

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg brigatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 56 mg laktozės monohidrato.

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 168 mg laktozės monohidrato.

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 336 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
Apvali, balta arba beveik balta, maždaug 7 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „U3“, o kita pusė lygi.

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
Ovali, balta arba beveik balta, maždaug 15 mm ilgio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „U7“, o kita pusė lygi.

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
Ovali, balta arba beveik balta, maždaug 19 mm ilgio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „U13“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alunbrig kaip monoterapija skirtas gydyti teigiamu anaplazinės limfomos kinazės (ALK) atžvilgiu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius suaugusius pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti krizotinibu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Alunbrig turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Prieš pradėdant gydymą Alunbrig turi būti žinoma, kad NSLPV yra teigiamas ALK atžvilgiu. Atrenkant ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergančius pacientus, būtina naudoti patvirtintą ALK tyrimą (žr. 5.1 skyrių). ALK atžvilgiu teigiamų NSLPV mėginių vertinimą turi atlikti laboratorijos, kurių kompetencija naudoti specifinę technologiją yra įrodyta.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Alunbrig dozė yra 90 mg vieną kartą per parą pirmas 7 paras, po to 180 mg vieną kartą per parą.

Jei Alunbrig vartojimas pertraukiamas 14 parų ar ilgesniam laikotarpiui dėl kitokių priežasčių nei nepageidaujamos reakcijos, gydymą reikia atnaujinti skiriant 90 mg vieną kartą per parą dozėmis 7 paras prieš padidinant iki anksčiau toleruotos dozės.

Jei dozė praleidžiama arba po jos suvartojimo pasireiškia vėmimas, papildomos dozės vartoti nereikia ir kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku.

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol matoma klinikinė nauda.

Dozės keitimas

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą gali prireikti pertraukti gydymą ir (arba) mažinti dozę.

Alunbrig dozės keitimo pakopos yra apibendrintos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamos Alunbrig dozės mažinimo pakopos

Dozė	Dozės mažinimo pakopos		
	Pirma	Antra	Trečia
90 mg vieną kartą per parą (pirmas 7 paras)	sumažinti iki 60 mg vieną kartą per parą	nutraukti visam laikui	netaikytina
180 mg vieną kartą per parą	sumažinti iki 120 mg vieną kartą per parą	sumažinti iki 90 mg vieną kartą per parą	sumažinti iki 60 mg vieną kartą per parą

Alunbrig vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas, jeigu pacientas negali toleruoti 60 mg vieną kartą per parą dozės.

Alunbrig dozės keitimo dėl nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos apibendrintos 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas Alunbrig dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	1 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Jei reakcija pasireiškia per pirmas 7 gydymo dienas, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant tokią pačią dozę ir nedidinti iki 180 mg vieną kartą per parą. • Jei IPL / pneumonitas pasireiškia po pirmų 7 gydymo parų, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant tokią pačią dozę. • Jei IPL / pneumonitas pasikartoja, Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.
	2 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Jei IPL / pneumonitas pasireiškia per pirmas 7 gydymo paras, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę (kaip aprašyta 1 lentelėje) ir nedidinti iki 180 mg vieną kartą per parą. • Jei IPL / pneumonitas pasireiškia po pirmų 7 gydymo parų, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens. • Alunbrig vartojimą atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę (kaip aprašyta 1 lentelėje). • Jei IPL / pneumonitas pasikartoja, Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.
	3 arba 4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.
Hipertenzija	3 laipsnio hipertenzija (SKS \geq 160 mmHg arba DKS \geq 100 mmHg, reikalinga medicininė pagalba, daugiau nei vienas antihipertenzinis vaistinis preparatas arba intensyvesnis gydymas, nei paskirta anksčiau)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki hipertenzija sumažės iki \leq 1 laipsnio (SKS $<$ 140 mmHg ir DKS $<$ 90 mmHg), tada atnaujinti skiriant tokią pačią dozę. • Jei 3 laipsnio hipertenzija pasikartoja, Alunbrig vartojimą pertraukti iki hipertenzija sumažės iki \leq 1 laipsnio, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele arba nutraukti visam laikui.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
	4 laipsnio hipertenzija (gyvybei pavojingos pasekmės, būtina skubi medicininė pagalba)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki hipertenzija sumažės iki ≤ 1 laipsnio (SKS < 140 mmHg ir DKS < 90 mmHg), tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele arba nutraukti visam laikui. • Jei 4 laipsnio hipertenzija pasikartoja, Alunbrig vartojimą turi būti nutrauktas visam laikui.
Bradikardija (ŠSD – mažiau kaip 60 tpm)	Simptominė bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje bus ne mažesnis kaip 60 tpm. • Jei nustatomas tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas, sukeliantis bradikardiją ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, Alunbrig vartojimą skiriant tą pačią dozę atnaujinti tik tada, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba kai širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje bus ne mažesnis kaip 60 tpm. • Jei nenustatomas tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas, galintis sukelti bradikardiją, arba jei nenutraukiamas įtakos turinčių tuo pačiu metu vartojamų vaistinių preparatų vartojimas ar nekoreguojama jų dozė, Alunbrig vartojimą atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba kai širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje bus ne mažesnis kaip 60 tpm.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
	Bradikardija su gyvybei pavojingomis pasekmėmis, reikalinga skubi medicininė pagalba	<ul style="list-style-type: none"> • Jei nustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas ir jo vartojimas nutraukiamas arba koreguojama dozė, Alunbrig vartojimą atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele, kai būklė pagerės iki asimptominės bradikardijos arba kai širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje bus ne mažesnis kaip 60 tpm, dažnai stebint pagal klinikinę indikaciją. • Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui, jei nenustatomas įtakos turintis tuo pačiu metu vartojamas vaistinis preparatas. • Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui, būklei pasikartojus.
KFK aktyvumo padidėjimas	3 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimas ($> 5,0 \times \text{VNR}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 2,5 \times \text{VNR}$) arba iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant tokią pačią dozę. • Jei 3 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimas pasikartoja, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 2,5 \times \text{VNR}$) arba iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.
	4 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimas ($> 10,0 \times \text{VNR}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 2,5 \times \text{VNR}$) arba iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.
Lipazės arba amilazės aktyvumo padidėjimas	3 laipsnio lipazės arba amilazės aktyvumo padidėjimas ($> 2,0 \times \text{VNR}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 1,5 \times \text{VNR}$) arba iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant tokią pačią dozę. • Jei 3 laipsnio lipazės arba amilazės aktyvumo padidėjimas pasikartoja, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 1,5 \times \text{VNR}$) arba iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.
	4 laipsnio lipazės arba amilazės aktyvumo padidėjimas ($> 5,0 \times \text{VNR}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio ($\leq 1,5 \times \text{VNR}$), tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Dozės keitimas
Hepatotoksiškumas	≥ 3 laipsnio alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (> 5,0 × VNR) su ≤ 2 × VNR bilirubino kiekiu	Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens arba iki ≤ 3 × VNR, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.
	2 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas (> 3 × VNR) su > 2 × VNR bendru bilirubino kiekio padidėjimu be cholestazės ar hemolizės	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.
Hiperglikemija	3 laipsnio (daugiau kaip 250 mg/dl arba 13,9 mmol/l) arba sunkesnė	<ul style="list-style-type: none"> Jei tinkamos hiperglikemijos kontrolės negalima pasiekti taikant optimalią medicininę priežiūrą, Alunbrig vartojimą reikia pertraukti, kol bus pasiekta tinkama hiperglikemijos kontrolė. Būklei pagerėjus, Alunbrig vartojimas gali būti atnaujintas skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele arba visam laikui nutrauktas.
Regos sutrikimai	2 arba 3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele.
	4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant tą pačią dozę. Jei 3 laipsnio reiškinys pasikartoja, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele arba nutraukti visam laikui.
	4 laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele. Jei 4 laipsnio reiškinys pasikartoja, Alunbrig vartojimą pertraukti iki kol būklė pagerės iki pradinio lygmens, tada atnaujinti skiriant viena pakopa mažesnę dozę vadovaujantis 1 lentele arba nutraukti visam laikui.

tpm = tvinksnų per minutę; KFK = kreatinfosfokinazė; DKS = diastolinis kraujo spaudimas; ŠSD = širdies susitraukimų dažnis; SKS = sistolinis kraujo spaudimas; VNR = viršutinė normos riba.

* Suklasifikuota pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendros terminologijos

kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); 4.0 versiją (NCI CTCAE v4).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Nedideli duomenys apie Alunbrig saugumą ir veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams rodo, kad senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 skyrių). Nėra duomenų apie vyresnius kaip 85 metų pacientus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė) ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasė), Alunbrig dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė) rekomenduojama skirti sumažintą pradinę 60 mg dozę vieną kartą per parą pirmas 7 dienas, po to 120 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≥ 30 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min.), rekomenduojama skirti sumažintą pradinę 60 mg dozę vieną kartą per parą pirmas 7 dienas, po to 90 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nauji arba neblogėja esami kvėpavimo sistemos sutrikimai, kurie gali reikšti IPL / pneumonitą (pvz., dusulys, kosulys ir kt.), ypač per pirmąją savaitę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Alunbrig saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neiširtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Alunbrig skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti sveikas ir užsigerti vandeniu. Alunbrig galima vartoti valgio metu ar kitu laiku.

Greipfrutai arba greipfrutų sultys gali didinti brigatinibo koncentraciją plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Alunbrig gydytiems pacientams gali pasireikšti sunkios, gyvybei pavojingos ir mirtinos plaučių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant IPL / pneumonito požymių turinčias (žr. 4.8 skyrių).

Dauguma su plaučiais susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo pastebėta per pirmąsias 7 gydymo dienas. 1 ir 2 laipsnio plaučių nepageidaujamos reakcijos išnyko nutraukus gydymą arba pakeitus dozę. Didesnis amžius ir trumpesnis intervalas (mažesnis nei 7 dienos) tarp paskutinės krizotininio dozės ir pirmosios Alunbrig dozės buvo nepriklausomai susijusios su padidėjusiu šių plaučių nepageidaujamų reakcijų dažniu. Šie veiksniai turi būti įvertinti prieš pradėdant gydymą Alunbrig. Pacientai, kuriems anksčiau buvo IPL ar vaistinių preparatų sukeltas pneumonitas, nebuvo įtraukti į pagrindinį tyrimą.

Kai kuriems pacientams pneumonitas pasireiškė vėlesnėse gydymo Alunbrig stadijose.

Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia nauji arba neblogėja esami kvėpavimo sistemos sutrikimai (pvz., dusulys, kosulys ir kt.), ypač per pirmąją savaitę. Visus pacientus, kuriems pablogėja kvėpavimo sutrikimai, būtina nedelsiant iširti dėl pneumonito. Jei įtariamas pneumonitas, Alunbrig vartojimas turi būti pertrauktas ir pacientas turi būti įvertintas dėl kitų simptomus sukėlusių priežasčių (pvz., plaučių embolijos, naviko progresavimo ir infekcinės pneumonijos). Dozę reikia atitinkamai keisti (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Alunbrig gydytiems pacientams pasireiškė hipertenzija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo Alunbrig metu reikia reguliariai tikrinti kraujospūdį. Hipertenzija turi būti gydoma pagal standartines gaires, kad būtų galima kontroliuoti kraujospūdį. Pacientams dažniau reikia tikrinti širdies susitraukimų dažnį, jei negalima išvengti vartojimo kartu su vaistiniu preparatu, kuris sukelia bradikardiją. Sunkios hipertenzijos atveju (≥ 3 laipsnio) Alunbrig negalima vartoti tol, kol būklė nepagerėja iki 1 laipsnio hipertenzijos arba iki pradinio lygmens. Dozę reikia atitinkamai keisti (žr. 4.2 skyrių).

Bradikardija

Alunbrig gydytiems pacientams pasireiškė bradikardija (žr. 4.8 skyrių). Alunbrig kartu su kitais vaistais, kurie sukelia bradikardiją, reikia vartoti atsargiai. Reikia reguliariai tikrinti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį.

Jei pasireiškia simptominė bradikardija, gydymą Alunbrig reikia pertraukti ir įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie sukelia bradikardiją. Atsigavus, dozę reikia atitinkamai pakeisti (žr. 4.2 skyrių). Gyvybei pavojingos bradikardijos atveju, kai nenustatoma tuo pačiu metu vartojamo vaistinio preparato įtaka arba pasikartojimo atveju, gydymą Alunbrig reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Regos sutrikimai

Alunbrig gydytiems pacientams pasireiškė regos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti, kad reikia pranešti apie bet kokius regos sutrikimų simptomus. Dėl naujų ar pablogėjusių regos sutrikimų simptomų turi būti apgalvotas oftalmologinis įvertinimas ir dozės sumažinimas (žr. 4.2 skyrių).

Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

Alunbrig gydytiems pacientams padidėjo KFK aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti, kad reikia pranešti apie bet kokį nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą. Gydymo Alunbrig metu reikia reguliariai tikrinti KFK aktyvumą. Remiantis KFK aktyvumo padidėjimo sunkumu, gydymą Alunbrig reikia pertraukti ir atitinkamai mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kasos fermentų aktyvumo padidėjimas

Alunbrig gydytiems pacientams padidėjo amilazės ir lipazės aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Gydant Alunbrig, reikia reguliariai tikrinti lipazės ir amilazės aktyvumą. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos sunkumu, gydymą Alunbrig reikia pertraukti ir atitinkamai mažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Hepatotoksiškumas

Alunbrig gydytiems pacientams padidėjo kepenų fermentų (aspartataminotransferazės, alaninaminotransferazės) aktyvumas ir bilirubino kiekis (žr. 4.8 skyrių). Kepenų funkcija, įskaitant AST, ALT ir bendrą bilirubiną, turi būti įvertintas prieš pradedant gydymą Alunbrig ir po to kas 2 savaites per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Po to monitoringas turi būti atliekamas periodiškai. Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimų nuo normos sunkumu gydymas turi būti pertrauktas ir atitinkamai pakeista dozė (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Alunbrig gydytiems pacientams kraujo serume padidėjo gliukozės kiekis. Gliukozės kiekis kraujo serume turi būti įvertintas prieš pradedant gydymą Alunbrig ir po to periodiškai tikrinamas. Pagal poreikį reikia pradėti arba optimizuoti gydymą antihiperglikemiais vaistiniais preparatais. Jei

tinkamos hiperglikemijos kontrolės negalima pasiekti taikant optimalią medicininę priežiūrą, Alunbrig vartojimą reikia pertraukti, kol bus pasiekta tinkama hiperglikemijos kontrolė; atsigavus gali prireikti apsvarstyti dozės sumažinimą, kaip aprašyta 1 lentelėje, arba Alunbrig vartojimas gali būti visam laikui nutrauktas.

Vaistinių preparatų sąveika

Reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais. Jei negalima išvengti stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimo, Alunbrig dozę reikia sumažinti nuo 180 mg iki 90 mg arba nuo 90 mg iki 60 mg. Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, Alunbrig vartojimas turi būti atnaujintas tokia doze, kuri buvo toleruojama prieš pradėdant vartoti stiprų CYP3A inhibitorių.

Reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su stipriais ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingumas

Gydymo Alunbrig metu ir mažiausiai 4 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingas nehormoninės kontracepcijos priemones. Vyrams, turintiems vaisingo amžiaus partneres, gydymo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės Alunbrig dozės suvartojimo, reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Alunbrig sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Medžiagos, kurios gali didinti brigatinibo koncentracijas plazmoje

CYP3A inhibitoriai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad brigatinibas yra CYP3A4 / 5 substratas. Sveikiems asmenims, skiriant kartotines 200 mg stipraus CYP3A inhibitorius itrakonazolo dozes du kartus per parą kartu su viena 90 mg brigatinibo doze, brigatinibo C_{max} padidėjo 21 %, AUC_{0-INF} – 101 % (2 kartus) ir AUC_{0-120} – 82 % (< 2 kartus), palyginti su suvartota vien tik 90 mg brigatinibo doze. Reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, įskaitant, bet neapsiribojant tam tikrais antivirusiniais vaistiniais preparatais (pvz., indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru), makrolidų grupės antibiotikais (pvz., klaritromicinu, telitromicinu, troleandomicinu), antigrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, vorikonazolu), mibefradiliu ir nefazodonu. Jei vartojimo kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais išvengti negalima, Alunbrig dozė turi būti sumažinta maždaug 50 % (t. y. nuo 180 mg iki 90 mg, arba nuo 90 mg iki 60 mg). Nutraukus stipraus CYP3A inhibitoriaus vartojimą, Alunbrig vartojimas turi būti atnaujintas tokia doze, kuri buvo toleruojama prieš pradėdant vartoti stiprų CYP3A inhibitorių.

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai (pvz., diltiazemas ir verapamilis) gali padidinti brigatinibo AUC maždaug 40 %, remiantis modeliavimo pagal fiziologiniu požiūriu pagrįstą farmakokinetikos modelį duomenimis. Alunbrig vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais dozės koreguoti nereikia. Pacientus reikia atidžiai stebėti, kai Alunbrig skiriamas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais.

Greipfrutai arba greipfrutų sultys taip pat gali padidinti brigatinibo koncentracijas plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.2 skyrių).

CYP2C8 inhibitoriai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad brigatinibas yra CYP2C8 substratas. Sveikiems asmenims, skiriant kartotines 600 mg stipraus CYP2C8 inhibitorius gemfibrozilio dozes du kartus per parą kartu su viena 90 mg brigatinibo doze, brigatinibo C_{max} sumažėjo 41 %, AUC_{0-INF} – 12 % ir AUC_{0-120} – 15 %, palyginti su suvartota vien tik 90 mg brigatinibo doze. Gemfibrozilio poveikis brigatinibo

farmakokinetikai nėra kliniškai reikšmingas ir pagrindinis sumažėjusios brigatinibo ekspozicijos mechanizmas nežinomas. Vartojant kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais jo dozės koreguoti nereikia.

P-gp ir KVAB inhibitoriai

Brigatinibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas *in vitro*. Atsižvelgiant į tai, kad brigatinibas pasižymi dideliu tirpumu ir dideliu skvarbumu, nesitikima, kad P-gp ir KVAB slopinimas sukeltų kliniškai reikšmingą sisteminės brigatinibo ekspozicijos pasikeitimą. Alunbrig vartojant kartu su P-gp ir KVAB inhibitoriais jo dozės koreguoti nereikia.

Medžiagos, kurios gali sumažinti brigatinibo koncentracijas plazmoje

CYP3A induktoriai

Sveikiems asmenims, kartu su vienkartinė 180 mg brigatinibo doze skyrus kartotines 600 mg per parą stipraus CYP3A induktoriaus rifampicino dozes, brigatinibo C_{max} sumažėjo 60 %, AUC_{0-INF} – 80 % (5 kartus) ir AUC_{0-120} – 80 % (5 kartus), palyginti su suvartota vien tik 180 mg brigatinibo doze. Reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais, įskaitant, bet neapsiribojant rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, rifabutinu, fenobarbitaliu ir jonažole.

Vidutinio stiprumo CYP3A induktoriai gali maždaug 50 % sumažinti brigatinibo AUC, remiantis modeliavimo pagal fiziologiniu požiūriu pagrįstą farmakokinetikos modelį duomenimis. Reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, įskaitant, bet neapsiribojant efavirenzu, modafiniliu, bozentanu, etravirinu ir nafilinu.

Medžiagos, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti brigatinibas

CYP3A substratai

Hepatocitų tyrimai *in vitro* parodė, kad brigatinibas yra CYP3A4 induktorius. Klinikinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimai su CYP3A jautriais substratais nebuvo atlikti. Brigatinibas gali sumažinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentracijas plazmoje. Todėl reikia vengti Alunbrig vartoti kartu su siaurio terapinio indekso CYP3A substratais (pvz., alfentaniliu, fentaniliu, chinidinu, ciklosporinu, sirolimuzu, takrolimuzu), nes gali būti sumažintas jų veiksmingumas.

Alunbrig taip pat gali indukuoti kitus fermentus ir nešiklius (pvz., CYP2C, P-gp) per tuos pačius mechanizmus, kurie yra atsakingi už CYP3A indukciją (pvz., pregnano X receptoriaus aktyvavimas).

Nešiklių substratai

Brigatinibo vartojant kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu, dabigatranu, kolchicinu, pravastatinu), KVAB substratais (pvz., metotreksatu, rozuvastatinu, sulfasalazinu), organinio katijonų nešiklio 1 (OKT1), dauginių vaistinių ir toksinių medžiagų išnešimo baltymo 1 (angl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1) ir 2K (MATE2K) substratais gali padidėti jų koncentracijos plazmoje. Pacientus reikia atidžiai stebėti, kai Alunbrig yra skiriamas kartu su šių siauro terapinio indekso nešiklių substratais (pvz., digoksinu, dabigatranu, metotreksatu).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti nepastoti gydymo Alunbrig metu, o vyrams, gydomiems Alunbrig, reikia patarti nepradėti vaiko gydymo metu. Galinčioms pastoti moterims gydymo Alunbrig metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo reikia patarti naudoti veiksmingas nehormoninės kontracepcijos priemones. Vyrams, turintiems pastoti galinčias moteris partneres, reikia patarti gydymo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės Alunbrig dozės suvartojimo taikyti veiksmingą kontracepciją.

Nėštumas

Skiriant nėščiai moteriai Alunbrig gali pakenkti vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų apie Alunbrig vartojimą nėštumo metu nėra. Alunbrig nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti. Jei Alunbrig vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja, vartodama šį vaistinį preparatą, pacientė turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nėra žinoma, ar Alunbrig išsiskiria į juo gydytų moterų pieną. Turimi duomenys neleidžia atmesti išsiskyrimo į moterų pieną tikimybės. Gydyimo Alunbrig metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie Alunbrig poveikį žmonių vaisingumui. Remiantis kartotinių dozių toksiškumo tyrimais su gyvūnų patiniais, Alunbrig gali sumažinti patinų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų klinikinė reikšmė žmonių vaisingumui nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Alunbrig gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai, nes Alunbrig vartojantiems pacientams gali pasireikšti regėjimo sutrikimai, galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos dviejų klinikinių tyrimų metu: Tyrimas 201 (ALTA): atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo Alunbrig gydomi pacientai (N = 219), sergantys ALK+ NSLPV ir kurių liga anksčiau progresavo vartojant krizotinibą. Pacientai atsitiktiniu būdu 1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes, kuriose Alunbrig vartojo arba nuolatinėmis 90 mg dozėmis vieną kartą per parą (90 mg režimu), arba 180 mg doze vieną kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze vieną kartą per parą (180 mg režimu).

Tyrimas 101: atviras, daugiacentris, 1 / 2 fazės dozės eskalavimo / didinimo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, turintys pažengusių piktybinių navikų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 25\%$), pasireiškusios pacientams, gydytiems Alunbrig taikant rekomenduojamą dozavimo režimą, buvo padidėjęs AST aktyvumas, hiperglikemija, hiperinsulinemija, anemija, padidėjęs KFK aktyvumas, pykinimas, padidėjęs lipazės aktyvumas, sumažėjęs limfocitų skaičius, padidėjęs ALT aktyvumas, viduriavimas, padidėjęs amilazės aktyvumas, nuovargis, kosulys, galvos skausmas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, hipofosfatemija, pailgėjęs dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL), išbėrimas, vėmimas, dusulys, hipertenzija, sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius, mialgija ir periferinė neuropatija.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$), pasireiškusios pacientams, gydytiems Alunbrig taikant rekomenduojamą dozavimo režimą, išskyrus atvejus, susijusius su naviko progresavimu, buvo pneumonitas, pneumonija ir dusulys.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

ALTA ir 101 tyrimų metu, vartojant rekomenduojamą dozavimo režimą, pastebėtos nepageidaujamos reakcijos pateiktos 3 lentelėje ir yra išvardytos pagal organų sistemų klases, pageidaujama terminą ir dažnį. Dažnio kategorijos yra: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas dažnio tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Alunbrig gydytiems pacientams tyrimų ALTA ir 101 metu (pagal Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijus, 4.0 versija)

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos[†] (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos (3–4 laipsnio)
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Pneumonija ^a Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	
	Dažnas		Pneumonija ^a
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anaemija Limfocitų skaičiaus sumažėjimas Pailgėjęs DATL Sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius Sumažėjęs neutrofilų skaičius Sumažėjęs trombocitų skaičius	Sumažėjęs limfocitų skaičius
	Dažnas		Pailgėjęs DATL Anemija Sumažėjęs neutrofilų skaičius
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hiperglikemija Hiperinsulinemija ^b Hipofosfatemija Sumažėjęs apetitas Hipokalemija Hipomagemija Hiponatremija Hiperkalcemija	
	Dažnas		Hipofosfatemija Hiperglikemija Hiponatremija Hipokalemija Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	Nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas ^c Periferinė neuropatija ^d Svaigulys	
	Dažnas	Atminties sutrikimas Dizgeuzija	Periferinė neuropatija ^d Galvos skausmas ^c
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Regėjimo sutrikimas ^e	
	Dažnas		Regėjimo sutrikimas ^e
Širdies sutrikimai	Dažnas	Tachikardija ^f Elektrokardiogramoje pailgėjęs QT intervalas Bradikardija ^g Palpitacija	
	Nedažnas		Elektrokardiogramoje pailgėjęs QT intervalas
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipertenzija	Hipertenzija

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos[†] (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos (3–4 laipsnio)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Kosulys Dusulys ^h	
	Dažnas	Pneumonitas ⁱ	Pneumonitas ⁱ Dusulys ^h
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs lipazės aktyvumas Pykinimas Viduriavimas ^j Padidėjęs amilazės aktyvumas Vėmimas Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas ^k Burnos sausumas Stomatitas ^l	Padidėjęs lipazės aktyvumas
	Dažnas	Dispepsija Meteorizmas	Padidėjęs amilazės aktyvumas Pilvo skausmas ^k
	Nedažnas	Pankreatitas	Pykinimas Dispepsija Pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs AST aktyvumas Padidėjęs ALT aktyvumas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas	
	Dažnas	Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje Hiperbilirubinemija	Padidėjęs AST aktyvumas Padidėjęs ALT aktyvumas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas Hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas ^m Niežulys	
	Dažnas	Sausa oda Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	Išbėrimas ^m Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija
	Nedažnas		Sausa oda
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje Mialgija ⁿ Artralgija Raumenų ir kaulų skausmas krūtinės srityje	Padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje
	Dažnas	Galūnių skausmas Skeleto raumenų sustingimas	Galūnių skausmas
	Nedažnas		Mialgija ⁿ
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs kreatitino kiekis kraujyje	

Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujamos reakcijos [†] (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos (3–4 laipsnio)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis ^o Edema ^p Karščiavimas	
	Dažnas	Skaumas Nekardialinis krūtinės skausmas Diskomfortas krūtinėje	Nuovargis ^o
	Nedažnas		Nekardialinis krūtinės skausmas Karščiavimas
Tyrimai	Dažnas	Sumažėjęs svoris	
	Nedažnas		Sumažėjęs svoris

^a Apima netipinę pneumoniją, pneumoniją, aspiracinę pneumoniją, pseudomonų sukeltą pneumoniją, apatinių kvėpavimo takų infekciją, virusinę apatinių kvėpavimo takų infekciją, plaučių infekciją

^b Laipsnis netaikomas

^c Apima galvos skausmą, galvos skausmą dėl sinusų, diskomforto jausmą galvoje, migreną, įtampos sukeltą galvos skausmą

^d Apima paresteziją, periferinę sensorinę neuropatiją, dizesteziją, hiperesteziją, hipoesteziją, neuralgiją, periferinę neuropatiją, neurotoksiškumą, periferinę motorinę neuropatiją, polineuropatiją

^e Apima pakitusį vizualinį erdvės suvokimą, astenopiją, kataraktą, įgytą spalvinį aklumą, diplopiją, glaukomą, padidėjusį akispūdį, geltonosios dėmės edemą, šviesos baimę, fotopsiją, tinklainės edemą, neryškų matymą, sumažėjusį regėjimo aštrumą, regos lauko defektą, regėjimo sutrikimus, stiklakūnio atšoką, stiklakūnio drumstis, trumpalaikį aklumą (lot. *amaurosis fugax*)

^f Apima sinusinę tachikardiją, tachikardiją

^g Apima bradikardiją, sinusinę bradikardiją

^h Apimą dusulį, dusulį fizinio krūvio metu

ⁱ Apima intersticinę plaučių ligą, pneumonitą

^j Apima viduriavimą, infekcinį viduriavimą

^k Apima diskomforto jausmą pilvo srityje, pilvo pūtimą, pilvo skausmą, skausmą apatinėje pilvo dalyje, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, epigastrinį diskomfortą

^l Apima aftinį stomatitą, stomatitą, aftinę opą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės pūslių susidarymą

^m Apima į aknę panašų dermatitą, eritemą, eksfoliacinį bėrimą, eriteminį bėrimą, bėrimą dėmėmis, makulopapulinį bėrimą, niežtintį išbėrimą, pustulinį bėrimą, dermatitą, alerginį dermatitą, generalizuotą eritemą, folikulinį išbėrimą, dilgėlinę

ⁿ Apima raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, raumenų spazmus, raumenų įtempimą, raumenų traukimą, raumenų ir skeleto diskomfortas

^o Apima asteniją, nuovargį

^p Apima akies vokų edemą, veido edemą, lokalizuotą edemą, periferinę edemą, periorbitalinę edemą, veido patinimą, generalizuotą edemą, periferinį patinimą

[†] NR, susiję su cheminių ir hematologinių rodiklių laboratoriniais pokyčiais, dažniai buvo nustatyti remiantis nenormalių laboratorinių pokyčių, lyginant su pradiniu lygiu, dažniu.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Plaučių nepageidaujamos reakcijos

Tyrimo ALTA metu 6,4 % pacientų gydymo pradžioje (9 dienų laikotarpiu, pasireiškimo mediana: 2 paros) pasireiškė bet kokio laipsnio plaučių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant IPL / pneumonitą, pneumoniją ir dusulį; 2,7 % pacientų buvo 3–4 laipsnio plaučių nepageidaujamos reakcijos ir 1 pacientui (0,5 %) buvo mirtina pneumonija. Pasireiškus 1–2 laipsnio plaučių nepageidaujamoms reakcijoms, gydymas Alunbrig buvo arba pertrauktas, o paskui atnaujintas, arba dozė buvo sumažinta. Dozės didinimo tyrime dalyvavusiems pacientams (N = 137) (tyrimas 101) taip pat pasireiškė ankstyvosios nepageidaujamos plaučių reakcijos (hipoksija, ūminis kvėpavimo distreso sindromas ir pneumonija), įskaitant tris mirtinus atvejus.

Be to, 2,3 % ALTA tyrime dalyvavusių pacientų vėliau gydymo metu pasireiškė pneumonitas, 2 pacientams buvo 3 laipsnio pneumonitas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Senyvi pacientai

ALTA tyrime ankstyvoji plaučių nepageidaujama reakcija pasireiškė 13,5 % ≥ 65 metų pacientų, palyginti su 4,2 % < 65 metų pacientų.

Hipertenzija

ALTA tyrime hipertenzija pasireiškė 28 % Alunbrig gydytų pacientų, vartojusių 180 mg dozę, o 10 % pasireiškė 3 laipsnio hipertenzija. Dėl hipertenzijos dozė sumažinta buvo 0,9 % pacientų, gydytų 180 mg dozės režimu. Visų pacientų vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas laikui bėgant padidėjo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Bradikardija

ALTA tyrime bradikardija pasireiškė 4,5 % Alunbrig gydytų pacientų, vartojusių 180 mg dozę.

Širdies dažnis, mažesnis nei 50 tvinksnų per minutę (t/pm), buvo nustatytas 8,2 % pacientų, vartojusių 180 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Regėjimo sutrikimai

ALTA tyrime regėjimo sutrikimai kaip nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 18 % Alunbrig gydytų pacientų, vartojusių 180 mg dozę. Trys iš jų (2,7 %) buvo 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, įskaitant geltonosios dėmės edemą ir kataraktą.

Dėl regėjimo sutrikimų dozė sumažinta dviem pacientams (1,8 %), vartojusiems 180 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Periferinė neuropatija

ALTA tyrime periferinė neuropatija kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė 27,3 % pacientų, gydytų 180 mg dozės režimu. Trisdešimt procentų pacientų visos periferinės neuropatijos nepageidaujamos reakcijos išnyko. Vidutinė periferinės neuropatijos nepageidaujamų reakcijų trukmė buvo 4,5 mėnesio, maksimali trukmė – 28,7 mėnesio.

Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

ALTA tyrime KFK aktyvumo padidėjimas nustatytas 50 % Alunbrig gydytų pacientų, vartojusių 180 mg dozę. 3 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimas pasireiškė 13,6 %. Vidutinis KFK aktyvumo padidėjimo pasireiškimo laikas buvo 27 paros.

Dėl KFK aktyvumo padidėjimo dozė sumažinta 6,4 % pacientų, vartojusių 180 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kasos fermentų aktyvumo o padidėjimas

ALTA tyrime amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 43 % ir 50 % Alunbrig gydytų pacientų, vartojusių 180 mg dozes. 3 ir 4 laipsnio amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 8,2 % ir 10 % pacientų. Vidutinis amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimo pasireiškimo vidurkis buvo atitinkamai 17 parų ir 29 paros.

Dėl lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimo dozė sumažinta atitinkamai 1,8 % ir 0,9 % pacientų, vartojusių 180 mg dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

ALTA tyrime ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nustatytas atitinkamai 46 % ir 65 % pacientų, gydytų Alunbrig 180 mg dozėmis. 3 ir 4 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė atitinkamai 5,5 % ir 3,6 % pacientų.

Nė vienam pacientui nesumažinta dozė dėl ALT arba AST aktyvumo padidėjimo.

Hiperglikemija

ALTA tyrime 69 % pacientų pasireiškė hiperglikemija. 3 laipsnio hiperglikemija pasireiškė 7,3 % pacientų.

Nė vienam pacientui dozė nesumažinta dėl hiperglikemijos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Alunbrig, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju reikia stebėti pacientą dėl nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių) ir taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikinis vaistinis preparatas, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE43.

Veikimo mechanizmas

Brigatinibas yra tirozino kinazės inhibitorius, veikiantis ALK, c-ros onkogeną 1 (ROS1) ir insuliną atitinkančio augimo faktoriaus 1 receptorių (IGF 1R). *In vitro* ir *in vivo* tyrimų metu brigatinibas slopino ALK autofosforilinimą ir ALK skatinamą signalus perduodančio baltymo STAT3 fosforilinimą.

Brigatinibas *in vitro* slopino ląstelių linijų, kurios ekspresuoja EML4-ALK ir NPM-ALK fuzijos baltymus, proliferaciją, taip pat įrodytas EML4-ALK atžvilgiu teigiamo NSLPV ksenotransplantato augimo slopinimas pelėms. Brigatinibas *in vitro* ir *in vivo* slopino ląstelių, ekspresuojančių mutantines EML4-ALK formas, susijusias su atsparumu ALK inhibitoriams, įskaitant G1202R ir L1196M, gyvybingumą.

Širdies elektrofiziologija

Tyrimo 101 metu Alunbrigo potencialas ilginti QT intervalą buvo įvertintas 123 pacientams, sergantiems pažengusiais piktybiniais navikais ir vartojusiems nuo 30 mg iki 240 mg brigatinibo dozės vieną kartą per parą. Didžiausias vidutinis QTcF (Fridericia metodu koreguotas QT) pokytis, palyginti su pradiniu lygiu, buvo mažiau nei 10 ms. Ekspozicijos-QT analizė neparodė nuo koncentracijos priklausomo QTc intervalo pailgėjimo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ALTA

Alunbrig saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių (1:1) atvirame, daugiacentriame tyrime (ALTA) 222 suaugusiems pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu NSLPLV, kuris progresavo vartojant krizotinibą. Tinkamumo kriterijai leido įtraukti pacientus, kuriems nustatyta dokumentuotas ALK persitvarkymas, pagrįstas patvirtintu tyrimu, kurių būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 ir kuriems anksčiau taikyta chemoterapija. Be to, buvo įtraukti pacientai, kuriems yra centrinės nervų sistemos (CNS) metastazių su sąlyga, kad jie buvo neurologiškai stabilūs ir jiems nereikėjo didinti kortikosteroidų dozės. Pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota intersticinė plaučių liga arba su vaistinių preparatų vartojimu susijęs pneumonitas, nebuvo įtraukti.

Pacientai atsitiktiniu būdu 1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes, kuriose Alunbrig vartojo arba 90 mg dozę vieną kartą per parą (90 mg režimu, N = 112) arba 180 mg dozę vieną kartą per parą su 7 parų įvadininiu laikotarpiu vartojant 90 mg dozę vieną kartą per parą (180 mg režimu, N = 110). Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 22,9 mėnesio. Randomizacija buvo stratifikuota pagal metastazes smegenyse (yra, nėra) ir geriausią ankstesnę atsaką į gydymą krizotinibu (visiškas arba dalinis atsakas, bet koks kitas atsakas / nežinoma).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal standžiųjų navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1), kaip nustatė tyrėjas. Papildomos vertinamosios baigtys buvo patvirtintas OAD, kaip nustatė Nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK), laikas iki atsako, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), atsako trukmė (AT), bendras išgyvenamumas ir intrakranijinio OAD bei intrakranijinio AT, kaip įvertino NPK.

ALTA tyrimo demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo tokie: vidutinis amžius – 54 metai (nuo 18 iki 82, 23 % 65 metai ir daugiau), 67 % baltaodžių ir 31 % azijiečių, 57 % moterų, 36 % ECOG PS 0 ir 57 % ECOG PS 1, 7 % ECOG PS2, 60 % niekada nerūkė, 35 % anksčiau rūkė, 5 % šiuo metu rūko, 98 % 4 stadija, 97 % adenokarcinoma ir 74 % anksčiau taikyta chemoterapija. Tarp dažniausių metastazių už krūtinės ląstos ribų 69 % buvo metastazės smegenyse (62 % iš jų anksčiau buvo taikytas spindulinis gydymas), 39 % kauluose ir 26 % kepenyse.

ALTA tyrimo veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 4 lentelėje. Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjo įvertintą IBLP, yra pavaizduota 1 paveiksle.

4 lentelė. ALTA tyrimo veiksmingumo rezultatai (ITT populacija)

Veiksmingumo rodiklis	Tyrėjo įvertinimas		NPK įvertinimas	
	90 mg režimas* N = 112	180 mg režimas† N = 110	90 mg režimas* N = 112	180 mg režimas† N = 110
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Laikas iki atsako				
Mediana (mėnesiais)	1,8	1,9	1,8	1,9
Atsako trukmė				
Mediana (mėnesiais)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % PI	(9,2,17,7)	(10,2,19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo				
Mediana (mėnesiais)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % PI	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
Bendras išgyvenamumas				
Mediana (mėnesiais)	29,5	34,1	DN	DN
95 % PI	(18,2, NA)	(27,7, NA)	DN	DN
Tikimybė išgyventi 12 mėnesių (%)	70,3%	80,1 %	DN	DN

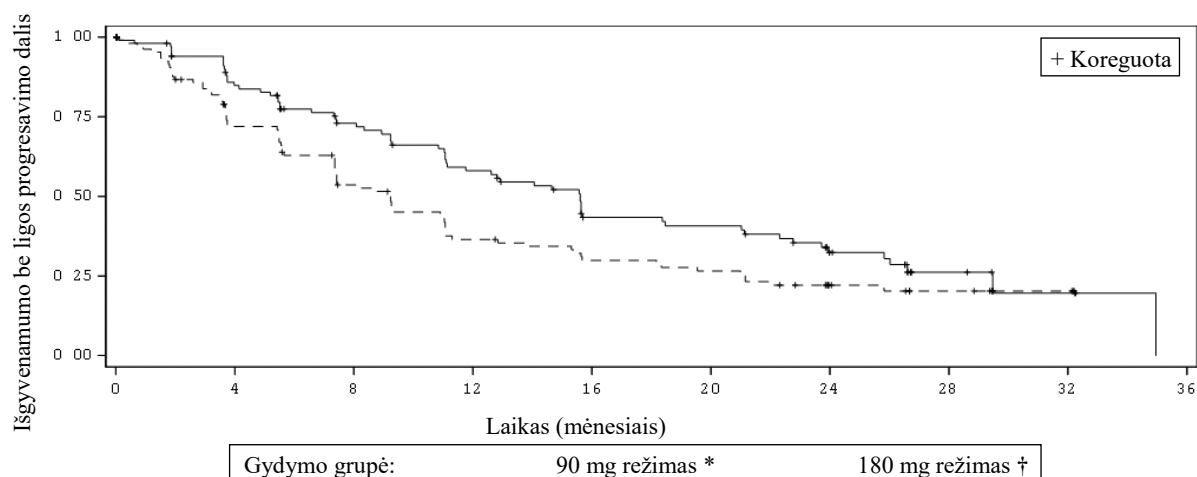
PI = pasikliautinis intervalas; NA = negalima apskaičiuoti; DN = duomenų nėra

* 90 mg kartą per parą režimas

† 180 mg kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze kartą per parą

‡ Pasikliautinis intervalas tyrėjo įvertintam OAD yra 97,5 %, o NPK įvertintam OAD – 95 %

1 pav. Tyrėjo įvertintas sisteminis išgyvenamumas be ligos progresavimo: KG populiacija pagal gydymo grupes (ALTA)



Santrumpos: KG = ketinimas gydyti

Pastaba. Išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo gydymo pradžios iki datos, kai ligos progresavimas buvo pirmą kartą akivaizdus, arba iki mirties datos, priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau.

* 90 mg vieną kartą per parą režimas

† 180 mg vieną kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze vieną kartą per parą

NPK atlikti intrakranijinio OAD bei intrakranijinio atsako trukmės vertinimai ALTA dalyvavusiems pacientams su prieš pradėdant tyrimą išmatuojamomis smegenų metastazėmis (≥ 10 mm pagal ilgiausią skersmenį) yra apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Intrakranijinis veiksmingumas ALTA dalyvavusiais pacientams su prieš pradėdant tyrimą išmatuojamomis smegenų metastazėmis

NPK įvertinti veiksmingumo rodikliai	Pacientai su prieš pradėdant tyrimą išmatuojamomis smegenų metastazėmis	
	90 mg režimas* (N = 26)	180 mg režimas† (N = 18)
Intrakranijinio objektyvaus atsako dažnis		
(%)	50 %	67 %
95 % PI	(30, 70)	(41, 87)
Intrakranijinės ligos kontrolės dažnis		
(%)	85 %	83 %
95 % PI	(65, 96)	(59, 96)
Intrakranijinio atsako trukmė‡		
Mediana (mėnesiai)	9,4	16,6
95 % PI	(3,7, 24,9)	(3,7, NA)

PI = pasikliautinis intervalas; NA = negalima apskaičiuoti

* 90 mg vieną kartą per parą režimas

† 180 mg vieną kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze vieną kartą per parą

‡ Reiškiniai apima intrakranijinės ligos progresavimą (nauji pažeidimai, intrakranijinis tikslinio pažeidimo skersmens padidėjimas ≥ 20 % nuo žemiausio lygio arba nedviprasmiškas intrakranijinių nepatikslintų pažeidimų progresavimas) arba mirtį.

Intrakranijinės ligos kontrolės dažnis pacientams su bet kokiais smegenų metastazėmis prieš pradėdant tyrimą buvo 77,8 % (95 % PI 90: 67,2–86,3) 90 mg grupėje (N = 81) ir 85,1 % (95 % PI: 75–92,3) 180 mg grupėje (N = 74).

Tyrimas 101

Atskirame dozės nustatymo tyrime 25 pacientams, sergantiems ALK atžvilgiu teigiamu NSLPLV ir kurių liga progresavo vartojant krizotinibą, Alunbrig buvo skiriamas 180 mg dozėmis vieną kartą per parą su 7 parų įvadine 90 mg doze vieną kartą per parą. Iš jų 19 pacientų nustatytas tyrėjo įvertintas patvirtintas objektyvus atsakas (76 %, 95 % PI: 55, 91), o atsako trukmės medianos KM įvertis tarp 19 respondentų buvo 26,1 mėn. (95 % PI: 7,9, 26,1). KM IBLP mediana buvo 16,3 mėnesio (95 % PI: 9,2, negalima apskaičiuoti) o tikimybė išgyventi 12 mėnesių buvo 84,0 % (95 % PI: 62,8, 93,7).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Alunbrig tyrimų su visais plaučių karcinoma (smulkiųjų ląstelių ir nesmulkiųjų ląstelių karcinoma) sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tyrimo 101 metu, pacientams išgėrus vieną brigatinibo dozę (30–240 mg), vidutinis laikas, per kurį atsirado didžiausia koncentracija (T_{max}) buvo 1–4 val. po dozės suvartojimo. Po vienkartinės dozės ir esant pusiausvyrinei apykaitai, sisteminė ekspozicija buvo proporcinga dozei, kai dozė buvo 60–240 mg vieną kartą per parą. Skiriant kartotines dozes pastebėtas nedidelis kaupimasis (geometrinis vidurkis: nuo 1,9 iki 2,4). Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai brigatinibo C_{max} geometrinis vidurkis skiriant 90 mg ir 180 mg vieną kartą per parą buvo atitinkamai 552 ir 1452 ng/ml, o $AUC_{0-\tau}$ buvo atitinkamai 8165 ir 20276 val.·ng/ml. Brigatinibas yra baltymų nešiklių P-gp ir KVAB substratas.

Sveikiems asmenims, palyginti su duomenimis naktį nevalgius, labai riebus maistas sumažino brigatinibo C_{max} 13 %, neturėdamas įtakos AUC. Brigatinibą galima vartoti su maistu arba kitu laiku.

Pasiskirstymas

Brigatinibas su žmogaus kraujo plazmos baltymais jungėsi vidutiniškai (91 %) ir jungimasis nepriklausė nuo koncentracijos. Brigatinibo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,69. Pacientams, brigatinibo vartojantiems 180 mg vieną kartą per parą dozėmis, brigatinibo tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (V_zF) esant pusiausvyrinei apykaitai buvo 153 l, o tai rodo vidutinį pasiskirstymą audiniuose.

Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* parodė, kad brigatinibą daugiausia metabolizuoja CYP2C8 ir CYP3A4 bei daug mažiau – CYP3A5.

Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę 180 mg žymėto [^{14}C] brigatinibo dozę, N-demetilimas ir konjugacija su cisteinu buvo du pagrindiniai metabolinio klirenso keliai. Iš viso kartu su šlapimu ir išmatomis 48 %, 27 % ir 9,1 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė atitinkamai kaip nepakitęs brigatinibas, N-demetilbrigatinibas (AP26123) ir brigatinibo cisteino konjugatas. Nepakitęs brigatinibas buvo pagrindinis cirkuliuojantis radioaktyvus komponentas (92 %) kartu su AP26123 (3,5 %), pagrindiniu metabolitu taip pat pastebėtu *in vitro*. Pacientams, esant pusiausvyrinei apykaitai, AP26123 plazmos AUC buvo < 10 % brigatinibo ekspozicijos. *In vitro* kinazės ir ląstelių tyrimuose metabolitas AP26123 ALK slopino maždaug 3 kartus mažesniu stiprumu nei brigatinibas.

Eliminacija

Pacientams, vartojantiems 180 mg brigatinibo vieną kartą per parą, esant pusiausvyrinei apykaitai per burną vartojamo brigatinibo tariamo klirenso (CL/F) geometrinis vidurkis buvo 13 l/val., o pusinės eliminacijos laiko iš plazmos mediana buvo 24 val.

Pagrindinis brigatinibo šalinimo būdas yra šalinimas su išmatomis. Iš šešių sveikų vyriškos lyties asmenų, kuriems buvo skiriama vienkartinė 180 mg geriamoji žymėto [^{14}C] brigatinibo dozė, 65 % skirtos dozės buvo nustatyta išmatose, o 25 % skirtos dozės – šlapime. Nepakitęs brigatinibas

reprezentavo atitinkamai 41 % ir 86 % viso radioaktyvumo išmatose ir šlapime, o likusi dalis buvo metabolitai.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Brigatinibo farmakokinetinės savybės buvo tiriamos sveikiems asmenims, kurių normali kepenų funkcija (N = 9) ir pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A klasės, N = 6), vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B klasės, N = 6) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh klasės C, N = 6). Brigatinibo farmakokinetika sveikiems asmenims, kurių normali kepenų funkcija ir pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasės) arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), buvo panaši. Nesusijungusio brigatinibo AUC_{0-INF} buvo 37 % didesnis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C klasė), lyginant su sveikų asmenų, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Brigatinibo farmakokinetika yra panaši pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali, ir pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG \geq 30 ml/min.), remiantis populiacijos farmakokinetikos tyrimų rezultatais. Farmakokinetinio tyrimo metu nesusijungusio brigatinibo AUC_{0-INF} buvo 94 % didesnis pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min., N = 6), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (aGFG \geq 90 ml/min., N = 8) (žr. 4.2 skyrių).

Rasė ir lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad rasė ir lytis neturi įtakos brigatinibo farmakokinetikai.

Amžius, kūno svoris ir albumino koncentracija

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kūno svoris, amžius ir albumino koncentracija neturi kliniškai reikšmingo poveikio brigatinibo farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinio saugumo tyrimais su brigatinibu metu nustatytas galimas poveikis plaučiams (pakitęs kvėpavimo dažnis; esant 1–2 kartus didesnei C_{max} nei žmogaus organizme), poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (pakitęs širdies susitraukimų dažnis ir kraujospūdis; esant 0,5 karto didesnei C_{max} nei žmogaus organizme) ir poveikis inkstams (susilpnėjusi inkstų funkcija; esant 1–2,5 karto didesnei C_{max} nei žmogaus organizme), bet nenustatyta jokio galimo poveikio QT intervalo pailgėjimui ar neurofunkcinio poveikio.

Nepageidajamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra: virškinimo trakto, kaulų čiulpų, akių, sėklidžių, kepenų, inkstų, kaulų ir širdies. Šie poveikiai dažniausiai buvo grįžtami ir išnykdavo atsigavimo laikotarpiu nevarojant vaistinio preparato, tačiau poveikis akims ir sėklidėms buvo pastebima išimtis dėl nepakankamo atsigavimo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu beždžionėms buvo pastebėti plaučių pakitimai (putoti alveoliniai makrofagai) esant \geq 0,2 didesnei AUC nei žmogaus organizme, tačiau jie buvo minimalūs ir panašūs į foninius pakitimus, nustatytus tyrimuose nenaudotoms beždžionėms, ir šioms beždžionėms nebuvo klinikinių kvėpavimo nepakankamumo įrodymų.

Brigatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Brigatinibas *in vitro* nesukėlė mutageninio poveikio bakterijų grįžtamų mutacijų (Ames) arba žinduolių ląstelių chromosomų aberacijų mėginiuose, tačiau šiek tiek padidino mikrobranduolių skaičių žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo metu. Mikrobranduolių indukcijos mechanizmas buvo nenormalus chromosomų atskyrimas (aneugeniškumas), o ne klastogeninis poveikis

chromosomoms. Toks poveikis buvo pastebėtas esant maždaug penkis kartus didesnei nei žmogaus organizme ekspozicijai vartojant 180 mg vieną kartą per parą dozę.

Brigatinibas gali pakenkti vyrų vaisingumui. Kartotinių dozių tyrimais su gyvūnais nustatytas toksinis poveikis sėklidėms. Tarp žiurkėms nustatytų poveikių buvo mažesnis sėklidžių, sėklinių pūslelių ir prostatos liaukos svoris bei sėklidžių kanalėlių degeneracija; šis poveikis nebuvo grįžtamas atsigavimo laikotarpiu. Tarp beždžionėms nustatytų poveikių buvo sumažėjęs sėklidžių dydis kartu su hipospermatogenezės mikroskopiniais įrodymais; šis poveikis buvo grįžtamas atsigavimo laikotarpiu. Apskritai toks poveikis žiurkių ir beždžionių patinų reprodukcijos organams pasireiškė, kai ekspozicija buvo $\geq 0,2$ karto didesnė už AUC, nustatytą pacientams, vartojusiems 180 mg vieną kartą per parą dozę. Bendraisiais toksikologiniais tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis akivaizdus nepageidaujamo poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime, kuriame vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu kasdien buvo skiriamos brigatinibo dozės; su doze susijusios skeleto anomalijos pastebėtos skiriant dozėmis, maždaug 0,7 karto didesnėmis už ekspoziciją žmogaus organizme (AUC) vartojant 180 mg vieną kartą per parą dozę. Tarp nustatytų poveikių buvo embriono žūtis, sumažėjęs vaisiaus augimas ir skeleto pokyčiai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Hidrofobinis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės apvaskalas

Talkas

Makrogolis

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės

3 metai

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės

2 metai

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės

Plačiakakliai didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su dviejų dalių vaikų neatidaruomu užsukamuoju polipropileno dangteliu su indukcinio sandarinamuoju folijos įdėklu, kuriuose yra 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių, kartu su viena DTPE talpykle, kurioje yra molekulinio sieto principu pagamintas sausiklis.

Skaidri terminiu būdu suformuota polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinė plokštelė su karščiu užlydyta popieriaus ir folijos laminato plėvele kartono dėžutėje, kurioje yra 28, 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių.

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės

Plačiakakliai didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su dviejų dalių vaikų neatidaruomu užsukamuoju polipropileno dangteliu su indukcinio sandarinamuoju folijos įdėklu, kuriuose yra 7 arba 30 plėvele dengtų tablečių, kartu su viena DTPE talpykle, kurioje yra molekulinio sieto principu pagamintas sausiklis.

Skaidri terminiu būdu suformuota polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinė plokštelė su karščiu užlydyta popieriaus ir folijos laminato plėvele kartono dėžutėje, kurioje yra 7 arba 28 plėvele dengtos tabletės.

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės

Plačiakakliai didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su dviejų dalių vaikų neatidaruomu užsukamuoju polipropileno dangteliu su indukcinio sandarinamuoju folijos įdėklu, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių, kartu su viena DTPE talpykle, kurioje yra molekulinio sieto principu pagamintas sausiklis.

Skaidri terminiu būdu suformuota polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinė plokštelė su karščiu užlydyta popieriaus ir folijos laminato plėvele kartono dėžutėje, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Gydymo pradžiai skirta pakuotė Alunbrig 90 mg ir 180 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje pakuotėje yra išorinė kartono dėžutė su dviem vidinėmis kartono dėžutėmis, kuriose yra:

- Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
1 skaidri terminiu būdu suformuota polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinė plokštelė su karščiu užlydyta popieriaus ir folijos laminato plėvele kartono dėžutėje, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės.
- Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
3 skaidrios terminiu būdu suformuotos polichlorotrifluoretileno (PCTFE) lizdinės plokštelės su karščiu užlydyta popieriaus ir folijos laminato plėvele kartono dėžutėje, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pacientus reikia įspėti, kad sausiklio talpyklę laikytų buteliuke ir jos nenurytų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1264/001	60 tablečių buteliuke
EU/1/18/1264/002	120 tablečių buteliuke
EU/1/18/1264/011	28 tabletės kartono dėžutėje
EU/1/18/1264/003	56 tabletės kartono dėžutėje
EU/1/18/1264/004	112 tablečių kartono dėžutėje

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1264/005	7 tabletės buteliuke
EU/1/18/1264/006	30 tablečių buteliuke
EU/1/18/1264/007	7 tabletės kartono dėžutėje
EU/1/18/1264/008	28 tabletės kartono dėžutėje

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1264/009	30 tablečių buteliuke
EU/1/18/1264/010	28 tabletės kartono dėžutėje

Alunbrig gydymo pradžiai skirta pakuotė

EI/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletės kartono dėžutėje
------------------	---

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. lapkričio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI ATSAKINGASI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI ATSAKINGASI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant Alunbrig į rinką kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikaciją medžiaga, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje tiekiamas rinkai Alunbrig, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams ar jų globėjams, kurie tikėtinais skirs ar vartos Alunbrig, bus pateikta ši mokomoji medžiaga:

Paciento budrumo kortelė

- **Paciento budrumo kortelėje** turi būti pateikta ši informacija:
 - Įspėjimas sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems pacientą bet kuriuo metu, įskaitant skubius atvejus, kad pacientas vartoja Alunbrig
 - Gydant Alunbrig gali padidėti anksstyvų plaučių reiškinių (įskaitant intersticinę plaučių ligą ir pneumonitą) atsiradimo rizika.
 - Su saugumu susiję požymiai ir simptomai bei kada reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus
 - Alunbrig paskyrusio asmens kontaktai

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Siekiant patvirtinti pacientų, kuriems diagnozuotas ALK atžvilgiu teigiamas NSLPV, gydymo brigatinibu veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi pateikti III fazės klinikinio tyrimo AP26113-13-301, kurio metu pacientų, sergančių ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV, gydymas brigatinibu yra palyginamas su gydymu krizotinibu ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergantiems pacientams, kurie nebuvo gydomi prieš ALK nukreipta terapija, ataskaitą.	2020 m. gruodžio mėn. 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtos tabletės
120 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išorinė kartono dėžutė:
Negalima nuryti buteliuke esančios talpyklės su sausikliu.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė kartono dėžutė:
Alunbrig 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė kartono dėžutė:
PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI POLKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1264/011 28 tabletės
EU/1/18/1264/003 56 tabletės
EU/1/18/1264/004 112 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Alunbrig 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
7 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išorinė kartono dėžutė:
Negalima nuryti buteliuke esančios talpyklės su sausikliu.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė kartono dėžutė:
Alunbrig 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė kartono dėžutė:
PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI POLKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
7 plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Alunbrig 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GYDYMO PRADŽIAI SKIRTAI PAKUOTEI (SU BLUE BOX)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 90 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.
Kiekvienoje 180 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Gydymo pradžia skirta pakuotė

Kiekvienoje pakuotėje yra dvi kartono dėžutės, įdėtos į išorinę kartono dėžutę.

7 Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės

21 Alunbrig 180 mg plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Gerkite tik vieną tabletę per parą.

Alunbrig 90 mg vieną kartą per parą pirmas 7 paras, po to 180 mg vieną kartą per parą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GYDYMO PRADŽIAI SKIRTAI PAKUOTEI – 7 TABLETĖS, 90 MG – 7 DIENŲ GYDYMAS (BE BLUE BOX)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
Gydymo pradžia skirta pakuotė
Kiekvienoje pakuotėje yra 7 Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Gerkite tik vieną tabletę per parą.

Alunbrig 90 mg
brigatinibas
Nuo 1-os iki 7-os dienos
7 Alunbrig 90 mg tabletės

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Alunbrig 90 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ - GYDYMO PRADŽIAI SKIRTA PAKUOTĖ – 90MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ GYDYMO PRADŽIAI SKIRTAI PAKUOTEI – 21 TABLETĖ,
180 MG – 21 DIENOS GYDYMAS (BE BLUE BOX)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
Gydymo pradžia skirta pakuotė
Kiekvienoje pakuotėje yra 21 Alunbrig 180 mg plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Gerkite tik vieną tabletę per parą.

Alunbrig 180 mg
brigatinibas
Nuo 8-os iki 28-os dienos
21 Alunbrig 180 mg tabletė

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Alunbrig 180 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ - GYDYMO PRADŽIAI SKIRTA PAKUOTĖ – 180 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išorinė kartono dėžutė:
Negalima nuryti buteliuke esančios talpyklės su sausikliu.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1264/009 30 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė kartono dėžutė:
Alunbrig 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Išorinė kartono dėžutė:
PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINEI POLKŠTELEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1264/010 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Alunbrig 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
brigatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Alunbrig 30 mg plėvele dengtos tabletės
Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
Brigatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Alunbrig ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Alunbrig
3. Kaip vartoti Alunbrig
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Alunbrig
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Alunbrig ir kam jis vartojamas

Alunbrig sudėtyje yra veikliosios medžiagos brigatinibo, priešvėžinių vaistų grupės vaisto, vadinamo kinazės inhibitoriumi. Alunbrig vartojamas suaugusiesiems, sergantiems pažengusios stadijos **plaučių vėžiu**, vadinamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, gydyti. Jis skiriamas pacientams, kurių plaučių vėžys susijęs su nenormalia geno forma, vadinama anaplazinės limfomos kinaze (ALK).

Kaip veikia Alunbrig

Nenormalus genas gamina baltymą, vadinamą kinaze, kuris stimuliuoja vėžio ląstelių augimą. Alunbrig blokuoja šio baltymo poveikį ir taip sulėtina vėžio augimą ir plitimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Alunbrig

Alunbrig vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** brigatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Alunbrig arba gydymo metu, jeigu Jums yra:

- **plaučių arba kvėpavimo sutrikimų**
Plaučių sutrikimai, kai kurie jų gali būti sunkūs, yra dažnesni per pirmąsias 7 gydymo paras. Simptomai gali būti panašūs į plaučių vėžio simptomus. Pasakykite gydytojui apie bet kokius naujus ar pasunkėjusius simptomus, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą, dusulį, skausmą krūtinėje, kosulį ir karščiavimą.
- **aukštas kraujo spaudimas**
- **lėtas širdies plakimas (bradikardija)**
- **regėjimo sutrikimų**
Informuokite savo gydytoją apie bet kokius regėjimo sutrikimus, pasireiškiančius gydymo metu, tokius kaip: šviesos blyksčių matymas, matymas lyg per miglą, šviesos sukliamą akių skausmą
- **raumenų sutrikimų**
Praneškite gydytojui apie bet kokį nepaaiškinamą raumenų skausmą, suglebimą ar silpnumą.
- **kasos sutrikimų**
- **kepenų sutrikimų**
- **didelis cukraus kiekis kraujyje**

Pasakykite savo gydytojui, jeigu yra inkstų problemų arba Jums atliekamos dializės.

Jūsų gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų gydymą arba laikinai ar visam laikui sustabdyti Alunbrig vartojimą. Taip pat žiūrėkite 4 skyriaus pradžią.

Vaikams ir paaugliams

Alunbrig netirtas vaikams ar paaugliams. Gydymas Alunbrig nerekomenduojamas jaunesniems nei 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir Alunbrig

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardyti vaistai gali paveikti arba būti paveikti Alunbrig:

- **ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas:** vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras:** vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti;
- **klaritromicinas, telitromicinas, troleandomicinas:** vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti;
- **mibefradilis:** vaistas, vartojamas nereguliariam širdies ritmui ir aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- **nefazodonas:** vaistas, vartojamas depresijai gydyti;
- **jonažolė:** vaistažolių preparatas, vartojamas depresijai gydyti;
- **karbamazepinas:** vaistas, vartojamas epilepsijai, euforijos / depresijos epizodams ir tam tikros rūšies skausmui gydyti;
- **fenobarbitalis, fenitoinas:** vaistai, vartojami epilepsijai gydyti;
- **rifabutinas, rifampicinas:** vaistai, vartojami tuberkuliozei ar tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti;
- **digoksinas:** vaistas, vartojamas širdies ligoms gydyti;
- **dabigatranas:** vaistas, vartojamas kraujo krešėjimui slopinti;
- **kolchicinas:** vaistas, vartojamas podagrai gydyti;
- **pravastatinas, rozuvastatinas:** vaistai, vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- **metotreksatas:** vaistas, vartojamas sunkiam sąnarių uždegimui, vėžiui ir odos ligai psoriazei gydyti;
- **sulfasalazinas:** vaistas, vartojamas sunkiam žarnų ir reumatoidiniam artritui gydyti;

- **efavirenzas, etravirinas:** vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti;
- **modafinilis:** vaistas, vartojamas narkolepsijai gydyti;
- **bozentanas:** vaistas, vartojamas plaučių hipertenzijai gydyti;
- **nafcilinas:** vaistas, vartojamas bakterinėms infekcijoms gydyti;
- **alfentanilis, fentanilis:** vaistai, vartojami skausmui gydyti;
- **chinidinas:** vaistas, vartojamas nereguliariam širdies ritmui gydyti;
- **ciklosporinas, sirolimas, takrolimuzas:** vaistai, vartojami imuninei sistemai slopinti.

Alunbrig vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu venkite greipfrutų produktų, nes jie gali keisti brigatinibo kiekį jūsų organizme.

Nėštumas

Alunbrig nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent jo nauda nusveria riziką kūdikiui. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Alunbrig gydomos vaisingo amžiaus moterys turi vengti pastoti. Gydymo Alunbrig metu ir 4 mėnesius po jo nutraukimo reikia naudoti veiksmingas nehormoninės kontracepcijos priemones. Dėl Jums tinkamo kontracepcijos metodo pasitarkite su savo gydytoju.

Žindymas

Gydymo Alunbrig metu **nežindykite**. Nežinoma, ar brigatinibas patenka į motinos pieną ir ar galėtų pakenkti kūdikiui.

Vaisingumas

Alunbrig gydomiems vyrams patariama nepradėti vaiko gydymo metu bei naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir 3 mėnesius po jo nutraukimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alunbrig gali sukelti regėjimo sutrikimus, galvos svaigimą ar nuovargį. Jei tokie požymiai pasireiškia, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Alunbrig sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Alunbrig

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 90 mg tabletė vieną kartą per parą pirmąsias 7 gydymo paras; po to viena 180 mg tabletė vieną kartą per parą. Nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Gydytojas gali koreguoti dozę pagal Jūsų poreikius, todėl gali prireikti vartoti 30 mg tablečių, kad būtų gauta nauja rekomenduojama dozė.

Gydymo pradžiai skirta pakuotė.

Jūsų gydymo Alunbrig pradžioje Jūsų gydytojas gali skirti gydymo pradžiai skirtą pakuotę.

Vartojimo metodas

- Alunbrig vartokite vieną kartą per parą tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.
- Tabletes nurykite sveikas, užsigerdami stikline vandens. Tablečių negalima traiškyti ar tirpinti.
- Tabletes galima vartoti su maistu arba kitu laiku.
- Jei išgėrę Alunbrig vėmėte, daugiau tablečių negerkite, kol ateis įprastas laikas gerti kitą dozę.

Negalima nuryti buteliuke esančios sausiklio talpyklės.

Ką daryti pavartojus per didelę Alunbrig dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių nei rekomenduota, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Alunbrig

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite pagal įprastą grafiką.

Nustojus vartoti Alunbrig

Nekeiskite vartoti Alunbrig, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką, jeigu pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- **aukštas kraujo spaudimas**
Pasakykite savo gydytojui, jei atsiranda galvos skausmas, galvos svaigimas, neryškus matymas, krūtinės skausmas ar dusulys.
- **regėjimo sutrikimai**
Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia tokie simptomai kaip: šviesos blyksčių matymas, matymas lyg per miglą, šviesos sukeltas skausmas. Jūsų gydytojas gali nutraukti gydymą Alunbrig ir nukreipti Jus pas oftalmologą.
- **padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujo tyrime** – gali reikšti raumenų pažeidimą, pvz., širdies. Pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia bet koks nepaaiškinamas raumenų skausmas, suglebimas ar silpnumas.
- **padidėjęs amilazės ar lipazės aktyvumas kraujo tyrime** – gali reikšti kasos uždegimą. Pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia skausmas viršutinėje pilvo dalyje, įskaitant pilvo skausmą, kuris stiprėja valgant ir gali pereiti į nugarą, svorio sumažėjimas ar pykinimas.
- **padidėjęs kepenų fermentų (aspartataminotransferazės, alaninaminotransferazės) aktyvumas kraujo tyrime** – gali reikšti kepenų ląstelių pažeidimą. Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia skausmas dešinėje skrandžio srityje pusėje, odos arba akių baltymų pageltimas ar tamsus šlapimas.
- **padidėjęs cukraus kiekis kraujyje**
Pasakykite savo gydytojui, jei jaučiate stiprų troškulį, poreikį šlapintis daugiau nei įprastai, stiprų alkį, skrandžio skausmą, silpnumą ar nuovargį arba sumišimą.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- **plaučių uždegimas**
Pasakykite savo gydytojui, jei atsiranda naujų ar pablogėja esami plaučių ar kvėpavimo sutrikimai, įskaitant krūtinės skausmą, kosulį ir karščiavimą, ypač per pirmąją Alunbrig vartojimo savaitę, nes tai gali būti rimtų plaučių sutrikimų požymis.
- **retas širdies plakimas**
Pasakykite savo gydytojui, jei pasireiškia krūtinės skausmas ar diskomfortas, širdies plakimo pasikeitimai, galvos svaigimas, svaigulys ar alpimas.
Taip pat žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- plaučių infekcija (plaučių uždegimas);
- į peršalimą panašūs simptomai (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija);
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais ir limfocitais, skaičius kraujo tyrime;
- pailgėjęs kraujo krešėjimo laikas matomas iš dalinio aktyvinto tromboplastino laiko tyrimo;
- mažas trombocitų skaičius nustatytas kraujo tyrimu, dėl kurio gali padidėti kraujavimo ir mėlynių rizika;
- padidėjęs insulino kiekis kraujyje;
- sumažėjęs fosforo kiekis kraujyje;
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje;
- sumažėjęs magnio kiekis kraujyje;
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje;
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- miego sutrikimas (nemiga);
- galvos skausmas;
- simptomai, tokie kaip nutirpimas, dilgčiojimas, šleikštulys, rankų ar kojų silpnumas arba skausmas (periferinė neuropatija);
- galvos svaigimas;
- kosulys;
- dusulys;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo skausmas;
- burnos džiūvimas;
- burnos ir lūpų uždegimas (stomatitas);
- padidėjęs fermento šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, kuris gali rodyti organų sutrikimus ar sužeidimus;
- išbėrimas;
- odos niežėjimas;
- sąnarių ar raumenų skausmas;
- raumenų ir kaulų skausmas krūtinės srityje;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, kuris gali reikšti susilpnėjusią inkstų funkciją;
- nuovargis;
- audinių patinimas, kurį sukelia skysčių perteklius;
- karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- atminties sutrikimas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- greitas širdies plakimas (tachikardija);
- nenormalus širdies elektrinis aktyvumas (elektrokardiogramoje pailgėjęs QT intervalas);
- juntamas širdies plakimas (palpitacija);
- nevirškinimas;
- pilvo pūtimas;
- padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, kuris gali rodyti audinių irimą;
- bilirubino kiekio padidėjimas kraujyje;
- sausa oda;
- jautrumas saulės šviesai;
- rankų ir kojų skausmas;
- raumenų ir sąnarių sąstingis;
- skausmas;
- krūtinės skausmas ir diskomfortas;
- svorio sumažėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- kasos uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti sunkus ir nuolatinis pilvo skausmas kartu su pykinimu ir vėmimu arba be jų (pankreatitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Alunbrig

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ar lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alunbrig sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra brigatinibas.
Kiekvienoje 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg brigatinibo.
Kiekvienoje 90 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg brigatinibo.
Kiekvienoje 180 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg brigatinibo.

Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, hidrofobinis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, talkas, makrogolis, polivinilo alkoholis ir titano dioksidas.

Alunbrig išvaizda ir kiekis pakuotėje

Alunbrig plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos, ovalios (90 mg ir 180 mg) arba apvalios (30 mg). Jos yra išgaubtos viršutinėje ir apatinėje pusėje.

Alunbrig 30 mg:

- Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg brigatinibo.
- Plėvele dengtos tabletės yra maždaug 7 mm skersmens, vienoje jų pusėje įspausta „U3“, o kita pusė lygi.

Alunbrig 90 mg:

- Kiekvienoje 90 mg tabletėje yra 90 mg brigatinibo.
- Plėvele dengtos tabletės yra maždaug 15 mm ilgio, vienoje jų pusėje įspausta „U7“, o kita pusė lygi.

Alunbrig 180 mg:

- Kiekvienoje 180 mg tabletėje yra 180 mg brigatinibo.
- Plėvele dengtos tabletės yra maždaug 19 mm ilgio, vienoje jų pusėje įspausta „U13“, o kita pusė lygi.

Alunbrig yra tiekiamas plastikinės folijos juostelėse (lizdinėse plokštelėse), supakuotose į kartono dėžutes, kuriose yra:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių;
- Alunbrig 90 mg: 7 arba 28 plėvele dengtos tabletės;
- Alunbrig 180 mg: 28 plėvele dengtos tabletės.

Alunbrig yra tiekiamas plastikiniuose buteliuose su vaikų neatidaromais užsukamaisiais dangteliais. Kiekviename buteliuke yra viena talpyklė sausiklio ir kiekvienas buteliukas supakuotas į kartono dėžutę, kurioje yra:

- Alunbrig 30 mg: 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių;
- Alunbrig 90 mg: 7 arba 30 plėvele dengtų tablečių;
- Alunbrig 180 mg: 30 plėvele dengtų tablečių.

Alunbrig yra tiekiamas gydymo pradžiai skirtoje pakuotėje. Kiekvienoje pakuotėje yra išorinė kartono dėžutė su dviem vidinėmis kartono dėžutėmis, kuriose yra:

- Alunbrig 90 mg plėvele dengtos tabletės
1 plastikinės folijos juostelė (lizdinė plokštelė), kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės
- Alunbrig 180 mg plėvele dengtos tabletės
3 plastikinės folijos juostelės (lizdinės plokštelės), kuriose yra 21 plėvele dengta tabletė

Sausiklio talpyklę reikia laikyti buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danija

Gamintojas

Takeda Austria GmbH
St. Peter-StraBe 25
4020 Linz
Austrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>