

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56 mg laktoosimonohydraattia.

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 168 mg laktoosimonohydraattia.

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 336 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija noin 7 mm, toisella puolella kaiverrus ”U3”, toisella puolella ei merkintöjä.

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Soikea, valkoinen tai luonnonvalkoinen kalvopäällysteinen tabletti, pituus noin 15 mm, toisella puolella kaiverrus ”U7”, toisella puolella ei merkintöjä.

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Soikea, valkoinen tai luonnonvalkoinen kalvopäällysteinen tabletti, pituus noin 19 mm, toisella puolella kaiverrus ”U13”, toisella puolella ei merkintöjä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Alunbrig on tarkoitettu monoterapiana edennyttä anaplastista lymfoomakinaasi (ALK) -positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu kritsotiniinillä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Alunbrig-hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden soveltuvuus hoitoon on varmistettava validoidulla ALK-määrityksellä (ks. kohta 5.1). ALK-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän määrittäminen on suoritettava laboratoriossa, jonka osaaminen käytettävässä erityistekniikassa on osoitettu.

#### Annostus

Suosittelun Alunbrig-aloitusannos on 90 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 7 vrk ajan ja sen jälkeen 180 mg kerran vuorokaudessa.

Jos Alunbrig-hoito keskeytetään vähintään 14 vuorokaudeksi jostakin muusta syystä kuin haittavaikutusten vuoksi, hoito on aloitettava uudestaan annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa 7 vrk ajaksi, minkä jälkeen annos nostetaan aiemmin siedetylle tasolle.

Jos annos jää väliin tai potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, lisäannosta ei pidä ottaa, vaan seuraava annos on otettava hoitoaikataulun mukaisena ajankohtana.

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä.

#### Annosmuutokset

Annostelun keskeytys ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella.

Alunbrig-annosmuutokset esitetään yhteenvetona taulukossa 1.

**Taulukko 1: Suositeltava Alunbrig-annoksen pienentäminen**

Annos	Annoksen pienennystasot		
	Ensimmäinen	Toinen	Kolmas
90 mg x 1 (ensimmäiset 7 vrk)	pienennetään tasolle 60 mg kerran vuorokaudessa	lopetetaan pysyvästi	ei oleellinen
180 mg x 1	pienennetään tasolle 120 mg kerran vuorokaudessa	pienennetään tasolle 90 mg kerran vuorokaudessa	pienennetään tasolle 60 mg kerran vuorokaudessa

Alunbrig-hoito on lopettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 60 mg vuorokausiannosta.

Suosituksien Alunbrig-annosmuutoksista haittavaikutusten hallinnassa esitetään yhteenvetona taulukossa 2.

**Taulukko 2: Suositeltavat Alunbrig-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste*</b>	<b>Annosmuutokset</b>
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	Aste 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jos tapahtuma ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden aikana, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, eikä sitä nosteta tasolle 180 mg kerran vuorokaudessa.</li><li>• Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden jälkeen, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.</li><li>• Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li></ul>
	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden aikana, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukossa 1 kuvattuun tapaan, eikä sitä nosteta tasolle 180 mg kerran vuorokaudessa.</li><li>• Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden jälkeen, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Alunbrig-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukossa 1 kuvattuun tapaan.</li><li>• Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li></ul>
	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li></ul>

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annosmuutokset
Hypertensio	Asteen 3 hypertensio (systolinen verenpaine $\geq 160$ mmHg tai diastolinen $\geq 100$ mmHg, lääketieteellinen interventio aiheellinen, enemmän kuin yksi verenpainelääke tai aiempaa intensiivisempi hoito aiheellista)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjautunut asteelle <math>\leq 1</math> (systolinen verenpaine <math>&lt; 140</math> mmHg ja diastolinen verenpaine <math>&lt; 90</math> mmHg). Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.</li> <li>• Jos asteen 3 hypertensio uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjaantunut asteelle <math>\leq 1</math>. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.</li> </ul>
	Asteen 4 hypertensio (henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen hoito tarpeen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjautunut asteelle <math>\leq 1</math> (systolinen verenpaine <math>&lt; 140</math> mmHg ja diastolinen verenpaine <math>&lt; 90</math> mmHg). Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.</li> <li>• Jos asteen 4 hypertensio uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li> </ul>
Bradykardia (syke alle 60/min)	Oireinen bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min.</li> <li>• Jos samanaikaisesti on käytössä tunnetusti bradykardiaa aiheuttava lääkevalmiste ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, Alunbrig-hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, kun bradykardia on oireeton tai leposyke vähintään 60/min.</li> <li>• Jos muita tunnetusti bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ei ole samanaikaisesti käytössä tai jos sellaisen lääkevalmisteen käyttöä ei lopeteta eikä annosta muuteta, Alunbrigin käyttö aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti, kun bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min.</li> </ul>

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annosmuutokset
	Bradykardia, henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen toimenpide aiheellinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos käytössä on samanaikaisesti tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, Alunbrig-hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti, kun bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min, ja potilasta seurataan tiiviisti kuten kliinisesti aiheellista.</li> <li>• Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi, jos samanaikaisesti ei ole käytössä tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta.</li> <li>• Uusiutumistapauksissa Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li> </ul>
Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen	Asteen 3 kreatiinikinaasiarvon kohoaminen ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella.</li> <li>• Jos asteen 3 kreatiinikinaasiarvon kohoaminen uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>
	Asteen 4 kreatiinikinaasiarvon kohoaminen ( $> 10,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>
Lipaasi- tai amylaasiarvon kohoaminen	Asteen 3 lipaasi- tai amylaasiarvon kohoaminen ( $> 2,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella.</li> <li>• Jos asteen 3 lipaasi- tai amylaasiarvon kohoaminen uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste*</b>	<b>Annosmuutokset</b>
	Asteen 4 lipaasi- tai amylaasiarvon kohoaminen ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>). Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>
Maksatoksisuus	Asteen $\geq 3$ kohoaminen ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ ), joko alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle tai tasolle <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>
	Asteen $\geq 2$ kohoaminen ALAT- tai ASAT-arvo ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) ja samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon kohoaminen $> 2 \times \text{ULN}$ (ei kolestaasia eikä hemolyysiä)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li> </ul>
Hyperglykemia	Asteen 3 (yli 250 mg/dl tai 13,9 mmol/l) tai suurempi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos riittävää glukoositasapainoa ei saavuteta optimaalisella lääkehoidolla, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes veren glukoositasapaino on riittävä. Arvojen korjaannuttua Alunbrig-hoito voidaan joko aloittaa uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopettaa pysyvästi.</li> </ul>
Näköhäiriöt	Aste 2 tai 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu asteelle 1 tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> </ul>
	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.</li> </ul>
Muut haittavaikutukset	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan samalla annostasolla.</li> <li>Jos asteen 3 tapahtuma uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.</li> </ul>

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste*</b>	<b>Annosmuutokset</b>
	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.</li> <li>• Jos asteen 4 tapahtuma uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.</li> </ul>
ULN = viitealueen yläraja		

\*Asteet perustuvat National Cancer Institute -organisaation Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin, versio 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Rajalliset tiedot Alunbrig-valmisteiden turvallisuudesta ja tehosta 65 vuotta täyttäneillä potilailla viittaavat siihen, ettei annoksen muuttaminen ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.8). Yli 85-vuotiaista potilaista ei ole tietoa saatavilla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Alunbrig-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), suositellaan pienempää aloitusannosta, 60 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 7 vrk ajan ja sen jälkeen 120 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Alunbrig-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR)  $\geq$  30 ml/min). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min), suositellaan pienempää aloitusannosta, 60 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 7 vrk ajan ja sen jälkeen 90 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin uusien tai pahenevien, mahdollisesti interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavien hengitystieoireiden (esim. hengenahdistus, yskä) varalta etenkin ensimmäisenä viikkona (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Alunbrig-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Alunbrig otetaan suun kautta. Tabletit nielaistaan kokonaisuutena veden kera. Alunbrig voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Greippi ja greippimehu voivat suurentaa brigatinibin pitoisuuksia plasmassa, joten niitä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.



#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Keuhkohaittavaikutukset

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä vakavia, henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtavia keuhkohaittavaikutuksia, mukaan lukien haittoja, jotka viittaavat interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin (ks. kohta 4.8).

Useimmat keuhkohaittavaikutukset havaittiin ensimmäisten 7 hoitovuorokauden aikana. Asteen 1–2 keuhkohaittavaikutukset korjaantuivat keskeyttämällä lääkehoito tai muuttamalla annosta. Korkeampi ikä ja lyhyempi aikaväli (alle 7 vrk) viimeisen kritsotinibiannoksen ja ensimmäisen Alunbrig-annoksen välillä yhdistettiin toisistaan riippumatta näiden keuhkohaittavaikutusten suurentuneeseen esiintyvyyteen. Nämä tekijät on otettava huomioon Alunbrig-hoitoa aloitettaessa. Pivotaalitutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut interstitiaalinen keuhkosairaus tai lääkehoidosta johtuva pneumoniitti.

Joillakin potilailla esiintyi pneumoniittia myöhemmin Alunbrig-hoidon aikana.

Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien hengitystieoireiden (esim. hengenahdistus, yskä) varalta etenkin ensimmäisen hoitoviikon aikana. Jos potilaalla on pahenevia hengitystieoireita, pneumoniitin mahdollisuus on tutkittava viipymättä. Jos pneumoniittia epäillään, Alunbrig-hoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava muiden mahdollisten oireiden aiheuttajien varalta (esim. keuhkoembolia, kasvaimen eteneminen ja infektioperäinen keuhkokuume). Annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

##### Hypertensio

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hypertensiota (ks. kohta 4.8).

Verenpainetta on seurattava säännöllisesti Alunbrig-hoidon aikana. Hypertensiota on hoidettava verenpaineen hoitosuosituksen mukaisesti. Syketiheyttä on seurattava tavallista tiheämmin, jos bradykardiaa tunnetusti aiheuttavan lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä ei voida välttää. Jos hypertensio on vaikea ( $\geq$  aste 3), Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjaantunut asteeseen 1 tai lähtötasolle. Annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

##### Bradykardia

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt bradykardiaa (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Alunbrig-valmistetta samanaikaisesti tunnetusti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa. Syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

Jos potilaalla on oireista bradykardiaa, Alunbrig-hoito on keskeytettävä ja samanaikaisesti käytettävät, tunnetusti bradykardiaa aiheuttavat lääkevalmisteet on arvioitava. Tilanteen korjaannuttua annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2). Jos bradykardia on henkeä uhkaavaa eikä samanaikaista siihen vaikuttavaa lääkitystä ole käytössä tai bradykardia uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

##### Näköhäiriöt

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista näköoireista. Uusien tai pahenevien vaikeiden näköoireiden kohdalla on harkittava silmälääkärin suorittamaa arviointia ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

##### Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt kreatiinikinaasiarvon kohoamista (ks. kohta 4.8). Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta. Kreatiinikinaasiarvoja on seurattava säännöllisesti Alunbrig-hoidon aikana. Kreatiinikinaasiarvon kohoamisen vaikeusasteesta riippuen Alunbrig-hoito on keskeytettävä ja annosta muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

### Haimaentsyymiarvojen kohoaminen

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt kohonneita amylaasi- ja lipaasiarvoja (ks. kohta 4.8). Lipaasi- ja amylaasiarvoja on seurattava säännöllisesti Alunbrig-hoidon aikana. Laboratorioarvojen poikkeavuuksien vaikeusasteesta riippuen Alunbrig-hoito on keskeytettävä ja annosta muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

### Maksatoksisuus

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) ja bilirubiinin kohoamista (ks. kohta 4.8.) Maksan toiminta, mukaan lukien ASAT, ALAT ja kokonaisbilirubiini, on määritettävä ennen Alunbrig-hoidon aloittamista ja sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana. Sen jälkeen arvoja on seurattava säännöllisesti. Laboratorioarvojen poikkeavuuksien vaikeusasteesta riippuen hoito on keskeytettävä ja annosta muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2).

### Hyperglykemia

Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt seerumin glukoosipitoisuuden nousua. Seerumin paastoglukoosi on määritettävä ennen Alunbrig-hoidon aloittamista, ja arvoja on seurattava säännöllisesti tämän jälkeen. Diabeteksen hoito on aloitettava tai optimoitava tarpeen mukaan. Jos riittävää glukoositasapainoa ei saavuteta optimaalisella lääkehoidolla, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes veren glukoositasapaino on riittävä. Arvojen korjaannuttua annoksen pienentämistä taulukon 1 mukaisesti voidaan harkita tai Alunbrig-hoito voidaan lopettaa pysyvästi.

### Lääkeaineinteraktiot

Vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä Alunbrig-valmisteen kanssa on vältettävä. Jos vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Alunbrig-annosta on pienennettävä tasolta 180 mg tasolle 90 mg tai tasolta 90 mg tasolle 60 mg. Vahvan CYP3A:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen Alunbrig-hoito on aloitettava uudestaan annoksella, jota potilas sietä ennen vahvan CYP3A:n estäjähoidon aloittamista.

Vahvojen ja kohtalaisten CYP3A:n indusojien samanaikaista käyttöä Alunbrig-valmisteen kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

### Hedelmällisyys

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta, ei-hormonaalista ehkäisyä Alunbrig-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Alunbrig-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

### Laktoosi

Alunbrig sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman brigatinipitoisuuksia

#### CYP3A:n estäjät

*In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että brigatinibi on CYP3A4/5:n substraatti. Kun terveille henkilöille annettiin samanaikaisesti toistuvia 200 mg itrakonatsoliannoksia kahdesti vuorokaudessa (itrakonatsoli on vahva CYP3A:n estäjä) ja 90 mg kerta-annos brigatinibia, brigatinibin  $C_{max}$  suureni 21 %,  $AUC_{0-INF}$  suureni 101 % (2-kertaiseksi) ja  $AUC_{0-120}$  suureni 82 % (< 2-kertaiseksi), verrattuna pelkkään 90 mg brigatinibikerta-annokseen. Vahvojen CYP3A:n estäjien, mm. tietyt viruslääkkeet (esim. indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri), makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli), mibefradiili ja nefatsodoni, samanaikaista käyttöä Alunbrig-valmisteen kanssa on vältettävä. Jos vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Alunbrig-annosta on pienennettävä noin 50 % (tasolta 180 mg

tasolle 90 mg tai tasolta 90 mg tasolle 60 mg). Vahvan CYP3A:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen Alunbrig-hoito on aloitettava uudestaan annoksella, jota potilas sietä ennen vahvan CYP3A:n estäjähoidon aloittamista.

Keskivahvat CYP3A:n estäjät (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat suurentaa brigatinibin AUC-arvoa noin 40 % fysiologisella farmakokinetiikkamallilla tehtyjen simulaatioiden perusteella. Keskivahvan CYP3A:n estäjän käyttö ei edellytä Alunbrig-annoksen muutoksia. Potilasta on seurattava tarkoin, jos Alunbrig-hoitoa käytetään samanaikaisesti keskivahvojen CYP3A:n estäjien kanssa.

Myös greippi ja greippimehu voivat suurentaa brigatinibin pitoisuuksia plasmassa, joten niitä on vältettävä (ks. kohta 4.2).

#### CYP2C8:n estäjät

*In vitro* -tutkimuksissa todettiin, että brigatinibi on CYP2C8:n substraatti. Kun terveille henkilöille annettiin samanaikaisesti toistuvia 600 mg gemfibrotsiiliannoksia (vahva CYP2C8:n estäjä) kahdesti vuorokaudessa ja 90 mg kerta-annos brigatinibia, brigatinibin  $C_{max}$  pieneni 41 %,  $AUC_{0-120}$  pieneni 12 % ja  $AUC_{0-120}$  pieneni 15 % verrattuna pelkkään 90 mg brigatinibikerta-annokseen. Gemfibrotsiilin vaikutus brigatinibin farmakokinetiikkaan ei ole kliinisesti merkityksellinen, ja pienentyneen brigatinibialtistuksen taustamekanismi on tuntematon. Annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä vahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa.

#### P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Brigatinibi on *in vitro* P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Koska brigatinibin liukoisuus ja läpäisevyys ovat suuria, P-gp:n ja BCRP:n eston ei odoteta johtavan kliinisesti merkittävään systeemiseen brigatinibialtistuksen muutokseen. P-gp:n ja BCRP:n estäjien käyttö ei edellytä Alunbrig-annoksen muutoksia.

#### Aineet, jotka saattavat pienentää plasman brigatinibipitoisuuksia

##### CYP3A:n induktorit

Kun terveille henkilöille annettiin samanaikaisesti toistuvia 600 mg/vrk rifampisiiniannoksia (rifampisiini on vahva CYP3A:n induktori) ja 180 mg kerta-annos brigatinibia, brigatinibin  $C_{max}$  pieneni 60 %,  $AUC_{0-120}$  pieneni 80 % (5-kertaisesti) ja  $AUC_{0-120}$  pieneni 80 % (5-kertaisesti) verrattuna pelkkään 180 mg brigatinibikerta-annokseen. Alunbrig-hoidon kanssa on vältettävä samanaikaista vahvojen CYP3A:n induktorien, mm. rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, rifabutiinin, fenobarbitaalin ja mäkikuisman käyttöä.

Keskivahvat CYP3A:n induktorit voivat pienentää brigatinibin AUC-arvoa noin 50 % fysiologisella farmakokinetiikkamallilla tehtyjen simulaatioiden perusteella. Alunbrig-hoidon kanssa on vältettävä samanaikaista keskivahvojen CYP3A:n induktorien, mm. efavirentsin, modafiinilin, bosentaanin, etraviriinin ja nafsilliinin käyttöä.

#### Aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa brigatinibi voi vaikuttaa

##### CYP3A:n substraatit

*In vitro* -tutkimukset hepatosyyteissä ovat osoittaneet, että brigatinibi on CYP3A:n induktori. Kliinisiä lääkeaineinteraktiotutkimuksia ei ole tehty CYP3A-sensitiivisillä substraateilla. Brigatinibi voi pienentää sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A-välitteisesti. Tästä syystä Alunbrig-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. alfentaniili, fentanyl, kinidiini, siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi), on vältettävä, sillä niiden teho voi heikentyä.

Alunbrig voi indusoida myös muita entsyymejä ja kuljettajaproteiineja (esim. CYP2C, P-gp) samalla mekanismilla, joka vastaa CYP3A-induktiosta (esim. pregnaani X -reseptorin aktivaatio).

### Kuljettajaproteiinien substraatit

Brigatinibin samanaikainen käyttö P-gp-substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini, pravastatiini), BCRP:n substraattien (esim. metotreksaatti, rosuvastatiini, sulfasalatsiini), orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:n (OCT1) substraattien sekä monilääke- ja toksinipoistajaproteiini 1:n (MATE1) ja 2K:n (MATE2K) substraattien kanssa voi suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa. Potilaita on seurattava tiiviisti, kun Alunbrig-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden kapean terapeuttisen leveyden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, metotreksaatti) kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevia, Alunbrig-hoitoa saavia naisia, tulee kehottaa välttämään raskaaksi tulemista, ja Alunbrig-hoitoa saavia miehiä on kehoitettava välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta, ei-hormonaalista ehkäisyä Alunbrig-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Alunbrig-annoksen jälkeen.

### Raskaus

Alunbrig-valmisteen anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa kliinisiä tietoja Alunbrig-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Alunbrigia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa. Jos Alunbrig-valmistetta käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa Alunbrig-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Alunbrig ihmisen rintamaitoon. Saatavana olevien tietojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääkeaine erittyy rintamaitoon. Imetys on lopetettava Alunbrig-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Alunbrigin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa. Urospuolisille eläimille annetuilla toistuvaisannoksilla tehtyjen toksisuus tutkimusten perusteella Alunbrig saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Löydösten kliinistä merkitystä ihmisen hedelmällisyydelle ei tunneta.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Alunbrig-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita, sillä Alunbrig-hoidon aikana voi esiintyä näköhäiriöitä, huimausta tai väsymystä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvattavat haittavaikutukset ovat peräisin kahdesta kliinisestä tutkimuksesta: *Tutkimus 201 (ALTA)*: Satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa Alunbrig-hoitoa annettiin potilaille (N = 219), joilla oli ALK+ NSCLC, joka oli aiemmin edennyt kritsotinibihoidon aikana. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Alunbrig-hoitoa joko 90 mg kerran vuorokaudessa

jatkuvasti (90 mg hoito-ohjelma) tai 180 mg kerran vuorokaudessa, jota edelsi 7 vrk aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa (180 mg hoito-ohjelma).

*Tutkimus 101:* Avoin vaiheen 1/2 monikeskustutkimus, annoksen nosto/annoslaajennus potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä maligniteetteja.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ( $\geq 25\%$ ) suositeltua Alunbrig-hoitoannosta saaneilla potilailla olivat ASAT-arvon kohoaminen, hyperglykemia, hyperinsulinemia, anemia, kreatiiniakinaasiarvon kohoaminen, pahoinvointi, lipaasiarvon kohoaminen, lymfosyyttien lasku, ALAT-arvon kohoaminen, ripuli, amylaasiarvon kohoaminen, väsymys, yskä, päänsärky, AFOS-arvon kohoaminen, hypofosfatemia, APTT-arvon kohoaminen, ihottuma, oksentelu, hengenahdistus, hypertensio, valkosolumäärän pieneneminen, lihaskipu ja perifeerinen neuropatia.

Yleisimmät ilmoitetut vakavat haittavaikutukset ( $\geq 2\%$ ) suositeltua Alunbrig-hoitoannosta saaneilla potilailla (pois lukien kasvaimen etenemiseen liittyvät tapahtumat), olivat pneumoniitti, keuhkokuume ja hengenahdistus.

### Haittavaikutustaulukko

ALTA-tutkimuksessa ja 101-tutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset suositeltua annosta saaneilla potilailla, esitetään taulukossa 3 järjestettynä elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaisessa järjestyksessä.

**Taulukko 3: Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla ALTA-tutkimuksessa ja 101-tutkimuksessa (Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokituksen (CTCAE) version 4.0 mukaan)**

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset† kaikki asteet	Haittavaikutukset asteet 3–4
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume <sup>a</sup> Ylähengitystieinfektio	
	Yleinen		Keuhkokuume <sup>a</sup>
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Lymfosyttimäärän pieneneminen APTT-arvon kohoaminen Valkosolumäärän pieneneminen Neutrofiilimäärän pieneneminen Trombosyttimäärän pieneneminen	Lymfosyttimäärän pieneneminen
	Yleinen		APTT-arvon kohoaminen Anemia Neutrofiilimäärän pieneneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperglykemia Hyperinsulinemia <sup>b</sup> Hypofosfatemia Ruokahalun heikentyminen Hypokalemia Hypomagnesemia Hyponatremia Hyperkalsemia	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyysluokka</b>	<b>Haittavaikutukset<sup>†</sup> kaikki asteet</b>	<b>Haittavaikutukset asteet 3–4</b>
	Yleinen		Hypofosfatemia, Hyperglykemia, Hyponatremia, Hypokalemia Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Unettomuus	
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky <sup>c</sup> Perifeerinen neuropatia <sup>d</sup> Huimaus	
	Yleinen	Muistin heikkeneminen Makuaistin häiriöt	Perifeerinen neuropatia <sup>d</sup> Päänsärky <sup>c</sup>
Silmät	Hyvin yleinen	Näköhäiriö <sup>e</sup>	
	Yleinen		Näköhäiriö <sup>e</sup>
Sydän	Yleinen	Takykardia <sup>f</sup> QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa Bradykardia <sup>g</sup> Sydämentykytys	
	Melko harvinainen		QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä Hengenahdistus <sup>h</sup>	
	Yleinen	Pneumoniitti <sup>i</sup>	Pneumoniitti <sup>i</sup> Hengenahdistus <sup>h</sup>
Ruoansulatuselimestö	Hyvin yleinen	Lipaasiarvon kohoaminen Pahoinvointi Ripuli <sup>j</sup> Amylaasiarvon kohoaminen Oksentelu Ummetus Vatsakipu <sup>k</sup> Suun kuivuus Suutulehdus <sup>l</sup>	Lipaasiarvon kohoaminen
	Yleinen	Dyspepsia Ilmavaivat	Amylaasiarvon kohoaminen Vatsakipu <sup>k</sup>
	Melko harvinainen	Haimatulehdus	Pahoinvointi Dyspepsia Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	ASAT-arvojen kohoaminen ALAT-arvojen kohoaminen AFOS-arvon kohoaminen	
	Yleinen	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen Hyperbilirubinemia	ALAT-arvojen kohoaminen ASAT-arvojen kohoaminen AFOS-arvon kohoaminen Hyperbilirubinemia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyysluokka</b>	<b>Haittavaikutukset<sup>†</sup> kaikki asteet</b>	<b>Haittavaikutukset asteet 3–4</b>
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma <sup>m</sup> Kutina	
	Yleinen	Ihon kuivuminen Valoherkkyysreaktiot	Ihottuma <sup>m</sup> Valoherkkyysreaktiot
	Melko harvinainen		Ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Veren kreatiinikinaasiarvon kohoaminen Lihaskipu <sup>n</sup> Nivelkipu  Tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu	Veren kreatiinikinaasiarvon kohoaminen
	Yleinen	Ääreisosien kipu Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	Ääreisosien kipu
	Melko harvinainen		Lihaskipu <sup>n</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Veren kreatiniiniarvon kohoaminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus <sup>o</sup> Turvotus <sup>p</sup> Kuume	
	Yleinen	Kipu Ei-sydänperäinen rintakipu Epämukava tunne rinnassa	Uupumus <sup>o</sup>
	Melko harvinainen		Ei-sydänperäinen rintakipu Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku	
	Melko harvinainen		Painon lasku

Elinjärjestelmä	Yleisyyssluokka	Haittavaikutukset <sup>†</sup> kaikki asteet	Haittavaikutukset asteet 3–4
<p><sup>a</sup> Sisältää: epätyypillinen keuhkokuume, keuhkokuume, aspiraatiokeuhkokuume, <i>Pseudomonas</i>-keuhkokuume, alahengitystieinfektio, virusperäinen alahengitystieinfektio, keuhkoinfektio</p> <p><sup>b</sup> Astetta ei sovelleta</p> <p><sup>c</sup> Sisältää: päänsärky, poskiontelopäänsärky, epämukava tunne päässä, migreeni, jännityspäänsärky</p> <p><sup>d</sup> Sisältää: parestasiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia, hyperestesia, hypoestesia, neuralgia, perifeerinen neuropatia, neurotoksisuus, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia</p> <p><sup>e</sup> Sisältää: syvyytnäön muutokset, silmien väsyminen, kaihi, hankinnainen värisokeus, kaksoiskuvat, glaukooma, silmänpaineen nousu, makulaturvotus, valoherkkyys, fotopsia, verkkokalvoturvotus, näön heikkeneminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökenttäpuutos, näköhäiriö, lasiaisirtauma, lasiaiskellujat, amaurosis fugax</p> <p><sup>f</sup> Sisältää: sinustakykardia, takykardia</p> <p><sup>g</sup> Sisältää: bradykardia, sinusbradykardia</p> <p><sup>h</sup> Sisältää: hengenahdistus, hengenahdistus rasituksessa</p> <p><sup>i</sup> Sisältää: interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti</p> <p><sup>j</sup> Sisältää: ripuli, infektioperäinen ripuli</p> <p><sup>k</sup> Sisältää: epämukava tunne vatsassa, vatsan pullotus, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämukava tunne epigastriumissa</p> <p><sup>l</sup> Sisältää: haavainen suutulehdus, stomatiitti, aftoosinen haavauma, suun haavaumat, rakkalamuodostus suun limakalvoilla</p> <p><sup>m</sup> Sisältää: aknetyypinen dermatiitti, punoitus, eksfoliatiivinen dermatiitti, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, dermatiitti, allerginen dermatiitti, yleistynyt punoitus, follikulaarinen ihottuma, nokkosihottuma</p> <p><sup>n</sup> Sisältää: tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihaskipu, lihasspasmit, lihaskireys, lihasten nykiminen, epämukava tunne tuki- ja liikuntaelimestössä</p> <p><sup>o</sup> Sisältää: astenia, väsymys</p> <p><sup>p</sup> Sisältää: silmäluomien turvotus, kasvojen turvotus, paikallinen turvotus, ääreisosien turvotus, turvotus silmäkuopan ympärillä, turvotus kasvoissa, yleistynyt turvotus, perifeerinen turvotus</p> <p><sup>†</sup> Kemiallisiin ja hematologisiin laboratorioarvojen muutoksiin liittyvien haittavaikutustermien yleisyys on määritetty perustuen lähtötilanteeseen nähden poikkeaviin laboratorioarvojen muutoksiin.</p>			

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Keuhkohaittavaikutukset

ALTA-tutkimuksessa 6,4 %:lla potilaista oli keuhkohaittavaikutuksia (kaikki asteet), mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti, keuhkokuume ja hengenahdistus, hoidon varhaisvaiheissa (9 vrk kuluessa, mediaaniaika alkamiseen: 2 vrk); 2,7 %:lla potilaista oli asteen 3–4 keuhkohaittavaikutuksia, ja 1 potilaalla (0,5 %) oli kuolemaan johtanut keuhkokuume. Asteen 1–2 keuhkohaittavaikutusten vuoksi Alunbrig-hoito joko keskeytettiin ja aloitettiin myöhemmin uudestaan, tai annosta pienennettiin. Varhaisia keuhkohaittavaikutuksia esiintyi myös annosnostotutkimuksessa potilailla (N = 137) (tutkimus 101), ja kolme tapausta johti kuolemaan (hypoksia, äkillinen hengitysvajausoireyhtymä ja keuhkokuume).

Lisäksi 2,3 %:lla ALTA-tutkimuksen potilaista oli pneumoniittia myöhemmin hoidon aikana, joista 2 potilaalla oli asteen 3 pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Iäkkäät

ALTA-tutkimuksessa 13,5 %:lla  $\geq 65$ -vuotiaista potilaista oli varhaisia keuhkohaittavaikutuksia, kun taas < 65-vuotiailla potilailla luku oli 4,2 %.

### Hypertensio

ALTA-tutkimuksessa hypertensiota ilmoitettiin 28 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneilla potilailla. 10 %:lla oli asteen 3 hypertensio. 180 mg annosta saaneilla annosta pienennettiin hypertensioon vuoksi 0,9 %:lla potilaista. Kaikilla potilailla systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvot nousivat ajan myötä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Bradykardia

ALTA-tutkimuksessa bradykardiaa ilmoitettiin 4,5 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista.

Alle 50/min syketiheyttä ilmoitettiin 8,2 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).



### Näköhäiriöt

ALTA-tutkimuksessa näköhäiriöitä ilmoitettiin haittavaikutuksina 18 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg annosta saaneista potilaista. Näistä kolme oli asteen 3 haittavaikutuksia (2,7 %), mukaan lukien makulaturvotus ja kaihi.

Annosta pienennettiin näköhäiriöiden vuoksi kahdella potilaalla (1,8 %) 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Perifeerinen neuropatia

ALTA-tutkimuksessa perifeeristä neuropatiaa ilmoitettiin haittavaikutuksena 27,3 %:lla 180 mg:n hoitoryhmän potilaista. 30 %:lla potilaista kaikki perifeeriseen neuropatiaan liittyvät haittavaikutukset korjaantuivat. Perifeerisen neuropatian keston mediaani oli 4,5 kk ja pisin kesto 28,7 kk.

### Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen

ALTA-tutkimuksessa kreatiinikinaasiarvon kohoamista ilmoitettiin 50 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista. Asteen 3–4 kreatiinikinaasiarvon kohoamista esiintyi 13,6 %:lla. Mediaaniaika kreatiinikinaasiarvon kohoamiseen oli 27 vrk.

Annosta pienennettiin kreatiinikinaasiarvon suurenemisen vuoksi 6,4 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Haimaentsyymiarvojen kohoaminen

ALTA-tutkimuksessa amylaasiarvon kohoamista ilmoitettiin 43 %:lla ja lipaasiarvon kohoamista 50 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista. Amylaasiarvojen kohoamista asteeseen 3 ja 4 esiintyi 8,2 %:lla potilaista ja lipaasiarvojen kohoamista 10 %:lla potilaista. Mediaaniaika amylaasiarvojen kohoamiseen oli 17 vrk ja lipaasiarvojen kohoamiseen 29 vrk.

Annosta pienennettiin lipaasiarvon kohoamisen vuoksi 1,8 %:lla potilaista ja amylaasiarvon kohoamisen vuoksi 0,9 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksaentsyymiarvojen nousu

ALTA-tutkimuksessa ALAT-arvon kohoamista ilmoitettiin 46 %:lla ja ASAT-arvon kohoamista 65 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n hoito-ohjelmalla saaneista potilaista. ALAT-arvon kohoamista asteeseen 3 ja 4 esiintyi 5,5 %:lla potilaista ja ASAT-arvon vastaavaa kohoamista 3,6 %:lla potilaista.

Yhdelläkään potilaalla annosta ei pienennetty ALAT- tai ASAT-arvon kohoamisen vuoksi.

### Hyperglykemia

ALTA-tutkimuksessa 69 %:lle potilaista kehittyi hyperglykemiaa. Asteen 3 hyperglykemiaa esiintyi 7,3 %:lla potilaista.

Yhdelläkään potilaalla annosta ei pienennetty hyperglykemian vuoksi.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Spesifistä vastalääkettä Alunbrig-valmisteeseen yliannostukselle ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta seurataan haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja hänelle järjestetään asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE43

#### Vaikutusmekanismi

Brigatinibi on tyrosiinikinaasin estäjä, jonka vaikutus kohdistuu ALK:iin, c-ros-onkogeneeniin 1 (ROS1) ja insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n reseptoriin (IGF-1R). Brigatinibi esti *in vivo*- ja *in vitro* - tutkimuksissa ALK:n autofosforylaatiota ja ALK-välitteistä alavirran signaalointiproteiini STAT3:n fosforylaatiota.

Brigatinibi esti *in vitro* sellaisten solulinjojen proliferaatiota, jotka ilmensivät EML4-ALK- ja NPM-ALK-fuusioproteiineja. Lääkeaineen osoitettiin estävän annosriippuvaisesti EML4-ALK-positiivisten NSCLC-ksenograftien kasvua hiirellä. Brigatinibi esti EML4-ALK:n mutatoituneita muotoja ilmentävien solujen elinkykyisyyttä *in vitro* ja *in vivo*. Nämä mutatoituneet muodot, mukaan lukien G1202R ja L1196M, on yhdistetty resistenssiin ALK -inhibiitoreille.

#### Sydämen elektrofysiologia

101-tutkimuksessa tutkittiin Alunbrigin vaikutuksia QT-ajan pitenemiseen 123 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt maligniteetti ja jotka saivat 30–240 mg brigatinibiannoksia kerran vuorokaudessa. Keskimääräisen QTcF-ajan (Fridericia-korjaus) suurin muutos lähtötilanteesta oli alle 10 msek. Altistus-QT-analyysi ei viitannut pitoisuusriippuvaiseen QTc-ajan pitenemiseen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### ALTA

Alunbrig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa (1:1), avoimessa monikeskustutkimuksessa (ALTA) 222 aikuispotilaalla, joiden paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ALK-positiivinen ei-pienisoluihin keuhkosityöpä oli edennyt kritsotinibihoidon aikana. Soveltuvuusstandardien mukaan tutkimukseen voitiin ottaa potilaita, joilla oli validoidun testin perusteella dokumentoitu ALK-uudelleenjärjestelmä, ECOG-toimintakykyluokka 0–2 ja jotka olivat saaneet solunsalpaajahoitoa. Lisäksi mukaan otettiin potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja, kunhan potilaan neurologinen tila oli vakaa eikä vaatinut kortikosteroidiannoksen suurentamista. Potilaat, joilla oli ollut interstitiaalinen keuhkosairaus tai lääkehoitoon liittyvä pneumoniitti, suljettiin pois.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Alunbrig-hoitoa joko 90 mg kerran vuorokaudessa (90 mg hoito-ohjelma, N = 112) tai 180 mg kerran vuorokaudessa, jolloin hoitoa edelsi 7 vrk aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa (180 mg hoito-ohjelma, N = 110). Seurannan mediaanikesto oli 22,9 kk. Satunnaistaminen stratifioitiin aivometastaasien (kyllä, ei) ja parhaan aiemman kritsotinibihoidovasteen (täydellinen tai osittainen vaste, muu vaste/tuntematon) perusteella.

Tärkein tulospaikkamuuttaja oli varmistettu objektiivinen vaste (ORR) RECIST v1.1-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) mukaan tutkijan arvioimana. Muita tulospaikkamuuttajia olivat varmistettu ORR riippumattoman arviointitoimikunnan (IRC) arvioimana; vasteen saavuttamiseen kulunut aika; etenemisvapaa aika (PFS); vasteen kesto (DOR); kokonaiselossaolo sekä intrakraniaalinen ORR ja intrakraniaalinen DOR riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana.

ALTA-tutkimuksessa lähtötilanteen demografiset sairauteen liittyvät tiedot olivat: iän mediaani 54 v (vaihteluväli 18–82 v; 23 % vähintään 65 v), 67 % valkoihoisia ja 31 % aasialaisia, 57 % naisia, 36 %:lla ECOG-luokka 0 ja 57 %:lla ECOG-luokka 1, 7 %:lla ECOG-luokka 2, 60 % tupakoimattomia, 35 % aiemmin tupakoineita, 5 % tupakoitsijoita, 98 %:lla levinneisyysaste IV, 97 %:lla adenokarsinoma ja 74 %:lla anamneesissa solunsalpaajahoito. Yleisimmät rintakehän ulkopuoliset etäpesäkkeiden sijaintipaikat olivat: 69 %:lla aivot (näistä 62 % oli saanut sädehoitoa aivoihin), 39 %:lla luusto ja 26 %:lla maksa.

ALTA-analyysin tehotulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 4 ja tutkijan arvioiman etenemisvapaan ajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 1.

**Taulukko 4: ALTA-tutkimuksen tehotulokset (ITT populaatio)**

Tehoparametri	Tutkijan arvio		Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio	
	90 mg hoito-ohjelma* N = 112	180 mg hoito-ohjelma† N = 110	90 mg hoito-ohjelma* N = 112	180 mg hoito-ohjelma† N = 110
<b>Objektiivinen vaste</b>				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
lv‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Vasteen saavuttamiseen kulunut aika</b>				
Mediaani (kk)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Vasteen kesto</b>				
Mediaani (kk)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % lv	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
<b>Etenemisvapaa aika</b>				
Mediaani (kk)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % lv	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
<b>Kokonaiselossaolo</b>				
Mediaani (kk)	29,5	34,1	NA	NA
95 % lv	(18,2, Ei arv.)	(27,7, Ei arv.)	NA	NA
12 kk elossaolon todennäköisyys (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

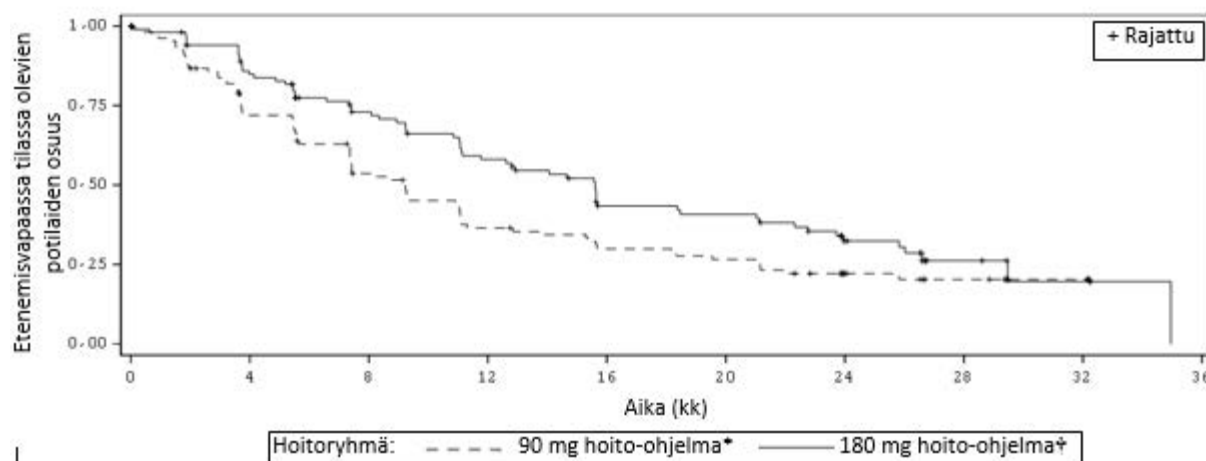
lv = luottamusväli; Ei arv. = ei arvioitavissa, NA = ei oleellinen

\*90 mg kerran vuorokaudessa

†180 mg kerran vuorokaudessa; 7 vrk aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa

‡Tutkijan arvioiman ORR:n luottamusväli on 97,5 % ja riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima ORR on 95 %

**Kuva 1: Tutkijan arvioima systeeminen etenemisvapaa aika: ITT-populaatio hoitoryhmän mukaan (ALTA)**



Lyhenteet: ITT = hoitoaikeen mukainen

Huom. Etenemisvapaan ajan määritelmänä oli aika hoidon aloittamisesta päivään, jolloin taudin eteneminen havaittiin ensi kertaa tai jolloin potilas kuoli (ensin tapahtunut valittiin).

\*90 mg kerran vuorokaudessa

†180 mg kerran vuorokaudessa; 7 vrk aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa

Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio intrakraniaalisesta ORR:sta ja intrakraniaalisen vasteen kestosta ALTA-tutkimuksen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja (pisimmältä läpimitaltaan  $\geq 10$  mm) esitetään yhteenvetona taulukossa 5.

**Taulukko 5: Intrakraniaalinen teho potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja (ALTA)**

Teho IRC: n arvioimana	Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja	
	90 mg hoito-ohjelma* (N = 26)	180 mg hoito-ohjelma† (N = 18)
<b>Intrakraniaalinen objektiivinen vaste</b>		
(%)	50 %	67 %
95 % lv	(30, 70)	(41, 87)
<b>Intrakraniaalisen taudin hallinta</b>		
(%)	85 %	83 %
95 % lv	(65, 96)	(59, 96)
<b>Intrakraniaalisen vasteen kesto‡,</b>		
Mediaani (kk)	9,4	16,6
95 % lv	(3,7, 24,9)	(3,7, Ei arv.)

Lv = luottamusväli; Ei arv. = Ei arvioitavissa

\*90 mg kerran vuorokaudessa

†180 mg kerran vuorokaudessa; 7 vrk aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa

‡Tapahtumiin sisältyi intrakraniaalinen taudin eteneminen (uusia leesioita, intrakraniaalisen kohdeleesion halkaisijan kasvu  $\geq 20$  % pienimpään halkaisijaan verrattuna tai intrakraniaalisen ei-kohdeleesion todennettu eteneminen) tai kuolema.

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa aivometastaaseja, intrakraniaalisen taudin hallintaprosentti oli 90 mg:n ryhmässä 77,8 % (95 % lv 67,2–86,3) (N = 81) ja 180 mg:n ryhmässä 85,1 % (95 % lv 75–92,3) (N = 74).

### Tutkimus 101

Erillisessä annoshakututkimuksessa 25 potilasta, joilla oli krittisinibihoidon aikana edennyt ALK-positiivinen ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, saivat Alunbrig-valmistetta 180 mg kerran vuorokaudessa; 7 vrk pituisen aloitusvaiheen aikana annostus oli 90 mg kerran vuorokaudessa. Näistä 19 potilasta sai tutkijan arvioiman varmistetun objektiivisen vasteen (76 %; 95 % lv: 55–91), ja Kaplan Maier (KM)-estimoitu vasteen keston mediaani näillä 19:lla vasteen saavuttaneella oli 26,1 kk (95 % lv: 7,9–26,1). KM-estimoitu etenemisvapaa ajan mediaani oli 16,3 kuukautta (95 % lv: 9,2, Ei arv.), ja 12 kk kokonaiselossaolon todennäköisyys oli 84,0 % (95 % lv: 62,8–93,7).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Alunbrig-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa keuhkosityövässä (pienisoluihin ja ei-pienisoluihin keuhkosityöpä) (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Tutkimuksessa 101 suun kautta otettavan brigatinibin kerta-annoksen (30–240 mg) jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut mediaaniaika ( $T_{max}$ ) oli 1–4 h annoksesta. Kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa systeeminen altistus oli suhteessa annokseen annosalueella 60–240 mg kerran vuorokaudessa. Vähäistä kumulaatiota havaittiin toistuvassa annostelussa (kumulaatiokertoimen geometrinen keskiarvo: 1,9–2,4). Brigatinibin vakaan tilan  $C_{max}$ -arvon

geometrinen keskiarvo oli 90 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 552 ng/ml ja 180 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 1 452 ng/ml, kun taas 90 mg:n annoksella  $AUC_{0-\tau}$  oli 8 165 h·ng/ml ja 180 mg annoksella 20 276 h·ng/ml. Brigatinibi on P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiinien substraatti.

Terveillä henkilöillä, yön yli paastoon verrattuna, runsasrasvainen ateria pienensi brigatinibin  $C_{max}$ -arvoa 13 %, muttei vaikuttanut AUC-arvoon. Brigatinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen

Brigatinibi sitoutuu kohtalaisesti (91 %) ihmisen plasman proteiineihin. Sitoutumisaste ei riipu pitoisuudesta. Veressä ja plasmassa olevien pitoisuuksien suhde on 0,69. Kun potilaille annettiin 180 mg brigatinibia kerran vuorokaudessa, näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo ( $V_z/F$ ) oli vakaassa tilassa 153 l, mikä viittaa kohtalaiseen jakautumiseen kudoksiin.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimusten perusteella brigatinibi metaboloituu pääasiassa CYP2C8- ja CYP3A4-välitteisesti ja paljon pienemmässä määrin CYP3A5-välitteisesti.

Kun 180 mg kerta-annos [ $^{14}C$ ]-brigatinibia annettiin suun kautta terveille henkilöille, kaksi tärkeintä metabolista puhdistumisreittiä olivat N-demetylaatio ja kysteinikonjugaatio. Tarkkailtaessa yhdistettynä virtsaan ja ulosteeseen erittyviä määriä 48 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi muuttumattomana brigatinibina, 27 % N-desmetylibrigatinibina (AP26123) ja 9,1 % brigatinibikysteinikonjugaattina. Pääasiallinen verenkierron radioaktiivinen komponentti oli muuttumaton brigatinibi (92 %) ja AP26123 (3,5 %), jonka on *in vitro* havaittu olevan pääasiallinen metaboliitti. Vakaassa tilassa potilailla plasman AP26123-pitoisuuden AUC oli < 10 % brigatinibialtistuksesta. *In vitro* kinaasi- ja solumäärityksissä metaboliitti AP26123 esti ALK-kinaasia noin 3 kertaa heikommin kuin brigatinibi.

### Eliminaatio

Potilailla, joille annettiin 180 mg brigatinibia kerran vuorokaudessa, näennäisen oraalisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli 13 l/h ja eliminaation puoliintumisaika plasmasta (mediaani) 24 h.

Brigatinibi erittyy pääasiallisesti ulosteeseen. Kun kuudelle terveelle miespuoliselle henkilölle annettiin suun kautta 180 mg kerta-annos [ $^{14}C$ ]-brigatinibia, 65 % annoksesta havaittiin ulosteessa ja 25 % virtsassa. Muuttumaton brigatinibi vastasi 41 % kokonaisradioaktiivisuudesta ulosteessa ja 86 % kokonaisradioaktiivisuudesta virtsassa. Loput olivat metaboliitteja.

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Brigatinibin farmakokinetiikkaa arvioitiin terveillä henkilöillä, joilla maksan toiminta oli normaali (N = 9), potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, N = 6), keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B, N = 6) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C, N = 6). Brigatinibin farmakokinetiikka oli terveillä, maksan toiminnaltaan normaaleilla henkilöillä samankaltainen kuin potilailla, joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Sitoutumaton  $AUC_{0-INF}$  oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla 37 % suurempi kuin terveillä henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysien mukaan brigatinibin farmakokinetiikka on samankaltainen munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ( $eGFR \geq 30$  ml/min). Farmakokinetiikan tutkimuksessa sitoutumaton  $AUC_{0-INF}$  oli

vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min, N = 6) sairastavilla 94 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (ks. kohta 4.2).

#### Etninen tausta ja sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan analyysien mukaan etninen tausta ja sukupuoli eivät vaikuttaneet brigatinibin farmakokinetiikkaan.

#### Ikä, paino ja albumiinipitoisuudet

Populaatiofarmakokinetiikan analyysien mukaan paino, ikä ja albumiinipitoisuudet eivät vaikuttaneet brigatinibin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Brigatinibin farmakologista turvallisuutta arvioineissa tutkimuksissa tunnistettiin potentiaalisia keuhkovaikutuksia (hengitystaajuuden muutokset tasolla 1–2 kertaa ihmisen  $C_{max}$ ), kardiovaskulaarivaikutuksia (syketiheyden ja verenpaineen muutokset tasolla 0,5 kertaa ihmisen  $C_{max}$ ) ja munuaisvaikutuksia (heikentynyt munuaistoiminta tasolla 1–2,5 kertaa ihmisen  $C_{max}$ ). Tutkimustulokset eivät sen sijaan viitanneet potentiaaliseen QT-ajan pidentymiseen eivätkä hermoston toimintaan kohdistuviin vaikutuksiin.

Kliiniselle käytölle mahdollisesti relevantit haittavaikutukset, joita havaittiin eläimillä kliinistä altistusta vastaavilla altistustasoilla, liittyivät ruoansulatuskanavaan, luuytimeen, silmiin, kiveksiin, maksaan, munuaisiin, luustoon ja sydämeen. Nämä vaikutukset korjautuivat yleensä lääkkeettömän toipumisjakson aikana, huomattavina poikkeuksina silmiin ja kiveksiin kohdistuvat vaikutukset, jotka eivät korjautuneet.

Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa apinoilla havaittiin keuhkomuutoksia (alveolien vaahtosoluja), kun altistustaso oli ≥ 0,2-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon. Nämä muutokset olivat kuitenkin minimaalisia ja samankaltaisia kuin hoitamattomilla apinoilla taustalöydöksinä ilmoitetut muutokset, eikä näillä apinoilla havaittu kliinistä näyttöä hengitysvaikeuksista.

Brigatinibin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Brigatinibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi) eikä nisäkässolujen kromosomipoikkeavuustestissä, mutta se lisäsi hieman mikrotumien määrää rotan luuytimen mikrotumatestissä. Mikrotumainduktion mekanismi oli poikkeava kromosomin segregatio (aneugeenisuus) eikä klastogeeninen vaikutus kromosomeihin. Vaikutus havaittiin, kun altistus oli noin viisinkertainen ihmiselle 180 mg kerran vuorokaudessa -annostuksella aiheutuvaan altistukseen nähden.

Brigatinibi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä. Toistuvaisannoksilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin kivistoksisuutta. Rotalla löydöksiä olivat kivesten, rakkularauhasten ja eturauhasen alentunut paino sekä kivesten siementiehyiden degeneroituminen. Nämä vaikutukset eivät korjautuneet toipumisjakson aikana. Apinoilla löydöksiä olivat kivesten koon pieneneminen sekä mikroskooppinen näyttö hypospermatogeneesistä. Nämä vaikutukset korjautuivat toipumisjakson aikana. Yleisesti ottaen nämä urosrottien ja -apinoiden lisääntymiselimiin kohdistuneet vaikutukset ilmenivät ≥ 0,2-kertaisilla altistustasoilla verrattuna AUC-arvoihin, joita havaittiin 180 mg kerran vuorokaudessa -hoitoa saaneilla potilailla. Naaraiden lisääntymiselimistöön kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu yleisen toksikologian tutkimuksissa rotilla ja apinoilla.

Alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa, jossa kantaville rotille annettiin päivittäin brigatinibiannoksia organogeneesin aikana, havaittiin annosriippuvaisia luustopoikkeavuuksia jo noin 0,7-kertaisella altistustasolla verrattuna AUC-arvoihin, joita havaittiin 180 mg kerran vuorokaudessa -hoitoa saaneilla potilailla. Löydöksiä olivat alkiokuolemat, sikiöiden kasvun hidastuminen ja luustomuutokset.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Piidioksidi, hydrofobinen, kolloidinen  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Talkki  
Makrogoli  
Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
3 vuotta

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
2 vuotta

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
2 vuotta

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pyöreä, leveäsuinen HDPE-purkki, jossa on kaksiosainen, polypropeeninen lapsiturvallinen kierresuljin ja folioinduktiiviste, sisältää joko 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia ja yhden HDPE-säiliön, jossa on molekyyliuodatinperiaatteella toimivaa kuivausainetta.

Läpipainopakkaus kirkasta, lämpömuovautuvaa PCTFE:tä, jossa on lämpösinetöitävä paperilaminoitu taustakalvo, pakattu pahvipakkaukseen, sisältää joko 28, 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pyöreä, leveäsuinen HDPE-purkki, jossa on kaksiosainen, polypropeeninen lapsiturvallinen kierrekorkki ja folioinduktiiviste, sisältää joko 7 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yhden HDPE-säiliön, jossa on molekyyliuodatinperiaatteella toimivaa kuivausainetta.

Läpipainopakkaus kirkasta, lämpömuovautuvaa PCTFE:tä, jossa on lämpösinetöitävä paperilaminoitu taustakalvo, pakattu pahvipakkaukseen, sisältää joko 7 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia.

### Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, leveäsuinen HDPE-purkki, jossa on kaksiosainen, polypropeeninen lapsiturvallinen kierrekorkki ja folioinduktiotiiviste, sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yhden HDPE-säiliön, jossa on molekyyliisuodatinperiaatteella toimivaa kuivausainetta.

Läpipainopakkaus kirkasta, lämpömuovautuvaa PCTFE:tä, jossa on lämpösinetöitävä paperilaminoitu taustakalvo, pakattu pahvipakkaukseen, sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

### Hoidon aloituspakkaus Alunbrig 90 mg ja 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pakkaus koostuu ulkopakkauksesta ja kahdesta sisäpakkauksesta, jotka sisältävät:

- Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
1 läpipainopakkaus kirkasta, lämpömuovautuvaa PCTFE:tä, jossa on lämpösinetöitävä paperilaminoitu taustakalvo, pakattu pahvipakkaukseen, sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
3 läpipainopakkausta kirkasta, lämpömuovautuvaa PCTFE:tä, jossa on lämpösinetöitävä paperilaminoitu taustakalvo, pakattu pahvipakkaukseen, sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Potilasta on neuvottava säilyttämään kuivausainesäiliö purkissa. Sitä ei saa niellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1264/001	60 tablettia purkissa
EU/1/18/1264/002	120 tablettia purkissa
EU/1/18/1264/011	28 tablettia pahvipakkauksessa
EU/1/18/1264/003	56 tablettia pahvipakkauksessa
EU/1/18/1264/004	112 tablettia pahvipakkauksessa

### Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1264/005	7 tablettia purkissa
EU/1/18/1264/006	30 tablettia purkissa
EU/1/18/1264/007	7 tablettia pahvipakkauksessa
EU/1/18/1264/008	28 tablettia pahvipakkauksessa

### Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/18/1264/009	30 tablettia purkissa
EU/1/18/1264/010	28 tablettia pahvipakkauksessa



Alunbrig hoidon aloituspakkaus

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

**9.      MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 marraskuuta 2018

**10.     TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Alunbrig-valmisteen tuontia markkinoille, on myyntiluvan haltijan jokaisessa jäsenvaltiossa sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta (mukaan lukien viestintävälineet, jakelun

modaliteetti ja muut koulutusohjelmaan liittyvät yksityiskohdat) kyseisen valtion paikallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikilla niillä terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla / heidän hoitajillaan, joiden voidaan olettaa tulevan määräämään ja käyttämään Alunbrig-lääkettä, on pääsy seuraavanlaiseen koulutuspakettiin / saavat seuraavan koulutuspaketin käyttöönsä jokaisessa jäsenvaltiossa, jonka markkinoilla Alunbrig-valmiste on saatavilla:

#### **Potilaskortti**

- **Potilaskortista** on käytävä ilmi seuraavat pääviestit:
  - Varoitusviesti potilasta kulloinkin hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle (mukaan lukien ensiaputilanteet), jossa kerrotaan potilaan käyttävän Alunbrig-lääkettä.
  - Tieto, että Alunbrig-hoito saattaa lisätä varhain alkavien keuhkoreaktioiden riskiä (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti)
  - Tiedot turvallisuushuolta aiheuttavista merkeistä ja oireista sekä siitä, milloin on haettava terveydenhuollon ammattilaisen apua
  - Alunbrig-lääkettä määränneen lääkärin yhteystiedot
  
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Brigatinibin tehon ja turvallisuuden tarkempaa kuvausta varten sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -positiivinen, ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC), myyntiluvan haltijan on toimitettava seuraava kliininen tutkimusraportti vaiheen 3 -tutkimuksesta AP26113-13-301, jossa verrataan brigatinibia krittotinibiin potilailla, joilla on edennyt ALK + NSCLC ja jotka eivät aiemmin ole saaneet ALK-hoitoa.	31.12.2020

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**Ulkopakkaus:**  
Purkissassa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ulkopakkaus:  
Alunbrig 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus:  
PC:  
SN:  
NN:



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
112 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Alunbrig 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda Pharma A/S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
7 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**Ulkopakkaus:**  
Purkissa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus:  
Alunbrig 90 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
7 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Alunbrig 90 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda Pharma A/S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA *BLUE BOX* -MERKINNÄT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 90 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.  
Yksi 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. **Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Kalvopäällysteiset tabletit**

Hoidon aloituspakkaus

Yksi pakkaus koostuu kahdesta kotelosta, jotka on pakattu ulkopakkaukseen.

Alunbrig 90 mg: 7 kalvopäällysteistä tablettia,

Alunbrig 180 mg: 21 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

Alunbrig 90 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 7 vrk ajan ja sen jälkeen 180 mg kerran vuorokaudessa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS – 7 TABLETTIA, 90 MG – 7 VRK HOITO (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. **Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Kalvopäällysteiset tabletit**  
Hoidon aloituspakkaus  
Yhdessä pakkauksessa on 7 kalvopäällysteistä Alunbrig 90 mg -tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

Alunbrig 90 mg  
brigatinibi  
Päivä 1 – päivä 7  
Alunbrig 90 mg: 7 tablettia

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Alunbrig 90 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS - HOIDON ALOITUSPAKKAUS – 90 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda Pharma A/S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HOIDON ALOITUSPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS – 21 TABLETTIA, 180 MG – 21 VRK HOITO (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
Hoidon aloituspakkaus  
Yhdessä pakkauksessa on 21 kalvopäällysteistä Alunbrig 180 mg -tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

Alunbrig 180 mg  
brigatinibi  
Päivä 8 – päivä 28  
Alunbrig 180 mg: 21 tablettia

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Alunbrig 180 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS - HOIDON ALOITUSPAKKAUS – 180 MG**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda Pharma A/S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PURKINETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. **Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Kalvopäällysteiset tabletit**  
30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**Ulkopakkaus:**  
Purkissassa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1264/009      30 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus:  
Alunbrig 180 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ulkopakkaus  
PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1264/010      28 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Alunbrig 180 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brigatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda Pharma A/S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
brigatinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Alunbrig on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Alunbrig-valmistetta
3. Miten Alunbrig-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alunbrig-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Alunbrig on ja mihin sitä käytetään**

Alunbrig-valmisteen vaikuttava aine, brigatinibi, kuuluu kinaasin estäjiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään. Alunbrig-valmistetta käytetään aikuisilla edenneen, ei-pienisoluiseksi keuhkosityövän hoitoon. Sitä annetaan potilaille, joiden syöpään liittyy poikkeavuus anaplastiseksi lymfoomakinaasiksi (ALK) kutsutussa geenissä.

### **Miten Alunbrig vaikuttaa**

Normaalista poikkeava geeni tuottaa erästä kinaasiproteiinia, joka edistää syöpäsolujen kasvua. Alunbrig estää tämän tietyn proteiinin toimintaa ja hidastaa siten syövän kasvua ja leviämistä.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Alunbrig-valmistetta**

#### **Älä ota Alunbrig-valmistetta**

- jos olet **allerginen** brigatinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Alunbrig-valmistetta, jos sinulla on seuraavia vaivoja tai jos jokin niistä kehittyi hoidon aikana:

- **keuhkosairaus tai hengitysvaikeudet**  
Keuhkosairaudet, joskus vakavat, ovat yleisimpiä ensimmäisten 7 hoitopäivän aikana. Oireet voivat muistuttaa keuhkosityövän oireita. Kerro lääkärille, jos sinulla on uusia tai pahenevia oireita, mukaan lukien hengitysvaikeutta, hengenahdistusta, rintakipua, yskää tai kuumetta.
- **kohonnut verenpaine**
- **hidas sydämen syke (bradykardia)**
- **näköhäiriöt**  
Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana mitä tahansa näköhäiriöitä, kuten valonvälähdyksen näkemistä, näön hämärtymistä tai valon aiheuttamaa silmäkipua.
- **lihasvaivat**  
Ilmoita mahdollisesta selittämättömästä lihaskivusta tai lihasten arkuudesta tai heikkoudesta lääkärille.
- **haimavaivat**
- **maksavaivat**
- **korkeat verensokeriarvot**

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on munuaisvaivoja tai saat dialyysihoitoa.

Näissä tapauksissa lääkärin on ehkä muutettava, keskeytettävä tilapäisesti tai lopetettava Alunbrig-hoito kokonaan. Ks. myös kohdan 4 alku.

## Lapset ja nuoret

Alunbrig-hoitoa ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla. Alunbrig-hoitoa ei suositella alle 18-vuotiaille.

## Muut lääkevalmisteet ja Alunbrig

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Alunbrig voi muuttaa seuraavien lääkkeiden vaikutusta tai ne voivat muuttaa Alunbrig-valmisteen vaikutusta:

- **ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli:** sienilääkkeitä
- **indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri:** HIV-lääkkeitä
- **klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini:** bakteerilääkkeitä
- **mibefradiili:** rytmihäiriöiden ja korkean verenpaineen hoitoon käytetty lääke
- **nefatsodoni:** masennuslääke
- **mäkikuisma:** masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **karbamatsepiini:** epilepsian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja tiettyjen kiputilojen hoitoon käytettävä lääke
- **fenobarbitaali, fenytoiini:** epilepsialääkkeitä
- **rifabutiini, rifampisiini:** lääkkeitä tuberkuloosin ja tiettyjen muiden infektioiden hoitoon
- **digoksiini:** sydänlääke
- **dabigatraani:** verenohennuslääke
- **kolkisiini:** kihtilääke
- **pravastatiini, rosuvastatiini:** kolesterolilääkkeitä
- **metotreksaatti:** vaikean niveltulehduksen, syövän ja ihopsoriasiksen hoitoon käytettävä lääke
- **sulfasalatsiini:** vaikean suolistotulehduksen ja nivelreuman hoitoon käytettävä lääke
- **efavirentsi, etraviriini:** HIV-lääkkeitä
- **modafiniili:** narkolepsialääke



- **bosentaani:** keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke
- **nafsilliini:** bakteerilääke
- **alfentaniili, fentanyl:** kipulääkkeitä
- **kinidiini:** rytmihäiriölääke
- **siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi:** immuunijärjestelmän toimintaa lamaavia lääkkeitä

### **Alunbrig ruuan ja juoman kanssa**

Vältä greippiä sisältäviä tuotteita hoidon aikana, sillä ne voivat muuttaa brigatinibin määrää elimistössä.

### **Raskaus**

Alunbrig-valmistetta **ei suositella** raskauden aikana, ellei hyöty ylitä vauvaan kohdistuvaa riskiä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa Alunbrig-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä.

Alunbrig-hoitoa saavien naisten, jotka voivat saada lapsia, on vältettävä raskaaksi tulemistä. Tehokasta ei-hormonaalista ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vielä 4 kk ajan Alunbrig-hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

### **Imetys**

**Älä imetä** Alunbrig-hoidon aikana. Ei tiedetä, erittyykö brigatinibi rintamaitoon ja voiko siitä olla haittaa lapselle.

### **Hedelmällisyys**

Alunbrig-hoitoa saavien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vielä 3 kk:n ajan sen päättymisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Alunbrig voi aiheuttaa näköhäiriöitä, huimausta tai väsymystä. Jos näitä oireita esiintyy, älä aja äläkä käytä koneita hoidon aikana.

### **Alunbrig sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Alunbrig-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suosittelun annos on**

Yksi 90 mg tabletti kerran vuorokaudessa ensimmäisten 7 hoitopäivän ajan ja tämän jälkeen yksi 180 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Älä muuta annosta keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Lääkäri voi muuttaa annosta tarpeen mukaan. Tällöin voi olla tarpeen käyttää 30 mg tablettivahvuutta, jotta uusi suositeltu annos saavutetaan.

## Hoidon aloituspakkaus

Alunbrig-hoidon alussa lääkäri saattaa määrätä sinulle hoidon aloituspakkauksen.

### Antotapa

- Ota Alunbrig kerran vuorokaudessa, samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletit kokonaisena ja juo niiden kanssa lasillinen vettä. Tabletteja ei saa murskata eikä liuotata.
- Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Jos oksennat Alunbrig-tabletin ottamisen jälkeen, älä ota enempää tabletteja ennen kuin on seuraavan annoksen aika.

Purkissa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

### Jos otat enemmän Alunbrig-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin on suositeltu, kerro asiasta heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### Jos unohdat ottaa Alunbrig-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

### Jos lopetat Alunbrig-valmisteen oton

Älä lopeta Alunbrig-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- **kohonnut verenpaine**  
Kerro lääkärillesi, jos sinulla on päänsärkyä, huimausta, näön hämärtymistä, rintakipua tai hengenahdistusta.
- **näköhäiriöt**  
Kerro lääkärillesi, jos koet minkäänlaisia näköhäiriöitä, kuten esim. valonvälähdyksen näkemistä, näön hämärtymistä tai valon aiheuttamaa silmäkipua. Lääkäri voi lopettaa Alunbrig-hoidon ja ohjata sinut silmälääkärille.
- **veren kreatiinifosfokinaasin määrän kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)** – voi viitata lihasvaurioon, esim. sydänlihaksen vaurioon. Kerro lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai heikkoutta.
- **veren amylaasi- tai lipaasiarvojen kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)** – voi viitata haimatulehdukseen.  
Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ylävatsakipua, mukaan lukien vatsakipu, joka pahenee syödessä ja voi levitä selkään, tai painon laskua tai pahoinvointia.

- **veren maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)** – voi viitata maksasoluvaurioon. Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on kipua vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai virtsan tummuutta.
- **verensokeriarvojen kohoaminen**  
Kerro lääkäriillesi, jos olet tavallista janoisempi tai joudut virtsaamaan tavallista useammin, jos olet nälkäisempi kuin tavallisesti tai jos sinulla on pahoinvointia, heikotusta, väsymystä tai sekavuutta.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- **keuhkotulehdus**  
Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on uusia tai pahenevia keuhko- tai hengitysoireita, kuten rintakipua, yskää ja kuumetta etenkin ensimmäisenä Alunbrig-hoitoviikkona, sillä nämä voivat olla vakavien keuhkosairauksien merkkejä.
- **sydämen sykkeen hidastuminen**  
Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on rintakipua tai epä mukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutoksia, huimausta tai pyörrytystä tai jos pyörryt.  
Ks. myös kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”.

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkotulehdus (keuhkokuume)
- flunssankaltaiset oireet (ylähengitystieinfektio)
- veren punasolujen vähyys (anemia)
- veren valkosolujen (neutrofiilien ja lymfosyyttien) määrän pieneneminen (laboratoriokokeiden perusteella)
- veren hyytymisajan piteneminen, todetaan määrittämällä ns. aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (laboratoriokokeiden perusteella)
- verihiutalearvojen lasku (laboratoriokokeiden perusteella), joka voi altistaa verenvuodoille ja mustelmille
- veren insuliiniarvojen kohoaminen
- veren fosforiarvojen pieneneminen
- ruokahalun heikkeneminen
- veren kaliumarvojen pieneneminen
- veren magnesiumarvojen pieneneminen
- veren natriumarvojen pieneneminen
- veren kalsiumarvojen kohoaminen
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- oireet kuten käsien ja jalkojen puutuminen, kihelmöinti, pistely, heikkous tai kipu (perifeerinen neuropatia)
- huimaus
- yskä
- hengenahdistus
- pahoinvointi
- ripuli
- oksentelu
- ummetus
- vatsakipu
- suun kuivuus
- suun ja huulten tulehdus (stomatiitti)
- veren alkalisen fosfataasin (AFOS) määrän kohoaminen – voi viitata elinten vajaatoimintaan tai vaurioon
- ihottuma

- ihon kutina
- lihas- tai nivelkipu
- tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu
- veren kreatiniiniarvojen kohoaminen – voi viitata munuaisten vajaatoimintaan
- väsymys
- kudosturvotus, joka johtuu liiasta nesteen kertymisestä
- kuume

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- muistin heikkeneminen
- makuaistin muutokset
- nopea sydämen syke (takykardia)
- poikkeavuudet sydämen sähköisessä toiminnassa (pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä)
- sydämentykytys
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- veren laktaattidehydrogenaasiarvojen kohoaminen – voi viitata kudosten hajoamiseen
- kohonnut veren bilirubiinipitoisuus
- ihon kuivuus
- herkkyys auringonvalolle
- kipu raajoissa
- lihasten ja nivelten jäykkyys
- kipu
- rintakipu ja epämukava tunne
- painon lasku

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- haimatulehdus, joka voi aiheuttaa vaikeaa ja pitkittynyttä vatsakipua ja mahdollisesti pahoinvointia ja oksentelua

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Alunbrig-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä tai läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Alunbrig sisältää

- Vaikuttava aine on brigatinibi.  
Yksi 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.  
Yksi 90 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.  
Yksi 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydrofobinen kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, talkki, makrogoli, polyvinyylialkoholi ja titaanidioksidi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Alunbrig-tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita (90 mg ja 180 mg) tai pyöreitä (30 mg). Ne ovat ylä- ja alapuolelta kuperia.

Alunbrig 30 mg:

- Yksi 30 mg tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.
- Kalvopäällysteiset tabletit ovat halkaisijaltaan noin 7 mm, ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”U3” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Alunbrig 90 mg:

- Yksi 90 mg tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.
- Kalvopäällysteiset tabletit ovat pituudeltaan noin 15 mm, ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”U7” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Alunbrig 180 mg:

- Yksi 180 mg tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.
- Kalvopäällysteiset tabletit ovat pituudeltaan noin 19 mm, ja niiden toisella puolella on kaiverrus ”U13” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Alunbrig on saatavana muovikalvoliuskoissa (läpipainopakkauksissa), jotka on pakattu pahvikoteloon. Ne sisältävät:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 90 mg: 7 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 180 mg: 28 kalvopäällysteistä tablettia

Alunbrig on saatavana muovipurkeissa, joissa on lapsiturvallinen kierresuljin. Yksi purkki sisältää yhden säiliön, jossa on kuivausainetta. Purkki on pakattu pahvikoteloon, pakkauskoost ovat:

- Alunbrig 30 mg: 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 90 mg: 7 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 180 mg: 30 kalvopäällysteistä tablettia

Alunbrig on saatavana hoidon aloituspakkauksena. Yksi pakkaus koostuu ulkopakkauksesta ja kahdesta sisäpakkauksesta, jotka sisältävät:

- Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
1 muovikalvoliuska (läpipainopakkaus) sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia
- Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
3 muovikalvoliuskaa (läpipainopakkausta) sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia

Säilytä kuivausainesäiliö purkissa.

Kaikkia pakkauskoostoa ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

## **Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto: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](mailto: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](mailto:medinfo@takeda.de)

### **Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infor norge@takeda.com](mailto:infor norge@takeda.com)

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Τηλ: +30 210 6387800

[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)**España**

Takeda Farmacéutica España S.A

Tel: +34 917 14 99 00

[spain@takeda.com](mailto: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](mailto:vistor@vistor.is)**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**

A. POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

[info@potamitismedicare.com](mailto:info@potamitismedicare.com)**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

**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](mailto:infoposti@takeda.com)**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0)1628 537 900

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.