасност с дата на последен контакт с последния пациент 29 януари 2021 г.

<sup>a</sup> продължителност на проследяването за цялото проучване

<sup>b</sup> Включва 3 пациенти с палиативна лъчетерапия на мозъка

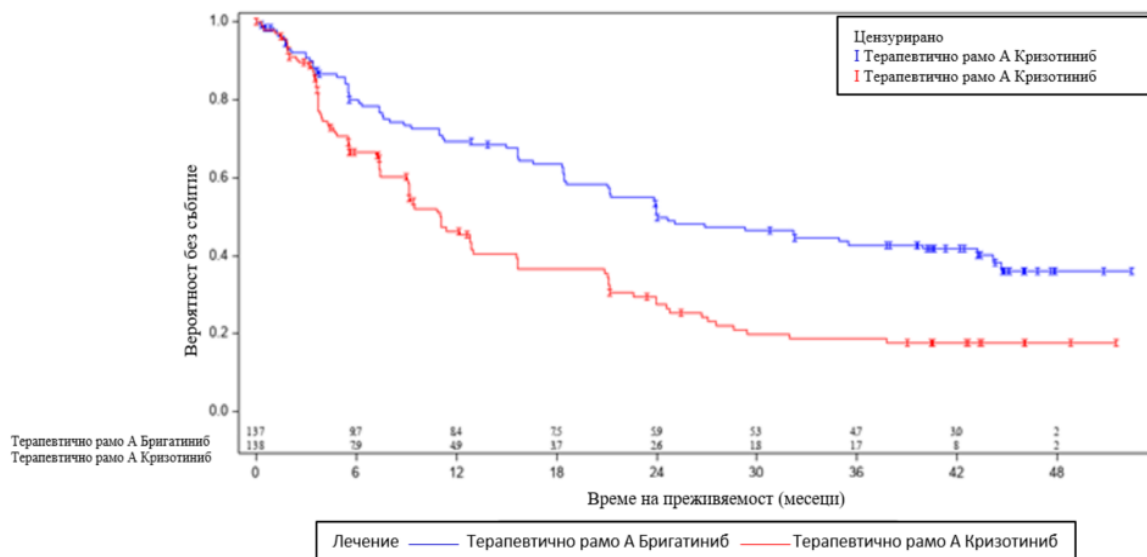
<sup>b</sup> Включва 9 пациенти с палиативна лъчетерапия на мозъка

<sup>c</sup> Стратификация по наличие на iЦНС метастази на изходно ниво и предишна лъчетерапия за локално авансирало или метастазирало заболяване съответно за log-rank тест и Cochran Mantel-Haenszel тест

<sup>d</sup> От Cochran Mantel-Haenszel тест

<sup>e</sup> На пациентите в терапевтичната група на кризотиниб, които имат прогресия на заболяването, е предложено кръстосано преминаване на лечение с Alunbrig.

**Фигура 1: Графика по Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия според BIRC в ALTA 1L**



Резултатите в тази диаграма се основават на окончателен анализ за ефикасност с дата на последен контакт с последния пациент 29 януари 2021 г.

Оценката на BIRC за интракраниалната ефикасност по критериите на RECIST v1.1 при пациенти с всякакви мозъчни метастази и при пациенти с измерими мозъчни метастази ( $\geq 10$  mm по най-големия диаметър) на изходно ниво са обобщени в Таблица 5.

**Таблица 5: Оценена от BIRC интракраниална ефикасност при пациенти в ALTA 1L**

Параметри за ефикасност	Пациенти с измерими мозъчни метастази на изходно ниво	
	Alunbrig N = 18	кризотиниб N = 23
<b>Честота на потвърден интракраниален обективен отговор</b>		
Респондери, n (%) (95% ДИ)	14 (77,8%) (52,4, 93,6)	6 (26,1%) (10,2, 48,4)
p-стойност <sup>a,б</sup>	0,0014	
Пълен отговор %	27,8%	0,0%
Частичен отговор %	50,0%	26,1%
<b>Продължителност на потвърдения интракраниален отговор<sup>б</sup></b>		
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
Параметри за ефикасност	Пациенти с всякакви мозъчни метастази на изходно ниво	
	Alunbrig N = 47	кризотиниб N = 49
<b>Честота на потвърден интракраниален обективен отговор</b>		
Респондери, n (%) (95% ДИ)	31 (66,0%) (50,7, 79,1)	7 (14,3%) (5,9, 27,2)
p-стойност <sup>a,б</sup>	< 0,0001	
Пълен отговор %	44,7%	2,0%
Частичен отговор %	21,3%	12,2%
<b>Продължителност на потвърдения интракраниален отговор<sup>б</sup></b>		
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)
<b>Интракраниална PFS<sup>г</sup></b>		
Брой пациенти със събития, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Прогресиращо заболяване, n (%)	27 (57,4%) <sup>д</sup>	32 (65,3%) <sup>е</sup>
Смърт, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Медиана (в месеци) (95% ДИ)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Коефициент на риска (95% ДИ)	0,29 (0,17, 0,51)	
Log-rank p-стойност <sup>а</sup>	< 0,0001	

ДИ = Доверителен интервал; NE = Не може да бъде направена оценка

Резултатите в тази таблица се основават на окончателен анализ за ефикасност с дата на последен контакт с последния пациент 29 януари 2021 г.

<sup>а</sup> Стратификация по наличие на предишна лъчетерапия за локално авансирало или метастазирало заболяване съответно за log-rank тест и Cochran Mantel-Haenszel тест

<sup>б</sup> От Cochran Mantel-Haenszel тест

<sup>в</sup> Измерено от датата на първия интракраниален отговор до датата на прогресия на интракраниално заболяване (нови интракраниални лезии, интракраниални таргетни лезии с диаметър, повишен с  $\geq 20\%$  от надира, или безспорно прогресиране на интракраниални нетаргетни лезии) или смърт, или цензуриране на данните

<sup>г</sup> Измерено от датата на рандомизацията до датата на прогресия на интракраниалната болест (нови интракраниални лезии, интракраниални таргетни лезии с диаметър, повишен с  $\geq 20\%$  от надира, или безспорна прогресия на интракраниални нецелевни лезии) или смърт, или цензуриране на данните.

<sup>д</sup> включва 1 пациент с палиативна лъчетерапия на мозъка

<sup>е</sup> включва 3 пациенти с палиативна лъчетерапия на мозъка

## ALTA

Безопасността и ефикасността на Alunbrig са оценени в рандомизирано (1:1), отворено, многоцентрово изпитване (ALTA) при 222 пациенти с локално авансирал или метастатичен ALK-положителен НДКРБД, които са имали прогресия след терапия с кризотиниб. Критериите за допустимост позволяват включване на пациенти с документирано пренареждане на ALK въз основа на валидиран тест, функционален статус 0-2 по скалата на ECOG и предшестваща химиотерапия. Освен това са включени пациенти с метастази в централната нервна система (ЦНС) при условие, че са неврологично стабилни и не се нуждаят от повишаваща се доза кортикостероиди. Пациентите с анамнеза за белодробна интерстициална болест или пневмонит, свързан с лекарството, са изключени от проучването.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Alunbrig 90 mg веднъж дневно (90 mg схема на прилагане, n = 112) или 180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно (180 mg схема на прилагане, n = 112). Медианата на продължителността на проследяване е 22,9 месеца. Рандомизацията е стратифицирана по мозъчни метастази (налични, отсъстващи) и най-добро повлияване при предишна терапия с кризотиниб (пълен или частичен отговор, всякакъв друг отговор/неизвестно).

Основният измерител на резултата е потвърдената честота на обективен отговор (ORR) според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1), оценена от изследователя. Допълнителните измерители на резултата включват потвърдена ORR, оценена от Независима комисия за преглед на данните (Independent Review Committee, IRC); време до отговор; преживяемост без прогресия (PFS); продължителност на отговора (DOR); обща преживяемост; интракраниална ORR и интракраниална DOR, оценени от IRC.

Основните демографски данни и характеристиките на заболяването в ALTA са медиана на възрастта 54 години (в диапазон от 18 до 82 години, 23% на възраст 65 години и повече), 67% от бялата раса и 31% азиатци, 57% жени, 36% с функционален статус 0 по ECOG и 57% с функционален статус 1 по ECOG, 7% с функционален статус 2 по ECOG, 60% непущачи, 35% бивши пушачи, 5% пушачи, 98% в стадий IV, 97% с аденокарцином и 74% с предшестваща химиотерапия. Най-честите места на екстраторакални метастази са мозъка (69%) (от които 62% са получили предшестваща лъчетерапия на мозъка) костите (39%) и черния дроб (26%).

Резултатите за ефикасност от анализа на ALTA са обобщени в Таблица 6, а кривите на Kaplan-Meier (KM) за преживяемост без прогресия (PFS) според оценка на изследователя, са показани на Фигура 2.

**Таблица 6: Резултати за ефикасност в ALTA (ITT популация)**

Параметър за ефикасност	Оценка на изследователя		Оценка на IRC	
	90 mg схема на прилагане* N = 112	180 mg схема на прилагане† N = 110	90 mg схема на прилагане* N = 112	180 mg схема на прилагане† N = 110
<b>Честота на обективен отговор</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
ДИ‡	(35, 57)	45, 67)	41, 61)	47, 66)
<b>Време до отговор</b>				
Медиана (месеци)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Продължителност на отговора</b>				
Медиана (месеци)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% ДИ	(9,2,17,7)	(10,2,19,3)	(7,4, 24,9)	12,8 21,8)
<b>Преживяемост без прогресия</b>				
Медиана (месеци)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% ДИ	(7,4, 11,1)	11,1 21)	7,4 12,8)	11,6 21,4)
<b>Обща преживяемост</b>				
Медиана (месеци)	29,5	34,1	NA	NA
95% ДИ	(18,2, NE)	(27,7, NE)	NA	NA
Вероятност за 12-месечна преживяемост (%)	70,3%	80,1%	NA	NA

ДИ = Доверителен интервал; NE = Не може да бъде направена оценка; NA = Неприложимо

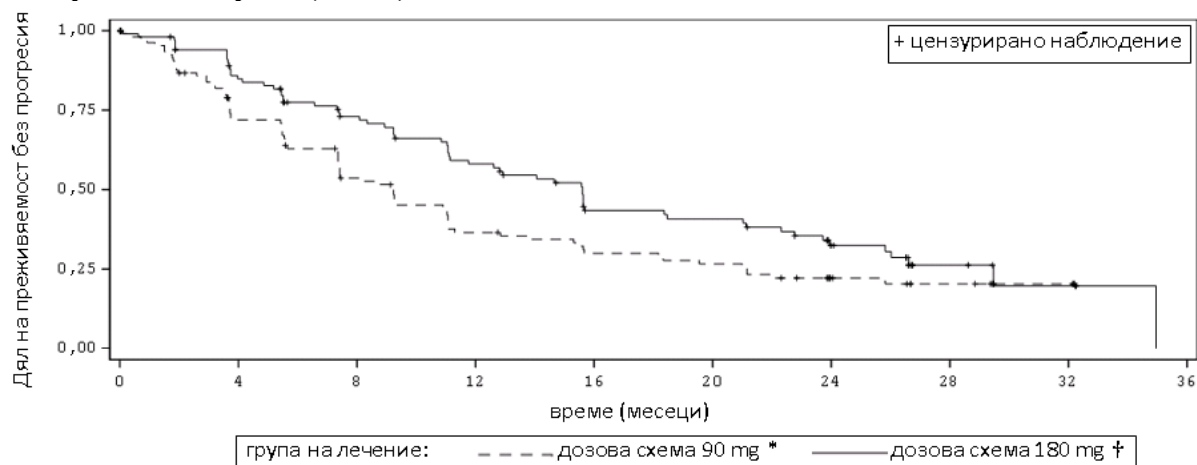
\*90 mg дозова схема веднъж дневно

†180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно

‡Доверителният интервал за честота на обективния отговор (ORR) според оценка на изследовател е 97,5%, а според оценката на IRC ORR е 95%



**Фигура 2: Преживяемост без прогресия според оценката на изследователя: ИТТ популация по терапевтично рамо (ALTA)**



Съкращения: ИТТ = популация, подлежаща на лечение

Бележка: Преживяемост без прогресия се определя като времето от началото на лечението до датата, на която се проявят първите признаци на прогресия на заболяването, или до датата на смъртта, в зависимост от това кое от двете настъпи първо.

\*90 mg схема на прилагане веднъж дневно

†180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно

Оценките според IRC на интракраниалната ORR и продължителността на интракраниалния отговор при пациенти от ALTA с измерими мозъчни метастази ( $\geq 10$  mm при най-дългия диаметър) на изходно ниво са обобщени в Таблица 7.

**Таблица 7: Интракраниална ефикасност при пациенти с измерими мозъчни метастази на изходно ниво в ALTA**

Параметър за ефикасност според оценката на IRC	Пациенти с измерими мозъчни метастази на изходно ниво	
	90 mg схемана прилагане* (N = 26)	180 mg схема на прилагане† (N = 18)
<b>Честота на интракраниален обективен отговор</b>		
(%)	50%	67%
95% ДИ	(30, 70)	(41, 87)
<b>Степен на контрол на интракраниалното заболяване</b>		
(%)	85%	83%
95% ДИ	(65, 96)	(59, 96)
<b>Продължителност на интракраниалния отговор‡</b>		
Медиана (месеци)	9,4	16,6
95% ДИ	(3,7, 24,9)	(3,7, NE)

%ДИ = Доверителен интервал; NE = Не може да бъде направена оценка

\*90 mg веднъж дневно\*

†180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно

‡Събитията включват прогресия на интракраниалното заболяване (нови лезии, нарастване на диаметъра на интракраниална таргетна лезия  $\geq 20\%$  от най-ниската стойност (надир) или недвусмислена прогресия на интракраниални нетаргетна лезии) или смърт.

При пациенти с всякакви мозъчни метастази на изходно ниво, честотата на контрол на интракраниалното заболяване е 77,8% (95% ДИ 67,2-86,3) в рамото на 90 mg (N = 81) и 85,1% (95% ДИ 75-92,3) в рамото на 180 mg (N = 74).

## Проучване 101

В отделно проучване за установяване на дозата 25 пациенти с ALK-положителен НДКРБД, които са имали прогресия при терапия с кризотиниб, са приемали Alunbrig 180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане при 90 mg веднъж дневно. От тях 19 пациенти са имали оценен от изследователя потвърден обективен отговор (76%; 95% ДИ: 55,91) и изчислената по КМ медиана на продължителност на отговора при 19-те респонденти е 26,1 месеца (95% ДИ: 7,9 26,1). Медианата на PFS по КМ е 16,3 месеца (95% ДИ: 9,2, NE) и вероятността за 12-месечна обща преживяемост е 84,0% (95% ДИ: 62,8 93,7).

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Alunbrig във всички подгрупи на педиатричната популация при карцином на белите дробове (дребноклетъчен и недребноклетъчен карцином) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

В проучване 101 след приложение на единична перорална доза бригаатиниб (30-240 mg) при пациенти, медианата на времето до достигане на пикова концентрация ( $T_{max}$ ) е 1-4 часа след приложение на дозата. След единична доза и в стационарно състояние системната експозиция е пропорционална на дозата в дозовия диапазон 60-240 mg веднъж дневно. Умерено кумулиране се наблюдава при многократно прилагане (средно геометричен индекс на кумулиране: 1,9 към 2,4) Средната геометрична  $C_{max}$  в стационарно състояние на бригаатиниб при дози 90 mg и 180 mg веднъж дневно е съответно 552 и 1 452 ng/ml, а съответната  $AUC_{0-\tau}$  е съответно 8 165 и 20 276 h·ng/ml. Бригатиниб е субстрат на транспортерите P-gp и BCRP.

При здрави участници храна с високо съдържание на мазнини понижава с 13%  $C_{max}$  на бригаатиниб в сравнение със състояние на гладно през нощта, но няма ефект върху AUC. Бригатиниб може да се приема със или без храна.

### Разпределение

Бригатиниб се свързва в умерена степен (91%) с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията. Съотношението на концентрацията кръв-плазма е 0,69. При пациенти, приемали бригаатиниб 180 mg веднъж дневно, средният геометричен привиден обем на разпределение ( $V_z/F$ ) на бригаатиниб в стационарно състояние е 307 l, което показва умерено разпределение в тъканите.

### Биотрансформация

*In vitro* проучванията показват, че бригаатиниб се метаболизира предимно чрез CYP2C8 и CYP3A4 и в много по-малка степен чрез CYP3A5.

След перорално приложение на единична доза 180 mg [ $^{14}C$ ] бригаатиниб при здрави участници, N-деметирането и конюгацията с цистеин са двата основни метаболитни пътя на елиминиране. В урината и фекалиите комбинирано, 48%, 27%, и 9,1% от радиоактивната доза се екскретира съответно като непроменен бригаатиниб, N-дезметил бригаатиниб (AP26123) и конюгат на бригаатиниб с цистеин. Непромененият бригаатиниб е основният радиоактивен компонент в циркулацията (92%) заедно с AP26123 (3,5%), основният метаболит, наблюдаван също *in vitro*. При пациенти в стационарно състояние плазмената AUC на AP26123 е < 10% от експозицията на бригаатиниб. При *in vitro* киназни и клетъчни тестове метаболитът AP26123 инхибира ALK с приблизително 3 пъти по-ниска мощност от бригаатиниб.

## Елиминиране

При пациенти, приемащи бригаитиниб 180 mg веднъж дневно, средният геометричен привиден перорален клирънс (CL/F) на бригаитиниб в стационарно състояние е 8,9 l/час и средният плазмен елиминационен полуживот е 24 часа.

Основният път на екскреция на бригаитиниб е във фекалиите. При шест здрави мъже, на които е приложена единична перорална доза 180 mg [<sup>14</sup>C] бригаитиниб, 65% от приложената доза се възстановява във фекалиите и 25% от приложената доза се възстановява в урината. Непромененият бригаитиниб представлява съответно 41% и 86% от общата радиоактивност във фекалиите и урината, като останалата част са метаболити.

## Специални популации

### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на бригаитиниб е охарактеризирана при здрави участници с нормална чернодробна функция (N = 9) и при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh, N = 6), умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh, N = 6) и тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, N = 6). Фармакокинетиката на бригаитиниб е сходна при здрави участници с нормална чернодробна функция и пациенти с лека степен (клас А по Child-Pugh) или умерена степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. AUC<sub>0-INF</sub> на несвързаното вещество е с 37% по-висока при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) в сравнение със здрави участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на бригаитиниб е сходна при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 ml/min) въз основа на резултатите от популационни фармакокинетични анализи. При фармакокинетично проучване AUC<sub>0-INF</sub> на несвързаното вещество е с 94% по-висока при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min, N = 6) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (вж. точка 4.2).

### Раса и пол

Популационните фармакокинетични анализи показват, че расата и полът не оказват влияние върху фармакокинетиката на бригаитиниб.

### Възраст, телесно тегло и концентрация на албумин

Популационните фармакокинетични анализи показват, че телесното тегло, възрастта и концентрацията на албумин нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на бригаитиниб.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Фармакологичните проучвания за безопасност с бригаитиниб установяват потенциал за белодробни ефекти (промяна на дихателната честота; при 1-2 пъти C<sub>max</sub> при хора), сърдечносъдови ефекти (промяна на сърдечната честота и кръвното налягане; при 0,5 пъти C<sub>max</sub> при хора) и бъбречни ефекти (намалена бъбречна функция; при 1-2,5 пъти C<sub>max</sub> при хора), но не показва потенциал за удължаване на QT-интервала или неврофункционални ефекти.

Нежеланите реакции, наблюдавани при животни, при нива на експозиция, близки до нивата на клиничната експозиция, с възможно значение за клиничната употреба, са от страна на, както следва: стомашно-чревна система, костен мозък, очи, тестиси, черен дроб, бъбреци, кости и

сърце. Тези ефекти обикновено са обратими по време на периода на възстановяване, в който не се прилагат дози; ефектите от страна на очите и тестисите обаче са важни изключения поради липсата на възстановяване.

При проучвания за токсичност при многократно приложение се наблюдават промени в белите дробове (пенести алвеоларни макрофаги) при маймуни при  $\geq 0,2$  пъти AUC при хора; те обаче са минимални и сходни с тези, докладвани като фонове находки при нетретирани маймуни, и няма клинични данни за респираторен дистрес при тези маймуни.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с бригагиниб.

Бригагиниб не е мутагенен *in vitro* при бактериалния тест за обратни мутации (Ames) или при тестовете за хромозомни аберации в клетки на бозайници, но леко увеличава броя на микроядрата при микронуклеарен тест в костен мозък на плъх. Механизмът на индукция на микроядра е аномална хромозомна сегрегация (анеугеност), а не кластогенен ефект върху хромозомите. Този ефект се наблюдава при приблизително пет пъти експозицията при хора при доза 180 mg веднъж дневно.

Бригагиниб може да увреди мъжкия фертилитет. Токсичност за тестисите се наблюдава при проучвания при животни при многократно приложение. При плъховете находките включват по-ниско тегло на тестисите, семенните везикули и простатната жлеза, и тубулна дегенерация на тестисите; тези ефекти не са обратими през периода на възстановяване. При маймуните находките включват намален размер на тестисите заедно с микроскопски данни за хипосперматогенеза; тези ефекти са обратими през периода на възстановяване. Като цяло тези ефекти върху мъжките репродуктивни органи при плъховете и маймуните възникват при експозиции  $\geq 0,2$  пъти AUC, наблюдавана при пациенти при доза 180 mg веднъж дневно. Не са наблюдават очевидни неблагоприятни ефекти върху женските репродуктивни органи при общи токсикологични проучвания при плъхове и маймуни.

При проучване за ембриофеталното развитие, при което на бременни плъхове се прилагат дневни дози бригагиниб по време на органогенезата, скелетни аномалии, свързани с дозата, се наблюдават при ниски дози, които са приблизително 0,7 пъти експозицията при хора според AUC при доза 180 mg веднъж дневно. Находките включват ембрионална смъртност, намален растеж на плода и вариации на скелета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден хидрофобен

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Талк

Макрогол

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

#### Alunbrig 30 mg филмирани таблетки

Кръгли бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с широко гърло, с двукомпонентна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с индукционно запечатване, съдържащи 60 или 120 филмирани таблетки заедно с контейнерче от HDPE, съдържащо сушител молекулно сито.

Прозрачен термоформован блистер от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE), топлинно запечатан с ламинирано с хартия фолио, в картонена опаковка, съдържаща 28, 56 или 112 филмирани таблетки.

#### Alunbrig 90 mg филмирани таблетки

Кръгли бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с широк кръгъл отвор, с двукомпонентна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с индукционно запечатване, съдържащи 7 или 30 филмирани таблетки заедно с контейнер от HDPE, съдържащ сушител молекулно сито.

Прозрачен термоформован блистер от поли-хлоро-три-флуор-етилен (PCTFE) с покритие от топлинно запечатан с ламинирано с хартия фолио в картонена опаковка, съдържаща 7 или 28 филмирани таблетки.

#### Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

Кръгли бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с широк кръгъл отвор, с двукомпонентна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с индукционно запечатване, съдържащи 30 филмирани таблетки заедно с контейнер от HDPE, съдържащ сушител молекулно сито.

Прозрачен термоформован блистер от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE), топлинно запечатан с ламинирано с хартия фолио, в картонена опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки.

#### Опаковка за започване на лечението Alunbrig 90 mg филмирани таблетки и Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

Всяка опаковка съдържа вторична картонена опаковка с две вътрешни картонени опаковки, съдържащи:

- Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
1 прозрачен термоформован блистер от поли-хлоро-три-флуор-етилен (PCTFE) с покритие от топлинно запечатан с ламинирано с хартия фолио в картонена опаковка, съдържаща 7 филмирани таблетки.
- Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
3 прозрачен термоформован блистер от поли-хлоро-три-флуор-етилен (PCTFE) с покритие от топлинно запечатан с ламинирано с хартия фолио в картонена опаковка, съдържаща 21 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да държат контейнерчето със сушителя в бутилката и да не го поглъщат.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Alunbrig 30 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1264/001	60 таблетки в бутилка
EU/1/18/1264/002	120 таблетки в бутилка
EU/1/18/1264/011	28 таблетки в картонена опаковка
EU/1/18/1264/003	56 таблетки в картонена опаковка
EU/1/18/1264/004	112 таблетки в картонена опаковка

### Alunbrig 90 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1264/005	7 таблетки в бутилка
EU/1/18/1264/006	30 таблетки в бутилка
EU/1/18/1264/007	7 таблетки в картонена опаковка
EU/1/18/1264/008	28 таблетки в картонена опаковка

### Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1264/009	30 таблетки в бутилка
EU/1/18/1264/010	28 таблетки в картонена опаковка

### Alunbrig опаковка за започване на лечението

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg таблетки в картонена опаковка
------------------	---

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Alunbrig във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с компетентните национални власти



съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти от програмата.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която се маркетира Alunbrig, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват и използват Alunbrig, да имат достъп/да бъдат снабдени със следния обучителен пакет:

- **Сигнална карта на пациента**

**Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- o Предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при условия на спешност, че пациентът приема Alunbrig
- o Лечението с Alunbrig може да повиши риска от бързо настъпващи белодробни събития (включително интерстициална белодробна болест и пневмонит)
- o Сигнали или симптоми на съображението, свързано с безопасността, и кога да се обърнат към медицински специалист
- o Координати за връзка с лекаря, предписал Alunbrig

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 30 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Външна опаковка:  
Не поглъщайте контейнерчето със сушител, което се намира в бутилката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Външна картонена опаковка:  
Alunbrig 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Външна картонена опаковка:  
PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 30 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 30 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 30 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (Takeda Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
7 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Външна картонена опаковка:  
Не поглъщайте контейнерчето със сушител, което се намира в бутилката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Външна картонена опаковка:  
Alunbrig 90 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Външна картонена опаковка  
PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
7 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 90 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (Takeda Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО (СЪС СИНЯ КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка 90 mg филмирана таблетка съдържа 90 mg бригатиниб.  
Всяка 180 mg филмирана таблетка съдържа 180 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Филмирани таблетки**

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка съдържа две картонени опаковки във вторична картонена опаковка.

7 филмирани таблетки Alunbrig 90 mg

21 филмирани таблетки Alunbrig 180 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Приемайте само една таблетка на ден.

Alunbrig 90 mg веднъж дневно през първите 7 дни, след това Alunbrig 180 mg веднъж дневно.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО – 7  
ТАБЛЕТКИ, 90 МГ – 7 -ДНЕВНО ЛЕЧЕНИЕ (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
бригатиноб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg бригатиноб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка съдържа 7 филмирани таблетки Alunbrig 90 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

Приемайте само една таблетка на ден.

От Ден 1 до Ден 7

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 90 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР – ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО – 90 МГ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (Takeda Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ЗА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО –  
21 ТАБЛЕТКИ, 180 MG – 21 -ДНЕВНО ЛЕЧЕНИЕ (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка съдържа 21 филмирани таблетки Alunbrig 180 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

Приемайте само една таблетка на ден.

От Ден 8 до Ден 28

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 180 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР – ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО – 180 МГ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (Takeda Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Външна опаковка:  
Не поглъщайте контейнерчето със сушител, което се намира в бутилката.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1264/009      30 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Външна картонена опаковка:  
Alunbrig 180 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Външна картонена опаковка  
PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка с 180 mg бригатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1264/010      28 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alunbrig 180 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
бригатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (Takeda Лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Alunbrig 30 mg филмирани таблетки**  
**Alunbrig 90 mg филмирани таблетки**  
**Alunbrig 180 mg филмирани таблетки**  
бригатиниб (brigatinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Alunbrig и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alunbrig
3. Как да приемате Alunbrig
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Alunbrig
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Alunbrig и за какво се използва

Alunbrig съдържа активното вещество бригатиниб, противораково лекарство, наречено киназен инхибитор. Alunbrig се използва за лечение на възрастни с **рак на белите дробове** в напреднал стадий, наречен недребноклетъчен рак на белите дробове. Прилага се на пациенти, чиито рак на белите дробове е свързан с дефектен ген, наречен анапластична лимфомна киназа (ALK).

#### Как действа Alunbrig

Дефектният ген произвежда протеин, наречен „киназа“, който стимулира растежа на раковите клетки. Alunbrig блокира действието на този протеин и по този начин забавя растежа и разпространението на рака.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alunbrig

##### Не приемайте Alunbrig

- ако сте **алергични** към бригатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Alunbrig или по време на лечение, ако имате:

- **белодробни или дихателни проблеми**  
Проблемите с белите дробове, някои от които са тежки, са по-чести през първите 7 дни от лечението. Симптомите могат да бъдат подобни на симптомите при рак на белите

дробове. Уведомете Вашия лекар за нови или влошаващи се симптоми, включително дихателен дискомфорт, задух, болка в гърдите, кашлица и висока температура.

- **високо кръвно налягане**
- **забавен сърдечен ритъм (брадикардия)**
- **нарушение на зрението**

Уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението възникне нарушение на зрението, като виждане на "светкавици", замъглено зрение или дразнене на очите от светлината.

#### **проблеми с мускулите**

Съобщавайте на Вашия лекар за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост.

- **проблеми с панкреаса**

Уведомете Вашия лекар, ако имате болка в горната част на корема, включително коремна болка, която се влошава при хранене и може да премине към гърба, загуба на тегло или гадене.

- **проблеми с черния дроб**

Уведомете Вашия лекар, ако имате болка от дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите, или тъмна урина.

- **повишена кръвна захар**

- **чувствителност към слънчева светлина**

Ограничете времето, което прекарвате на слънце по време на лечението и поне 5 дни след последната доза. Когато сте на слънце, носете шапка, защитно облекло, широкоспектърен слънцезащитен крем за ултравиолетова А (UVA)/ултравиолетова В (UVB) защита и балсам за устни със слънцезащитен фактор (SPF) 30 или повече. Те ще спомогнат да се предпазите от потенциално слънчево изгаряне.

Уведомете Вашия лекар, ако имате бъбречни проблеми или сте на диализа. Симптомите на бъбречни проблеми може да включват гадене, промени в обема или честотата на уриниране, отклонения в резултатите от изследвания на кръвта (вижте точка 4).

Може да се наложи Вашият лекар да коригира лечението Ви или да преустанови временно или окончателно приема на Alunbrig. Вижте също началото на точка 4.

#### **Деца и юноши**

Alunbrig не е проучен при деца или юноши. Лечение с Alunbrig не се препоръчва при лица под 18-годишна възраст.

#### **Други лекарства и Alunbrig**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Следните лекарства могат да повлияят на или да бъдат повлияни от Alunbrig:

- **кетоназол, итраконазол, вориконазол:** лекарства за лечение на гъбични инфекции
- **индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир:** лекарства за лечение на ХИВ инфекция
- **кларитромицин, телитромицин, тролеандомицин:** лекарства за лечение на бактериални инфекции
- **нефазодон:** лекарство за лечение на депресия
- **жълт кантарион:** билков продукт за лечение на депресия
- **карбамазепин:** лекарство за лечение на епилепсия, еуфорични/депресивни епизоди и определени болкови състояния
- **фенобарбитал, фенитоин:** лекарства за лечение на епилепсия
- **рифабутин, рифампицин:** лекарства за лечение на туберкулоза и някои други инфекции
- **дигоксин:** лекарство за лечение на сърдечни проблеми
- **дабигатран:** лекарство за намаляване на кръвосъсирването

- **колхицин:** лекарство за лечение на пристъпи на подагра
- **правастатин, розувастатин:** лекарства за понижаване на повишени нива на холестерол
- **метотрексат:** лекарство за лечение на тежко възпаление на ставите, рак и кожното заболяване псориазис
- **сулфасалазин:** лекарство за лечение на тежко възпаление на червата и ревматично възпаление на ставите
- **ефавиренц, етравирин:** лекарства за лечение на ХИВ инфекция
- **модафинил:** лекарство за лечение на нарколепсия
- **бозентан:** лекарство за лечение на белодробна хипертония
- **нафцилин:** лекарство за лечение на бактериални инфекции
- **алфентанил, фентанил:** лекарства за лечение на болка
- **хинидин:** лекарство за лечение на нередовен сърдечен ритъм
- **циклоспорин, сиролимус, такролимус:** лекарства за потискане на имунната система

### **Alunbrig с храна и напитки**

Избягвайте всякакви продукти от грейпфрут по време на лечението, тъй като те могат да променят количеството на бригаиниб в организма Ви.

### **Бременност**

Alunbrig **не се препоръчва** по време на бременност, освен ако ползата не надвишава риска за бебето. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, за да обсъдите рисковете от приемането на Alunbrig по време на бременност.

Жените в детородна възраст, които се лекуват с Alunbrig, трябва да избягват забременяване. Трябва да се използва ефективна нехормонална контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след спиране на Alunbrig. Посъветвайте се с Вашия лекар относно методите за контрацепция, които може да са подходящи за Вас.

### **Кърмене**

**Преустановете кърменето** по време на лечението с Alunbrig. Не е известно дали бригаиниб преминава в кърмата и може потенциално да навреди на бебето.

### **Фертилитет**

На мъжете, лекувани с Alunbrig, се препоръчва да не създават дете по време на лечението и да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Alunbrig може да причини нарушение на зрението, замаяване или умора. Не шофирайте и не работете с машини по време на лечението, ако имате такива симптоми.

### **Alunbrig съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

## **Alunbrig съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате Alunbrig**

Винаги вземайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Препоръчителната доза е**

Една таблетка от 90 mg веднъж дневно през първите 7 дни на лечението, след което една таблетка от 180 mg веднъж дневно.

Не променяйте дозата, без да се посъветвате с Вашия лекар. Вашият лекар може да коригира дозата Ви според Вашите нужди, което може да изисква използване на таблетка от 30 mg за постигане на новата препоръчителна доза.

#### **Опаковка за започване на лечението**

В началото на Вашето лечение с Alunbrig Вашият лекар може да предпише опаковка за започване на лечението. За да Ви помогне да започнете лечението, всяка опаковка за започване на лечението се състои от външна опаковка с две междинни опаковки, съдържащи

- 7 Alunbrig 90 mg филмирани таблетки
- 21 Alunbrig 180 mg филмирани таблетки

Необходимата доза е отпечатана върху опаковката за започване на лечението.

#### **Начин на приемане**

- Вземайте Alunbrig веднъж дневно по едно и също време всеки ден.
- Погълчайте таблетките цели с чаша вода. Не разтрошавайте и не разтваряйте таблетките.
- Таблетките може да се приемат със или без храна.
- При повръщане след прием на Alunbrig, не вземайте повече таблетки до следващата Ви планирана доза.

Не погълчайте контейнерчето със сушител, което се намира в бутилката.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Alunbrig**

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако сте приели повече таблетки от препоръчаната доза.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Alunbrig**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в определеното време.

#### **Ако сте спрели приема на Alunbrig**

Не спирайте приема на Alunbrig, без да се посъветвате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- **високо кръвно налягане**  
Уведомете Вашия лекар, ако получите главоболие, замайване, замъглено зрение, болка в гърдите или задух.
- **проблеми със зрението**  
Уведомете Вашия лекар, ако получите загуба или промяна на зрението, като виждане на "светкавици", замъглено виждане или дразнене на очите от светлината. Вашият лекар може да преустанови лечението с Alunbrig и да Ви насочи към очен лекар.
- **повишено ниво на креатин фосфокиназа при изследване на кръвта** – може да означава увреждане на мускулите, например на сърцето. Уведомете Вашия лекар, ако имате необяснима мускулна болка, болезненост или слабост.
- **повишени нива на амилаза или липаза при изследване на кръвта** – може да означава възпаление на панкреаса  
Уведомете Вашия лекар, ако имате болка в горната част на корема, включително коремна болка, която се влошава при хранене и може да се разпространи към гърба, загуба на тегло или гадене.
- **повишени нива на чернодробни ензими при изследване на кръвта (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза)** – може да означава увреждане на чернодробните клетки. Уведомете Вашия лекар, ако имате болка в областта на стомаха в дясно, пожълтяване на кожата или бялото на очите или тъмна урина.
- **повишена кръвна захар**  
Уведомете Вашия лекар, ако изпитвате силна жажда, потребност да уринирате повече от обикновено, ако усещате силен глад, болка в стомаха, ако сте отпаднали, уморени или объркани.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- **белодробно възпаление**  
Уведомете Вашия лекар, ако имате нови или влошаващи се белодробни или дихателни проблеми, включително болка в гърдите, кашлица и повишена температура, особено през първата седмица на приемане на Alunbrig, тъй като те могат да бъдат признак на сериозни белодробни проблеми.
- **забавен сърдечен ритъм**  
Уведомете Вашия лекар, ако имате болка или дискомфорт в гърдите, промени в пулса, замайване, главоболие или припадък.
- **чувствителност към слънчева светлина**  
Уведомете Вашия лекар, ако се появи някаква реакция от страна на кожата. Вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на панкреаса, което може да причини силна и упорита болка в стомаха, със или без гадене и повръщане (панкреатит)

**Други нежелани реакции са:**

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- белодробно възпаление (пневмония)



- симптоми на простуда (инфекция на горните дихателни пътища)
- намален брой червени кръвни клетки (анемия) при изследване на кръвта
- намален брой бели кръвни клетки, наречени неутрофили и лимфоцити, при изследване на кръвта
- повишено време на съсирване на кръвта, установено чрез изследване на кръвта, наречено активирано парциално тромбoplastиново време
- изследване на кръвта може да покаже повишено ниво в кръвта на:
  - инсулин
  - калций
- кръвните изследвания може да покажат понижено ниво в кръвта на:
  - фосфор
  - магнезий
  - натрий
  - калий
- намален апетит
- главоболие
- симптоми като изтръпване, мравучкане, боцкане, слабост или болка в ръцете или краката (периферна невропатия)
- замайване
- кашлица
- недостиг на въздух
- диария
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- запек
- възпаление на устата и устните (стоматит)
- повишено ниво на ензима алкална фосфатаза при кръвните изследвания – може да означава неправилно функциониране на орган или травма
- обрив
- сърбеж по кожата
- болка в ставите или мускулите (включително мускулни спазми)
- повишено ниво на креатинин при кръвните изследвания – може да означава намалена бъбречна функция
- умора
- подуване на тъканите, причинено от излишна течност
- висока температура

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- нисък брой тромбоцити при изследване на кръвта, което може да увеличи риска от кръвене и синини
- безсъние
- нарушение на паметта
- промяна във вкуса
- нарушена електрическа активност на сърцето (удължен QT-интервал на електрокардиограма)
- учестен сърдечен ритъм (тахикардия)
- сърцебиене
- сухота в устата
- лошо храносмилане
- отделяне на газове
- повишено ниво на лактат дехидрогеназа при кръвните изследвания – може да означава разпад на тъкани
- повишено ниво на билирубин при кръвните изследвания
- суха кожа

- болка в мускулите и костите на гръдния кош (ребрата)
- болка в ръцете и краката
- скованост на ставите и мускулите
- болка в гърдите и дискомфорт
- болка
- повишено ниво на холестерол при кръвните изследвания
- загуба на тегло

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Alunbrig**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“ или на блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Alunbrig**

- Активно вещество бригатиниб.  
Всяка филмирана таблетка от 30 mg съдържа 30 mg бригатиниб.  
Всяка филмирана таблетка от 90 mg съдържа 90 mg бригатиниб.  
Всяка филмирана таблетка от 180 mg съдържа 180 mg бригатиниб.
- Други помощни вещества лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), хидрофобен колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, талк, макрогол, поливинилов алкохол и титанов диоксид (вижте също точка 2 „Alunbrig съдържа лактоза“ и „Alunbrig съдържа натрий“).

### **Как изглежда Alunbrig и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Alunbrig са бели до почти бели, овални (90 mg и 180 mg) или кръгли (30 mg). Те са изпъкнали от горната и долната страна.

Alunbrig 30 mg:

- Всяка таблетка от 30 mg съдържа 30 mg бригатиниб.
- Филмираните таблетки са с диаметър приблизително 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „U3“ от едната страна и гладки от другата страна.

Alunbrig 90 mg:

- Всяка таблетка от 90 mg съдържа 90 mg бригаиниб.
- Филмираните таблетки са с дължина приблизително 15 mm, с вдлъбнато релефно означение „U7“ от едната страна и гладки от другата страна.

Alunbrig 180 mg:

- Всяка таблетка от 180 mg съдържа 180 mg бригаиниб.
- Филмираните таблетки са с дължина приблизително 19 mm, с вдлъбнато релефно означение „U13“ от едната страна и гладки от другата страна.

Alunbrig се предлага в пластмасови блистери в картонена опаковка с:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 или 112 филмирани таблетки
- Alunbrig 90 mg: 7 или 28 филмирани таблетки
- Alunbrig 180 mg: 28 филмирани таблетки

Alunbrig се предлага в пластмасови кръгли бутилки със защитена от деца капачка на винт.

Всяка бутилка съдържа контейнерче със сушител и е поставена в картонена опаковка с:

- Alunbrig 30 mg: 60 или 120 филмирани таблетки
- Alunbrig 90 mg: 7 или 30 филмирани таблетки
- Alunbrig 180 mg: 30 филмирани таблетки

Дръжте контейнерчето със сушителя в бутилката.

Alunbrig е наличен като опаковка за започване на лечението. Всяка опаковка съдържа вторична картонена опаковка с две междинни картонени опаковки, съдържащи:

- Alunbrig 90 mg филмирани таблетки  
1 пластмасов блистер, съдържащ 7 филмирани таблетки
- Alunbrig 180 mg филмирани таблетки  
3 пластмасови блистера, съдържащи 21 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Takeda 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.