

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

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), 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 изменение 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"> • 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. • 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. • При рецидив на (ИББ)/пневмонит, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.
	Степен 2	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • При рецидив на (ИББ)/пневмонит, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.
	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig трябва трайно да се преустанови.
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"> • Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен \leq 1 (СКН $<$ 140 mmHg и ДКН $<$ 90 mmHg), след което да се поднови със същата доза. • При рецидив на хипертония степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен \leq 1, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови.
	Хипертония степен 4 (животозастрашаващи последствия, показана спешна интервенция)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване на хипертонията до степен \leq 1 (СКН $<$ 140 mmHg и ДКН $<$ 90 mmHg), след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1 или трайно да се преустанови. • При рецидив на хипертония степен 4, Alunbrig трябва трайно да се преустанови.

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Брадикардия (СЧ < 60 удара/мин.)	Симптоматична брадикардия	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до безсимптомна брадикардия или до сърдечна честота в покой ≥ 60 удара/мин. • 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 ≥ 60 удара/мин. или повече • 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 ≥ 60 удара/мин. или повече.
	Брадикардия с животозастрашаващи последствия, показана спешна интервенция	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 60 удара/мин., или повече, с често проследяване, както е клинично показано. • Alunbrig трябва трайно да се преустанови, ако не се установи прилаган съпътстващ лекарство продукт, който допринася за брадикардията. • Alunbrig трябва трайно да се преустанови в случай на рецидив.
Повишение на СРК	Повишение на СРК степен 3 (> 5 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 ($\leq 2,5$ пъти над ГГН) или до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза. • При повторно повишаване на СРК степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 ($\leq 2,5$ пъти над ГГН) или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.
	Повишение на СРК степен 4 (>10 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 ($\leq 2,5$ пъти над ГГН) или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Повишение на липаза или амилаза	Повишение на липаза или амилаза степен 3 (> 2 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 (≤ 1,5 пъти над ГГН) или до изходното ниво, след което да се поднови със същата доза. При повторно повишение на липаза или амилаза степен 3, Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 (≤ 1,5 пъти над ГГН) или до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.
	Повишение на липаза или амилаза (>5 пъти над ГГН)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до степен ≤ 1 (≤ 1,5 пъти над ГГН), след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.
Хепатотоксичност	Повишаване степен ≥ 3 (>5,0 пъти над ГГН) на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) с билирубин ≤ 2 пъти над ГГН	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво или по-малко от, или равно на ≤ 3 пъти над ГГН, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1.
	Повишаване степен ≥ 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"> Alunbrig трябва трайно да се преустанови.
Хипергликемия	За степен 3 (по-голяма от 250 mg/dl или 13,9 mmol/l) или по-голяма	<ul style="list-style-type: none"> 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.
Нарушение на зрението	Степен 2 или 3	<ul style="list-style-type: none"> 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.
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва трайно да се преустанови.

Нежелана реакция	Тежест*	Изменение на дозата
Други нежелани реакции	Степен 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със същата доза. 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.
	Степен 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig трябва временно да се преустанови до възстановяване до изходно ниво, след което да се поднови със следващата намалена доза съгласно Таблица 1. 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.
удара/мин. = удара в минута; СРК = креатин фосфокиназа; ДКН = диастолично кръвно налягане; СЧ = сърдечна честота; СКН = систолично кръвно налягане; ГГН = горна граница над нормата		

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

Специални популации

Пациенти в 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 бригатиниб 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 основното проучване.

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, 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 СYP3A трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба на силни инхибитори на СYP3A 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 СYP3A Alunbrig трябва да се поднови с поносимата доза преди започване на силния инхибитор на СYP3A.

Съпътстващата употреба на Alunbrig със силни и умерени индуктори на СYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на бригатиниб

Инхибитори на CYP3A

In vitro проучванията показват, че бригатиниб 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 бригатиниб увеличава C_{max} на бригатиниб с 21%, AUC_{0-INF} със 101% (2 пъти) и AUC_{0-120} с 82% (< 2 пъти) спрямо доза от 90 mg бригатиниб, 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), мибефрадил 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 бригатиниб 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 бригатиниб и трябва да се избягва (вж. точка 4.2).

Инхибитори на CYP2C8

In vitro проучванията показват, че бригатиниб 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 бригатиниб намалява C_{max} на бригатиниб с 41%, AUC_{0-INF} с 12% и AUC_{0-120} с 15% спрямо доза от 90 mg бригатиниб, приложена самостоятелно. Ефектът на гемфиброзил върху фармакокинетиката на бригатиниб не е клинично значим и основният механизъм за намаляване на експозицията на бригатиниб не е известен. Не е необходима корекция на дозата при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP2C8.

Инхибитори на P-gp и BCRP

Бригатиниб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на карцином на гърдата (BCRP) *in vitro*. Като се има предвид, че бригатиниб 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 бригатиниб. 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_{0-12h} 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.

Средства, чиито плазмени концентрации могат да променят от бригабиниб

Субстрати на CYP3A

In vitro проучванията с хепатоцити показват, че бригабиниб е индуктор на CYP3A4. Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия от типа "лекарство-лекарство" с чувствителни субстрати на CYP3A. Бригабиниб може да намали плазмените нива на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP3A. Затова трябва да се избягва едновременното 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

Едновременното 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 (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 зачеват 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 бригабиниб. 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

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са идентифицирани от две клинични проучвания:

Проучване 201 (ALTA): рандомизирано, отворено, многоцентрово изпитване при пациенти, лекувани с Alunbrig (N = 219) с ALK-положителен НДКРБД, които са имали прогресия при предшестващо лечение с кризотиниб. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Alunbrig 90 mg веднъж дневно постоянно (схема на прилагане 90 mg) или 180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане с 90 mg веднъж дневно (схема на прилагане 180 mg).

Проучване 101: отворено многоцентрово изпитване фаза 1/2 с повишаване/прилагане на максималната поносима доза при пациенти с напреднали злокачествени заболявания.

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

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 пневмонит, пневмония и диспнея.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в ALTA и Проучване 101 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 в ALTA и Проучване 101 (съгласно общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 4.0)

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

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

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 ^h Артралгия Мускулно-скелетна болка в гърдите	Повишена СРК в кръвта
	Чести	Болка в крайниците Скованост на мускулно-скелетната система	Болка в крайниците
	Нечести		Миалгия ^h
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Повишен креатинин в кръвта	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора ^o Оток ⁿ Пирексия	
	Чести	Болка Некардиална болка в гърдите Дискомфорт в гърдите	Умора ^o
	Нечести		Некардиална болка в гърдите Пирексия
Изследвания	Чести	Понижено тегло	
	Нечести		Понижено тегло

^a Включва атипична пневмония, пневмония, аспирационна пневмония, пневмония, причинена от *Pseudomonas*, инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция

^b Степен – неприложимо

^в Включва главоболие, синусово главоболие, дискомфорт в главата, мигрена, тензионно главоболие

^г Включва парестезия, периферна сензорна невропатия, дизестезия, хиперестезия, хипоестезия, невралгия, периферна невропатия, невротоксичност, периферна двигателна невропатия, полиневропатия

^д Включва променено възприятие за дълбочината на зрението, астигматизъм, 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

^е Включва синусова тахикардия, тахикардия

^ж Включва брадикардия, синусова брадикардия

^з Включва диспнея, диспнея при усилие

^и Включва интерстициална белодробна болест, пневмонит

ⁱⁱ Включва диария, инфекциозна диария

^к Включва коремна болка, абдоминална дистензия, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, епигастрален дискомфорт

^л Включва афтозен стоматит, стоматит, афтозна язва, язви в устата, мехури по лигавицата на устната кухина

^м Включва акнеiformен дерматит, еритем, екзофолитивен обрив, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, генерализирана еритема, фоликуларен обрив, уртикария

^н Включва мускулно-скелетна болка, миалгия, мускулни спазми, мускулно напрежение, мускулни потрепвания, мускулно-скелетен дискомфорт

^o Включва астения, умора

^п Включва оток на клепачите, оток на лицето, локализиран оток, периферен оток, периорбитален оток, подуване на лицето, генерализиран оток, периферно подуване

[†] Честотите на термините за НЛР, свързани с химични и хематологични лабораторни промени, са определени въз основа на честотата на лабораторните отклонения от изходно ниво.

Описание на избрани нежелани реакции

Белодробни нежелани реакции

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

В ALTA 13,5% от пациентите на възраст 65 или повече години са имали белодробна нежелана реакция в ранен етап в сравнение с 4,2% от пациентите на възраст под 65 години.

Хипертония

В ALTA хипертония се съобщава при 28% от пациентите, лекувани с Alunbrig и схема на прилагане от 180 mg, като 10% са имали хипертония степен 3. Намаляване на дозата поради хипертония се е наложило при 0,9% при схема на прилагане от 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

В ALTA брадикардия се съобщава при 4,5% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg.

Сърдечна честота по-малка от 50 удара в минута се съобщава при 8,2% от пациентите при схема на прилагане от 180 mg. (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нарушение на зрението

В ALTA нежелани реакции, свързани с нарушение на зрението, се съобщават при 18% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg. Съобщава се, че от тях три нежелани реакции (2,7%) са степен 3, включително оток на макулата и катаракта.

Намаляване на дозата поради нарушение на зрението се е наложило при двама пациенти (1,8%) при схема на прилагане от 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

Периферна невропатия

В ALTA нежелани реакции на периферна невропатия се съобщават при 27,3% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg. При тридесет процента от пациентите нежеланата реакция на периферна невропатия отшумява. Медианата на продължителността на нежеланите реакции на периферна невропатия е 4,5 месеца, а максималната продължителност е 28,7 месеца.

Повишаване на креатин фосфокиназа (СРК)

В ALTA повишени нива на СРК се съобщават при 50% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg. Честотата на повишаване на СРК степен 3-4 е 13,6%. Медианата на времето до повишаване на СРК е 27 дни.

Намаляване на дозата поради повишаване на СРК се е наложило при 6,4% пациенти при схема на прилагане от 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

Повишаване на панкреатичните ензими

В ALTA повишени нива на амилаза и липаза се съобщават съответно при 43% и 50% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg. Честотата на повишаване на амилазата и липазата от степен 3 и 4 е съответно 8,2% и 10%. Медианата на времето до повишаване на амилазата и липазата е съответно 17 дни и 29 дни.

Намаляване на дозата поради повишаване на липазата и амилазата се е наложило съответно при 1,8% и 0,9% от пациентите при схема на прилагане от 180 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В ALTA повишени нива на ALT и AST се съобщават съответно при 46% и 65% от пациентите, лекувани с Alunbrig при схема на прилагане от 180 mg. Честотата на повишаване на амилазата и липазата от степен 3 и 4 е съответно 5,5% и 3,6%.

При нито един от пациентите не се е наложило намаляване на дозата поради повишаване на ALT или AST.

Хипергликемия

В ALTA, 69% от пациентите са получили хипергликемия. Хипергликемия степен 3 е възникнала при 7,3% от пациентите.

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

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 за предозиране с Alunbrig. В случай на предозиране, наблюдавайте пациента за нежелани реакции (вж. точка 4.8) и осигурете подходящи поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE43

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 ксенографта с EML4-ALK-положителен НДКРБД 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

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 с 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 4, а кривата на Kaplan-Meier (KM) за преживяемост без прогресия (PFS) според оценка на изследователя, е показана на Фигура 1.

Таблица 4: 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
Честота на обективен отговор				
(%)	46%	56%	51%	56%
ДИ‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Време до отговор				
Медиана (месеци)	1,8	1,9	1,8	1,9
Продължителност на отговора				
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)
Преживяемост без прогресия				
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)
Обща преживяемост				
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

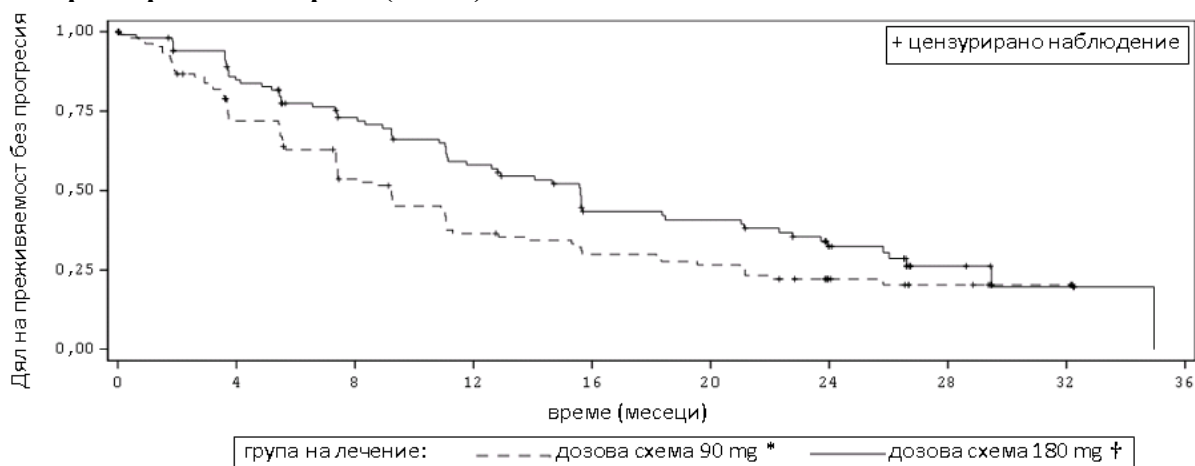
ДИ = Доверителен интервал; NE = Не може да бъде направена оценка; NA = Неприложимо

*90 mg дозова схема веднъж дневно

†180 mg веднъж дневно със 7-дневно въвеждане с 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 1: Преживяемост без прогресия според оценката на изследователя: ITT популация с според терапевтично рамо (ALTA)



Съкращения: ITT = Намерение за лечение

Бележка: Преживяемост без прогресия се определя като времето от началото на лечението до датата, на която се проявят първите признаци за 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 на 90 mg веднъж дневно

Оценките според IRC на интракраниалната ORR и продължителността на интракраниалния отговор при пациенти от ALTA с измерими мозъчни метастази (≥ 10 mm при най-дългия диаметър) на изходно ниво са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: 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)
Интракраниална честота на обективен отговор		
(%)	50%	67%
95% ДИ	(30, 70)	(41, 87)
Степен на контрол на интракраниалното заболяване		
(%)	85%	83%
95% ДИ	(65, 96)	(59, 96)
Продължителност на интракраниалния отговор‡		
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 с 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, степента 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.

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 с 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 употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В проучване 101, след приложение на единична перорална доза бригатиниб (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 геометрично съотношение на кумулиране: 1,9 към 2,4) Средната геометрична C_{max} в стационарно състояние на бригатиниб 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 транспортните протеини P-гр и BCRP.

При здрави участници храна с високо съдържание на мазнини понижава с 13% C_{max} на бригатиниб 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 бригатиниб 180 mg веднъж дневно, средният геометричен привиден обем на разпределение (V_z/F) на бригатиниб в стационарно състояние е 153 l, което показва умерено разпределение в тъканите.

Биотрансформация

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

След перорално приложение на единична доза от 180 mg [^{14}C] бригатиниб 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 бригатиниб, N-дезметил бригатиниб (AP26123) и конюгат на бригатиниб с цистеин. Непромененият бригатиниб 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 бригатиниб. При *in vitro* киназни и клетъчни тестове, метаболитът AP26123 инхибира ALK с приблизително 3 пъти по-ниска мощност от бригатиниб.

Елиминиране

При пациенти, приемащи бригатиниб 180 mg веднъж дневно, средният геометричен привиден перорален клирънс (CL/F) на бригатиниб в стационарно състояние, е 13 l/час и средният плазмен елиминационен полуживот е 24 часа.

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

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на бригатиниб 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 бригатиниб е сходна при здрави участници с нормална чернодробна функция и пациенти с лека степен (клас А по Child-Pugh) или умерена степен (клас В по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. AUC_{0-INF} 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 бригаиниб е сходна при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ ml/min) въз основа на резултатите от популационни фармакокинетични анализи. При фармакокинетично проучване, AUC_{0-12h} 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 ($eGFR \geq 90$ 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 бригаиниб.

Възраст, телесно тегло и концентрации на албумин

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните проучвания за безопасност с бригаиниб установяват потенциал за белодробни ефекти (промяна на скоростта на дишане; при 1-2 пъти C_{max} при хора), сърдечносъдови ефекти (промяна на сърдечната честота и кръвното налягане; при 0,5 пъти C_{max} при хора) и бъбречни ефекти (намалена бъбречна функция; при 1-2,5 пъти C_{max} 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 по отношение 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 в 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 бригаиниб.

Бригаиниб 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.

Бригаиниб може да увреди мъжкия фертилитет. Токсичност на тестисите се наблюдава при проучвания при животни при многократно приложение. При плъховете находките включват пониско 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 бригабини по време на органогенезата, скелетни аномалии, свързани с дозата, се наблюдават при ниски дози, които са приблизително 0,7 пъти експозицията при хора според АУС 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, хидрофобен колоиден
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Талк
Макрогол
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Alunbrig 30 mg филмирани таблетки
3 години

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки
2 години

Alunbrig 180 mg филмирани таблетки
2 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

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с широк кръгъл отвор, с двукомпонентна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с индукционно запечатване, съдържащи 60 или 120 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 28, 56 или 112 филмирани таблетки.

Alunbrig 90 mg филмирани таблетки

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

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 контейнера 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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. Ноемри 2018

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> <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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Великобритания

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

B. 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).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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 интерстициални белодробни заболявания и пневмонити)
 - o Сигнали или симптоми, свързани с безопасността, и кога да се обърнат към медицински специалист
 - o Координати за връзка с лекаря, предписал Alunbrig

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел понататъшно характеризиране на ефикасността и безопасността на бригатиниб при лечението на пациенти с ALK позитивен NSCLC, ПРУ трябва да подаде доклада от клинично изпитване фаза III AP26113-13-301, сравняващо бригатиниб с кризотиниб, при пациенти с напреднал ALK+ NSCLC, които не са получавали предшествашо лечение, насочено към ALK.</p>	<p>31.12.2020 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, 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 контейнера със сушител, който 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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.

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 контейнера със сушител, който 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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:

**ДАНИИ, 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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.

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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

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

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

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.

Alunbrig 90 mg

бригатиниб

От Ден 1 до Ден 7

7 таблетки Alunbrig 90 mg

**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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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.

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.

Alunbrig 180 mg

бригатиниб

От Ден 8 до Ден 28

21 таблетки Alunbrig 180 mg

**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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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.

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 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 контейнера със сушител, който 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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.

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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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 претостъпвайте 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 лимфом киназа (ALK).

Как действа Alunbrig

Дефектният ген произвежда протеин, който стимулира растежа на раковите клетки. Alunbrig блокира действието на този аномален 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.
- **мускулни проблеми**
Съобщавайте на Вашия лекар за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост.
- **проблеми с панкреаса**
- **проблеми с черния дроб**
- **повишена кръвна захар**

Уведомете Вашия лекар, ако имате бъбречни проблеми или сте на диализа.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира лечението Ви или да преустанови временно или трайно 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

Информирайте 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
- **мибефрадил:** лекарство за лечение на нередовен сърдечен ритъм и високо кръвно налягане
- **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 бригабиниб 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 бригабиниб преминава в кърмата и може потенциално да навреди на бебето.

Фертилитет

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

Шофиране и работа с машини

Alunbrig може да причини нарушение на зрението, замайване 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.

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.

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 контейнера със сушител, който 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, замаяване, 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, чувствителност 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 означават 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.
- **увеличена 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 висока 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.
Вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“.

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 настинка (инфекция на горните дихателни пътища)
- намален брой червени кръвни клетки (анемия)
- 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
- нисък брой тромбоцити при изследване на кръвта, което може да увеличи риска от кръвене и синини
- увеличено ниво на инсулин в кръвта
- понижено ниво на фосфор в кръвта
- намален апетит
- понижено ниво на калий в кръвта
- понижено ниво на магнезий в кръвта
- понижено ниво на натрий в кръвта
- повишено ниво на калций в кръвта
- безсъние
- главоболие
- симптоми като изтръпване, мравучкане, боцкане, слабост или болка в ръцете или краката (периферна невропатия)
- замайване
- кашлица
- недостиг на въздух

- гадене
- диария
- повръщане
- запек
- коремна болка
- сухота в устата
- възпаление на устата и устните (стоматит)
- повишеното ниво на ензима алкална фосфатаза в кръвта – може да означава неправилно функциониране на орган или травма
- обрив
- сърбеж по кожата
- болка в ставите или мускулите
- мускулно-скелетна болка в гърдите
- повишено ниво на креатинин в кръвта – 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):

- нарушение на паметта
- промяна във вкуса
- учестен сърдечен ритъм (тахикардия)
- нарушена електрическа активност на сърцето (удължен QT-интервал на електрокардиограма)
- сърцебиене
- лошо храносмилане
- отделяне на газове
- повишено ниво на лактат дехидрогеназа в кръвта – може да означава разпад на тъкани
- повишено ниво на билирубин в кръвта
- суха кожа
- чувствителност към слънчевата светлина
- болка в ръцете и краката
- скованост на ставите и мускулите
- болка
- болка в гърдите и дискомфорт
- загуба на тегло

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

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

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 или блистера и картонената опаковка след „Годен до“. 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

- Активното вещество е 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.
- Другите помощни вещества са лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), хидрофобен колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, талк, макрогол, поливинилов алкохол и титанов диоксид.

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 бригатиниб.
- 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 бригатиниб.
- 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 бутилки със защитена от деца капачка на винт. Всяка бутилка съдържа контейнер 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

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

- Alunbrig 90 mg филмирани таблетки
1 пластмасова фолийна лента (блистер), съдържаща 7 филмирани таблетки
- Alunbrig 180 mg филмирани таблетки
3 пластмасови фолийни ленти (блистер), съдържащи 21 филмирани таблетки

Дръжте контейнера със сушителя в бутилката.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

Производител

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Великобритания

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland
Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος
A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infororge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

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

Suomi/Finland
Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

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>.