

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba (*Brigatinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 56 mg laktozes monohidrāta.

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba (*Brigatinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 168 mg laktozes monohidrāta.

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba (*Brigatinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 336 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, balta vai gandrīz balta apvalkotā tablete, apmēram 7 mm diametrā, vienā pusē iespiests "U3", otra puse gluda.

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

Ovāla balta vai gandrīz balta apvalkotā tablete, kuras garums ir aptuveni 15 mm, vienā pusē iespiests "U7", otra puse gluda.

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, balta vai gandrīz balta apvalkotā tablete, kuras garums ir aptuveni 19 mm, vienā pusē iespiests "U13", otra puse gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Alunbrig ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) pozitīvu progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), kas iepriekš ārstēts ar krizotinibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Alunbrig jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēžu līdzekļu lietošanā.

ALK pozitīvais NSŠPV statuss jānosaka pirms Alunbrig terapijas uzsākšanas. ALK pozitīvo NSŠPV pacientu atlasei ir nepieciešama apstiprināta ALK noteikšanas metode (skatīt 5.1. apakšpunktu). ALK pozitīvais NSŠPV statuss jānosaka laboratorijās, kurām ir pierādīta kvalifikācija šīs specifiskās tehnoloģijas izmantošanā.

Devas

Ieteicamā Alunbrig sākuma deva ir 90 mg vienu reizi dienā pirmās 7 dienas, pēc tam 180 mg vienu reizi dienā.

Ja Alunbrig lietošana tiek pārtraukta 14 dienas vai ilgāk citu iemeslu nevis nevēlamo blakusparādību dēļ, ārstēšana jāatsāk ar 90 mg vienu reizi dienā 7 dienas, pirms palielina devu līdz iepriekš panesamajai devai.

Ja deva ir izlaista vai pēc devas lietošanas rodas vemšana, papildu devu nedrīkst lietot, un nākamā deva jālieto paredzētajā laikā.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums.

Devas pielāgošana

Pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, var būt nepieciešama terapijas pārtraukšana un/vai devas samazināšana.

Alunbrig devas pielāgošanas līmeņi ir apkopoti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamie Alunbrig devas samazināšanas līmeņi

Deva	Devas samazināšanas līmenis		
	Pirmais	Otrais	Trešais
90 mg vienu reizi dienā (pirmās 7 dienas)	Samazina līdz 60 mg vienu reizi dienā	Pilnīgi pārtrauc	Nav piemērojams
180 mg vienu reizi dienā	Samazina līdz 120 mg vienu reizi dienā	Samazina līdz 90 mg vienu reizi dienā	Samazina līdz 60 mg vienu reizi dienā

Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuri nepanes 60 mg devu vienu reizi dienā.

Ieteikumi par Alunbrig devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību kontrolei ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamā Alunbrig devas pielāgošana blakusparādību kontrolei

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	1. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Ja pirmajās 7 ārstēšanas dienās rodas kāda blakusparādība, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz atjaunojās sākotnējais stāvoklis, pēc tam atsākot ar tādu pašu devu un nepārsniedzot 180 mg vienu reizi dienā. Ja pēc pirmajām 7 ārstēšanas dienām rodas IPS/pneimonīts, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot ar tādu pašu devu. Ja IPS/pneimonīts atkārtojas, Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
	2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Ja pirmajās 7 ārstēšanas dienās rodas IPS/pneimonīts, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot ar zemāko devu, kā aprakstīts 1. tabulā, nepalielinot to līdz 180 mg vienu reizi dienā. Ja IPS/pneimonīts rodas pēc pirmajām 7 ārstēšanas dienām, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim. Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni, kā aprakstīts 1. tabulā. Ja IPS/pneimonīts atkārtojas, Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
	3. vai 4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
Hipertensija	3. pakāpes hipertensija (SAS \geq 160 mmHg vai DAS \geq 100 mmHg, indicēta medicīniska iejaukšanās, vairāk nekā vienas antihipertensīvas zāles vai intensīvāka terapija, nekā iepriekš noteiktā)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir samazinājusies līdz \leq 1. pakāpei (SAS < 140 mmHg un DAS < 90 mmHg), pēc tam atsākot ar to pašu devu. Ja 3. pakāpes hipertensija atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir samazinājusies līdz \leq 1. pakāpei, pēc tam atsākot ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
	4. pakāpes hipertensija (dzīvībai bīstamas sekas, nepieciešama steidzama iejaukšanās)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir mazinājusies līdz \leq 1. pakāpei (SAS < 140 mmHg un DAS < 90 mmHg), pēc tam atsākot ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Ja 4. pakāpes hipertensija atkārtojas, Alunbrig lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Bradikardija (mazāk nekā 60 sm)	Simptomātiska bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, līdz mazinās asimptomātiska bradikardija vai sirdsdarbības ātrums mierā stāvoklī ir 60 sitieni minūtē vai vairāk. Ja ir indentificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta, vai to deva ir pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz 60 sitieniem minūtē vai vairāk miera stāvoklī, jāatsāk Alunbrig lietošana iepriekšējā devā. Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, vai ja vienlaicīgi lietoto zāļu lietošana nav pārtraukta vai deva nav pielāgota, Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1.tabulā līdz bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai vai sirdsdarbības ātrums ir vismaz 60 sitieni minūtē vai vairāk miera stāvoklī.
	Bradikardija ar dzīvībai bīstamām sekām, indicēta neatliekama iejaukšanās	<ul style="list-style-type: none"> Ja ir indentificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta, vai to deva ir pielāgota, Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā līdz bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai vai sirdsdarbības ātrums ir vismaz 60 sitieni minūtē vai vairāk miera stāvoklī, pacientu bieži kontrolējot kā klīniski indicēts. Alunbrig lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja nav indentificētas vienlaicīgi lietotās bradikardiju veicinošas zāles. Atkārtotās gadījumā Alunbrig lietošana jāpārtrauc pilnīgi.
KFK līmeņa paaugstināšanās	KFK 3. pakāpes līmeņa paaugstināšanās (> 5,0 x NAR)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1. pakāpei (≤ 2,5 x ANR) vai sākuma stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā. Ja atkārtojas 3. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1. pakāpei (≤ 2,5 x ANR) vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
	KFK 4. pakāpes līmeņa paaugstināšanās (>10,0 x NAR)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1.pakāpei (≤ 2,5 x ANR) vai sākuma stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās	3. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās ($> 2,0 \times \text{NAR}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz $\leq 1.$ pakāpei ($\leq 1,5 \times \text{ANR}$) vai sākuma stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā. Ja 3. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz $\leq 1.$ pakāpei ($\leq 1,5 \times \text{ANR}$) vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās ($> 5,0 \times \text{NAR}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz $\leq 1.$ pakāpei ($\leq 1,5 \times \text{ANR}$), pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
Hepatotoksicitāte	$\geq 3.$ pakāpes alanīna aminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās ($> 5,0 \times \text{NAR}$) ar bilirubīnu $\leq 2 \times \text{NAR}$	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim vai vismaz līdz $3 \times \text{NAR}$ vai zemāk, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
	$\geq 2.$ pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās ($> 3 \times \text{NAR}$) ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $> 2 \times \text{NAR}$, bez holestāzes vai hemolīzes	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
Hiperglikēmija	3. pakāpe (lielāka par 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l) vai lielāka	<ul style="list-style-type: none"> Ja ar optimālu medicīnisko ārstēšanu nav iespējams panākt adekvātu hiperglikēmijas kontroli, Alunbrig lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz tiek panākta adekvāta hiperglikēmijas kontrole. Pēc uzlabošanās Alunbrig lietošanu var atsākt vai nu ar nākamo zemāko devu kā norādīts 1. tabulā vai tā lietošana jāpārtrauc pilnīgi.
Redzes traucējumi	2. vai 3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
Citas nevēlamās blakusparādības	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā. Ja 3. pakāpes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošanu pilnīgi pārtrauc.
	4. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
		<p>kā norādīts 1. tabulā.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ja 4. pakāpes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošanu pilnīgi pārtrauc.
<p>sm = sitienu minūtē; KFK = kreatīna fosfokināze; DAS = diastoliskais asinsspiediens; SA = sirdsdarbības ātrums; SAS = sistoliskais asinsspiediens; NAR = normas augšējā robeža</p>		

*Klasificēti pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem. Versija 4.0 (NCI CTCAE v4).

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Ierobežotie dati par Alunbrig drošumu un efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem neliecina, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuri vecāki par 85 gadiem, nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Devu pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicama samazināta sākuma deva 60 mg vienu reizi dienā pirmās 7 dienās, pēc tam 120 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Alunbrig devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ≥ 30 ml/min) nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR < 30 ml/min) ieteicama samazināta sākuma deva 60 mg vienu reizi dienā pirmās 7 dienās, pēc tam 90 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē, vai nerodas jauni elpošanas traucējumu simptomi, kas var norādīt uz IPS/pneimoniju vai esošie nepasliktinās (piemēram, aizdusa, klepus utt.), jo īpaši pirmajā nedēļā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Alunbrig drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Alunbrig paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Alunbrig var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no tā.

Greipfrūti vai greipfrūtu sula var paaugstināt brigatiniba koncentrāciju plazmā, un no to lietošanas vajadzētu izvairīties (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pulmonālās blakusparādības

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Alunbrig, var rasties smagas, dzīvībai bīstamas un letālas pulmonālās blakusparādības, tai skaitā tās, kuru pazīmes atbilst IPS/pneimonītam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vairums pulmonālās blakusparādības novērotas pirmajās 7 ārstēšanas dienās. 1. - 2. pakāpes pulmonālās blakusparādības izzūd, pārtraucot ārstēšanu vai pielāgojot devu. Lielāks vecums un īsāks intervāls (mazāk nekā 7 dienas) starp pēdējo krizotiniba devu un pirmo Alunbrig devu bija neatkarīgi saistīti ar šo pulmonālo blakusparādību rādītāju palielināšanos. Šie faktori jāņem vērā, uzsākot ārstēšanu ar Alunbrig. Pacienti ar IPS anamnēzē vai ar zāļu izraisītu pneimonītu tika izslēgti no pivotālā pētījuma.

Dažiem pacientiem pneimonīts radās vēlāk ārstēšanas laikā ar Alunbrig.

Pacienti jākontrolē, vai nerodas jauni simptomi vai nepasliktinās elpošanas simptomi (piemēram, aizdusa, klepus utt.), jo īpaši pirmajā ārstēšanas nedēļā. Pacientiem, kuriem pasliktinās elpošanas simptomi, nekavējoties jāizmeklē pneimonīta iespējamība. Ja ir aizdomas par pneimonītu, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, un pacients ir jānovērtē attiecībā uz citiem simptomu cēloņiem (piemēram, plaušu emboliju, audzēju progresēšanu un infekciozo pneimoniju). Deva ir attiecīgi jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Ar Alunbrig ārstētiem pacientiem novēroja hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Alunbrig terapijas laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens. Hipertensija jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām asinsspiediena kontrolei. Pacientiem biežāk jākontrolē sirdsdarbības ātrums, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas citu zāļu lietošanas, kas izraisa bradikardiju. Smagas hipertensijas gadījumā (3. pakāpe) Alunbrig lietošana jāpārtrauc, līdz hipertensija ir mazinājusies līdz 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim. Deva attiecīgi ir jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bradikardija

Ar Alunbrig ārstētiem pacientiem radās bradikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot Alunbrig kombinācijā ar citiem līdzekļiem, kas var izraisīt bradikardiju, jāievēro piesardzība. Regulāri jākontrolē sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens.

Ja rodas simptomātiska bradikardija, ārstēšana ar Alunbrig uz laiku jāpārtrauc, un jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles, par kurām zināms, ka tās var izraisīt bradikardiju. Līdz sirdsdarbības atjaunošanās deva ir attiecīgi jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dzīvībai bīstamas bradikardijas gadījumā, ja nav konstatēta vienlaicīgi lietoto zāļu veicinošā iedarbība vai atkārtošanās gadījumā, ārstēšana ar Alunbrig jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Ar Alunbrig ārstētiem pacientiem radās redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka ziņot par jebkādiem redzes traucējumu simptomiem. Ja rodas jauni simptomi vai pasliktinās esošie redzes traucējumu simptomi, jāapsver oftalmoloģiskā izmeklēšana un devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar Alunbrig, ir paaugstinājies KFK līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka ziņot par jebkādam neizskaidrotām muskuļu sāpēm, saspringumu vai vājumu.

Alunbrig terapijas laikā regulāri jākontrolē KFK līmenis. Pamatojoties uz KFK līmeņa paaugstināšanās pakāpi, ārstēšana ar Alunbrig uz laiku jāpārtrauc, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar Alunbrig, ir paaugstinājies amilāzes un lipāzes līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Alunbrig terapijas laikā regulāri jākontrolē lipāzes un amilāzes līmenis. Pamatojoties uz laboratorisko noviržu smaguma pakāpi, ārstēšana ar Alunbrig uz laiku jāpārtrauc, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar Alunbrig, ir paaugstinājies aknu enzīmu (aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes) un bilirubīna līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Alunbrig lietošanas uzsākšanas un pēc tam ik pēc 2 nedēļām pirmos 3 ārstēšanas mēnešus jāizvērtē aknu darbība, tai skaitā ASAT, ALT un kopējais bilirubīns. Pēc tam kontrole jāveic periodiski. Pamatojoties uz laboratorisko noviržu smaguma pakāpi, ārstēšana ar Alunbrig uz laiku jāpārtrauc, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Alunbrig, ir paaugstinājies glikozes līmenis serumā. Pirms Alunbrig terapijas uzsākšanas jāizvērtē glikozes līmenis serumā tukšā dūšā un periodiski jākontrolē to arī pēc tam. Pēc nepieciešamības jāuzsāk antihiperglikēmisko zāļu terapija vai jāpielāgo to deva. Ja ar optimālu medicīnisko ārstēšanu nav iespējams panākt adekvātu hiperglikēmijas kontroli, Alunbrig lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz tiek sasniegta adekvāta hiperglikēmijas kontrole; pēc atjaunošanās var apsvērt samazināt devu, kā aprakstīts 1. tabulā, vai Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Zāļu mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas Alunbrig lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, Alunbrig deva jāsamazina no 180 mg līdz 90 mg vai no 90 mg līdz 60 mg. Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas Alunbrig lietošana jāatsāk ar devu, kas bija panesama pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

Jāizvairās Alunbrig lietošanas laikā lietot spēcīgus un vidēji spēcīgus CYP3A induktorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fertilitāte

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Alunbrig un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāiesaka lietot efektīvu nehormonālu kontracepciju. Vīriešiem ar partneri reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alunbrig devas lietošanas jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Laktoze

Alunbrig satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt brigatinība koncentrāciju plazmā

CYP3A inhibitori

In vitro pētījumi pierādīja, ka brigatinībs ir CYP3A4/5 substrāts. Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 200 mg itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, devu divreiz dienā lietošana, ar brigatinība monoterapijas devu 90 mg paaugstināja brigatinība C_{max} par 21%, AUC_{0-INF} – par 101% (2 reizes) un AUC_{0-120} – par 82% (< 2 reizes), salīdzinot ar brigatinība 90 mg devas lietošanu monoterapijā. Jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru, tai skaitā, bet ne tikai, dažu pretvīrusu līdzekļu (piemēram, indinavīra, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra), makrolīdu antibiotiku (piemēram, klaritromicīna, telitromicīna, troleandomicīna), pretsēnīšu līdzekļu (piemēram, ketokonazola, vorikonazola), mibefradila un nefazodona, lietošanas kopā ar Alunbrig. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, Alunbrig deva jāsamazina par aptuveni 50% (t.i., no 180 mg līdz 90 mg vai no 90 mg līdz 60 mg). Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas

Alunbrig lietošana jāatsāk ar devu, kas bija panesama pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori (piem., diltiazems un verapamils) var palielināt brigatiniba AUC par aptuveni 40%, pamatojoties uz simulācijām, kas iegūtas no fizioloģiski pamatota farmakokinētiskā modeļa. Lietojot Alunbrig kombinācijā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, deva nav jāpielāgo. Lietojot Alunbrig vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, pacienti rūpīgi jānovēro.

Greipfrūti vai greipfrūtu sula var arī paaugstināt brigatiniba koncentrāciju plazmā, un no to lietošanas vajadzētu izvairīties (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP2C8 inhibitori

In vitro pētījumi pierādīja, ka brigatinibs ir CYP2C8 substrāts. Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 600 mg gemfibrozila, spēcīgā CYP2C8 inhibitora, devu lietošana divas reizes dienā ar vienu 90 mg brigatiniba devu pazemināja brigatiniba C_{max} par 41%, AUC_{0-INF} – par 12% un AUC_{0-120} – par 15%, salīdzinot ar 90 mg brigatiniba devas lietošanu monoterapijā. Gemfibrozila ietekme uz brigatiniba farmakokinētiku nav klīniski nozīmīga, un brigatiniba iedarbības samazināšanas pamatmehānisms nav zināms. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

P-gp un BCRP inhibitori

Brigatinibs ir P glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts *in vitro*. Ņemot vērā to, ka brigatinibam ir augsta šķīdība un augsta caurlaidība, sagaidāms, ka P-gp un BCRP inhibīcija neradīs klīniski nozīmīgas brigatiniba sistēmiskās iedarbības izmaiņas. Lietojot Alunbrig vienlaicīgi ar P-gp un BCRP inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

Zāles, kas var pazemināt brigatiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A induktori

Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 600 mg rifampicīna, spēcīga CYP3A induktora, devu lietošana ar vienu 180 mg brigatiniba devu pazemināja brigatiniba C_{max} par 60%, AUC_{0-INF} par 80% (5 reizes) un AUC_{0-120} par 80% (5 reizes), salīdzinot ar brigatiniba 180 mg devas lietošanu monoterapijā. Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru, tai skaitā, bet ne tikai, rifampicīna, karbamazepīna, fenitoīna, rifabutinā, fenobarbitāla un asinszāles, vienlaicīgas lietošanas ar Alunbrig.

Vidēji spēcīgi CYP3A induktori var samazināt brigatiniba AUC par aptuveni 50%, pamatojoties uz simulācijām, kas iegūtas no fizioloģiski pamatota farmakokinētiskā modeļa. Jāizvairās no vidēji spēcīgu CYP3A induktoru, tai skaitā, bet ne tikai, efavirenza, modafinila, bosentāna, etravirīna un nafcilīna, lietošanas kopā ar Alunbrig.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt brigatinibs

CYP3A substrāti

In vitro pētījumi hepatocītos liecina, ka brigatinibs ir CYP3A4 induktors. Klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar CYP3A jutīgiem substrātiem nav veikti. Brigatinibs var pazemināt vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju plazmā, kuras pārsvarā metabolizē CYP3A. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas Alunbrig lietošanas ar CYP3A substrātiem, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, alfentanilu, fentanilu, hinidīnu, ciklosporīnu, sirolimusu, takrolimu), jo to efektivitāte var būt samazināta.

Alunbrig var inducēt arī citus enzīmus un transportolbaltumvielas (piemēram, CYP2C, P-gp), izmantojot tos pašus mehānismus, kas ir atbildīgi par CYP3A indukciju (piemēram, pregnāna X receptoru aktivāciju).

Transportolbaltumvielu substrāti

Brigatiniba lietošana vienlaicīgi ar P-gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu, kolhicīnu, pravastatīnu), BCRP (piemēram, metotreksātu, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu), organisko katjonu transportolbaltumvielu 1 (OCT1), vairākām zālēm un toksīnu ekstrūzijas proteīnu 1 (MATE1), un 2K

(MATE2K) var paaugstināt tā koncentrāciju plazmā. Lietojot Alunbrig kopā ar šo transportolbaltumvielu substrātiem, kam ir šaurs terapeitisks indekss (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu, metotreksātu), pacienti rūpīgi jākontrolē.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar Alunbrig, jāiesaka izvairīties no grūtniecības, un vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar Alunbrig, jāiesaka ārstēšanas laikā nekļūt par bērna tēvu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Alunbrig un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto efektīva nehormonāla kontracepcija. Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, terapijas laikā, un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Alunbrig devas lietošanas, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Alunbrig lietošana grūtniecēm var kaitīgi ietekmēt augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskie dati par Alunbrig lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Alunbrig grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana. Ja Alunbrig lieto grūtniecības laikā vai, ja sievietei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Alunbrig izdalās cilvēka pienā. Pēc pieejamiem datiem nevar izslēgt iespējamo izdalīšanos cilvēka pienā. Alunbrig terapijas laikā jāpārtrauc zīdīšana.

Fertilitāte

Dati par Alunbrig ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar vīriešu dzimuma dzīvniekiem, Alunbrig var samazināt tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Alunbrig maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība, jo Alunbrig lietošanas laikā pacientiem var būt redzes traucējumi, reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādības, kas aprakstītas šajā sadaļā, tika identificētas divos klīniskajos pētījumos: pētījums 201 (ALTA): randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums ar Alunbrig (N = 219) ārstētiem pacientiem, kuriem bija ALK + NSŠPV un kuriem iepriekš slimība ārstēšanas laikā krizotinību progresēja. Pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā, lai saņemtu vai nu Alunbrig 90 mg vienu reizi dienā nepārtraukti (90 mg režīms), vai 180 mg vienu reizi dienā, 7 dienās sasniedzot 90 mg vienreiz dienā (180 mg režīms).

Pētījums 101: atklāts, daudzcentru, 1/2 fāzes devas palielināšanas/paplašināšanas pētījums pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem.

Visbiežāk novērotās blakusparādības ($\geq 25\%$), par kurām tika ziņots pacientiem, kuri tika ārstēti ar Alunbrig ieteicamo devu shēmu, bija ASAT līmeņa paaugstināšanās, hiperglikēmija, hiperinsulinēmija, anēmija, KFK līmeņa paaugstināšanās, slikta dūša, lipāzes līmeņa paaugstināšanās, samazināts limfocītu skaits, ALAT līmeņa paaugstināšanās, caureja, amilāzes līmeņa paaugstināšanās, nogurums, klepus, galvassāpes, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, hipofosfatēmija, APTT

paaugstināšanās, izsitumi, vemšana, aizdusa, hipertensija, leikocītu skaita samazināšanās, mialģija un perifēra neiropātija.

Visbiežāk novērotās nopietnās blakusparādības ($\geq 2\%$), par kurām tika ziņots pacientiem, kuri tika ārstēti ar Alunbrig ieteicamo devu shēmu, izņemot gadījumus, kas saistīti ar audzēja progresēšanu, bija pneimonīts, pneimonija un aizdusa.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots ALTA un pētījumā 101, lietojot ieteicamo dozēšanas shēmu, ir norādītas 3. tabulā un uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas ir: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to sastopamības biežuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņot ar Alunbrig ārstētiem pacientiem ALTA un pētījumā 101 (pēc vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), 4.0 versija)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības [†] Visas pakāpes	Nevēlamās blakusparādības 3.-4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija ^a Augšējo elpceļu infekcija	
	Bieži		Pneimonija ^a
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Limfocītu skaita samazināšanās APTT palielināšanās Leikocītu skaita samazināšanās Neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās Trombocītu skaita samazināšanās	Limfocītu skaita samazināšanās
	Bieži		APTT palielināšanās Anēmija Neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperglikēmija Hiperinsulīnēmija ^b Hipofosfatēmija Samazināta ēstgriba Hipokaliēmija Hipomagnīēmija Hiponatriēmija Hiperkalciēmija	
	Bieži		Hipofosfatēmija Hiperglikēmija Hiponatriēmija Hipokaliēmija Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Bezmiēgs	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes ^c Perifēra neiropātija ^d Reibonis	
	Bieži	Atmiņas traucējumi Disgeizija	Perifēra neiropātija ^d Galvassāpes ^c
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Redzes traucējumi ^e	
	Bieži		Redzes traucējumi ^e

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības[†] Visas pakāpes	Nevēlamās blakusparādības 3.- 4. pakāpe
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Tahikardija ^f Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā Bradikardija ^g Palpitācija	
	Retāk		Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus Aizdusa ^h	
	Bieži	Pneimonīts ⁱ	Pneimonīts ⁱ Aizdusa ^h
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Lipāzes līmeņa paaugstināšanās Slikta dūša Caureja ^j Amilāzes līmeņa paaugstināšanās Vemšana Aizcietējumi Sāpes vēderā ^k Sausa mute Stomatīts ^l	Lipāzes līmeņa paaugstināšanās
	Bieži	Dispepsija Meteorisms	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās Sāpes vēderā ^k
	Retāk	Pankreatīts	Slikta dūša Dispepsija Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	ASAT līmeņa paaugstināšanās ALAT līmeņa paaugstināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās	
	Bieži	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs Hiperbilirubinēmija	ASAT līmeņa paaugstināšanās ALAT līmeņa paaugstināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ^m Nieze	
	Bieži	Sausa āda Fotosensitivitātes reakcija	Izsitumi ^m Fotosensitivitātes reakcija
	Retāk		Sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Paaugstināts KFK līmenis asinīs Mialģija ⁿ Artralģija Muskuļu skeleta sāpes krūšu kurvī	Paaugstināts KFK līmenis asinīs
	Bieži	Sāpes ekstremitātēs Skeleta-muskuļu stīvums	Sāpes ekstremitātēs

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības [†] Visas pakāpes	Nevēlamās blakusparādības 3.-4. pakāpe
	Retāk		Mialģija ⁿ
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums ^o Tūska ^p Drudzis	
	Bieži	Sāpes Nekardiālas sāpes krūtīs Diskomforts krūtīs	Nogurums ^o
	Retāk		Nekardiālas sāpes krūtīs Drudzis
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	
	Retāk		Ķermeņa masas samazināšanās

^a Ietver netipisku pneimoniju, pneimoniju, aspirācijas pneimoniju, pseidomonu pneimoniju, apakšējo elpceļu infekciju, apakšējo elpceļu vīrusu infekciju, plaušu infekciju

^b Stadija nav piemērojama

^c Ietver galvassāpes, sinusa galvassāpes, diskomforta sajūtu, migrēnu, spriedzes galvassāpes

^d Ietver parestēziju, perifēru sensoru neiropātiju, dizestēziju, hiperestēziju, hipoestēziju, neiralģiju, perifēru neiropātiju, neirotoksicitāti, perifēru motoru neiropātiju, polineiropātiju

^e Ietver izmainītu dziļuma redzes uztveri, astenopiju, kataraktu, krāsu aklumu, diplopiju, glaukomu, paaugstinātu acs iekšējo spiedienu, makulas tūska, fotofobiju, fotopsiju, tīklenes tūska, neskaidru redzi, redzes asuma samazināšanos, redzes lauka defektu, redzes traucējumus, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, peldoši objekti stiklveida ķermenī, *amaurosis fugax*

^f Ietver sinusa tahikardiju, tahikardiju

^g Ietver bradikardiju, sinusa bradikardiju

^h Ietver aizdusu, aizdusu slodzes laikā

ⁱ Ietver intersticiālu plaušu slimību, pneimonītu

^j Ietver caureju, infekciozo caureju

^k Ietver diskomforta sajūtu vēderā, vēdera uzpūšanos, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēderā augšdaļā, diskomforta sajūtu epigastrijā

^l Ietver aftozu stomatītu, stomatītu, aftozu čūlu, čūlas mutē, mutes dobuma gļotādas pūslīšus

^m Ietver aknes veida dermatītu, eritēmu, eksfoliatīvus izsitumus, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulo-papulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezi, pustulozus izsitumus, dermatītu, alergisku dermatītu, ģeneralizētu eritēmu, eritēmu, folikulārus izsitumus, nātreni

ⁿ Ietver skeleta-muskuļu sāpes, mialģiju, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājumu, muskuļu raustīšanos, skeleta-muskuļu diskomfortu

^o Ietver astēniju, nogurumu;

^p Ietver plakstiņu tūska, sejas tūska, lokalizētu tūska, perifēru tūska, periorbitālu tūska, sejas pietūkumu, ģeneralizētu tūska, perifēru tūska

[†] Nevēlamo blakusparādību terminu biežums saistīts ar ķīmisko un hematoloģisko laboratorisko rādītāju izmaiņām, kas tika noteikts, pamatojoties uz patoloģisko laboratorisko rādītāju izmaiņu biežumu no sākotnējā stāvokļa.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pulmonālās blakusparādības

ALTA pētījumā ārstēšanas sākumā (9 dienu laikā, sākuma laika mediāna: 2 dienas); 6,4% pacientu bija jebkādas pakāpes pulmonālās blakusparādības, tai skaitā IPS/pneimonīts, pneimonija un aizdusa; 2,7% pacientu bija 3.,4. pakāpes plaušu bojājumi un 1 pacientam (0,5%) bija pneimonija ar letālām sekām. Pēc 1.-2. pakāpes pulmonālām blakusparādībām ārstēšana ar Alunbrig tika vai nu pārtraukta un pēc tam atsākta, vai tika samazināta deva. Pacientiem (N = 137) devas palielināšanas pētījumā (pētījums 101) bija arī agrīnas pulmonālas blakusparādības, tai skaitā trīs letāli gadījumi (hipoksija, akūts respiratorā distresa sindroms un pneimonija).

Turklāt 2,3% pacientu ALTA pētījumā vēlāk ārstēšanas laikā bija pneimonīts, 2 pacientiem bija 3. pakāpes pneimonīts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

ALTA pētījumā 13,5% pacientu ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar 4,2% pacientu < 65 gadu vecumā, bija agrīnas pulmonālas nevēlamās blakusparādības.

Hipertensija

ALTA pētījumā par hipertensiju ziņoja 28% pacientu, kuri ārstēti ar Alunbrig 180 mg devu shēmu, un 10% pacientu bija 3. pakāpes hipertensija. Hipertensijas dēļ devu samazināja 0,9% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu. Vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens visiem pacientiem laika gaitā paaugstinājās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Bradikardija

ALTA pētījumā par bradikardiju ziņoja 4,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu.

Sirdsdarbības ātrums mazāks par 50 sitieniem minūtē (sm) tika ziņots 8,2% pacientu, kuri lietoja 180 mg shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

ALTA pētījumā par redzes traucējumu blakusparādībām ziņoja 18% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. No tiem tika ziņots par trim 3. pakāpes blakusparādībām (2,7%), tai skaitā makulas tūsku un kataraktu.

Diviem pacientiem (1,8%), lietojot 180 mg devas shēmu, redzes traucējumu dēļ tika samazināta deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Perifēra neiropātija

ALTA pētījumā par perifērās neiropātijas blakusparādībām tika ziņots 27,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar 180 mg devas shēmu. Trīsdesmit procentiem pacientu izzuda visas perifērās neiropātijas blakusparādības. Perifērās neiropātijas blakusparādību ilguma mediāna bija 4,5 mēneši, maksimālais ilgums bija 28,7 mēneši.

Kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

ALTA pētījumā par KFK līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 50% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3.-4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija 13,6%. Laika mediāna līdz KFK līmeņa paaugstināšanās bija 27 dienas.

KFK līmeņa paaugstināšanās dēļ devu samazināja 6,4% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās

ALTA pētījumā par amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 43% un 50% pacientu, kuri lietoja Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3. un 4. pakāpes amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija attiecīgi 8,2% un 10%. Laika mediāna līdz amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās bija attiecīgi 17 dienas un 29 dienas.

Lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās dēļ devu samazināja attiecīgi 1,8% un 0,9% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Alta pētījumā par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 46% un 65% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3. un 4. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija attiecīgi 5,5% un 3,6%.

Nevienam pacientam ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ deva netika samazināta.

Hiperglikēmija

ALTA pētījumā 69% pacientu bija hiperglikēmija. 3 pakāpes hiperglikēmija bija 7,3% pacientu.

Nevienam pacientam hiperglikēmijas dēļ deva netika samazināta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiska antidota Alunbrig pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), un jānodrošina atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE43

Darbības mehānisms

Brigatinibs ir tirozīna kināzes inhibitors, kas iedarbojas uz ALK, c-ros onkogēnu 1 (ROS1) un insulīnam līdzīgu augšanas faktora 1 receptoru (IGF-1R). Brigatinibs *in vitro* un *in vivo* pētījumos inhibēja ALK fosforilēšanu un ALK mediēto pakārtotā signāla proteīna STAT3 fosforilēšanu.

Brigatinibs *in vitro* inhibēja šūnu līniju, kuras ekspresēja EML4-ALK un NPM-ALK saplūšanas olbaltumvielas, proliferāciju un uzrādīja no devas atkarīgu EML4-ALK pozitīva NSŠPV ksenotransplantāta augšanas inhibīciju pelēm. Brigatinibs *in vitro* un *in vivo* inhibēja ar rezistenci pret ALK inhibitoriem, tai skaitā G1202R un L1196M, saistītu EML4-ALK mutācijas formu ekspresējošu šūnu dzīvotspēju.

Sirds elektrofizioloģija

101 pētījumā Alunbrig QT intervāla pagarināšanās potenciāls tika novērtēts 123 pacientiem ar progresējošu ļaundabīgu audzēju pēc brigatiniba 30 mg – 240 mg devu lietošanas vienu reizi dienā. Maksimālās vidējās QTcF (koriģēts QT, izmantojot *Fridericia* metodi) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija mazākas par 10 msek. Iedarbības QT analīze neliecināja par koncentrācijas atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ALTA

Alunbrig drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā (1:1) atklātā, daudzcentru pētījumā (ALTA) 222 pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku ALK pozitīvu NSŠPV, kuriem slimība progresēja, lietojot krizotinibu. Atbilstības kritēriji ļāva iesaistīt pacientus ar dokumentētu ALK pārkārtošanos, pamatojoties uz validētu testu, ECOG 0-2 funkcionālo stāvokli un iepriekšēju ķīmijterapiju. Bez tam tika iekļauti pacienti ar metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS), ja tie bija neiroloģiski stabili un tiem nebija nepieciešama kortikosteroīdu devas palielināšana. Tika izslēgti pacienti ar plaušu intersticiālu slimību vai ar zāļu lietošanu saistītu pneimonītu anamnēzē.

Pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā, lai saņemtu Alunbrig 90 mg vienu reizi dienā (90 mg shēma, N = 112) vai 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju uz 90 mg vienu reizi dienā (180 mg shēma, N = 110). Novērošanas perioda ilguma mediāna bija 22,9 mēneši. Randomizācija tika stratificēta pēc metastāzēm smadzenēs (ir, nav) un vislabāko iepriekšējo atbildes reakciju uz krizotiniba terapiju (pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, jebkura cita atbildes reakcija/nezināma).

Galvenais mērķa kritērijs bija apstiprināta objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR) saskaņā ar atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (RECIST v1.1), ko izvērtēja pētnieks. Papildu mērķa kritēriji ietvēra apstiprinātu ORR, ko novērtēja neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC); laiks līdz atbildes reakcijai; dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS); atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DOR); kopējā dzīvildze un intrakraniālā ORR un intrakraniālā DOR, ko izvērtēja IRC.

ALTA pētījumā demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija vecuma mediāna – 54 gadi (diapazonā no 18 līdz 82 gadiem, 23% no 65 gadiem un vecāki), 67% – baltās rases un 31% aziāti, 57% sievietes, 36% ECOG FS 0 un 57% ECOG FS 1, 7% ECOG FS 2, 60% nekad nebija smēķējuši, 35% iepriekš smēķējuši, 5% pašlaik smēķē, 98% bija IV stadijā, 97% – adenokarcinoma un 74% – iepriekš ķīmijterapija. Visbiežākās ārpus krūškurvja metastāžu lokalizācijas bija smadzenes 69% (no kuriem 62% iepriekš bija saņēmuši staru terapiju smadzenēm), kauli 39% un aknas 26% gadījumos.

ALTA pētījuma analīzes efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. Pētnieka novērtētās PF Kaplana Meijera (KM) līkne S ir parādīta 1. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti ALTA pētījumā (ITT populācija)

Efektivitātes rādītāji	Pētnieku novērtējums		IRC novērtējums	
	90 mg devas shēma* N = 112	180 mg devas shēma† N = 110	90 mg devas shēma* N = 112	180 mg devas shēma† N = 110
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs				
(%)	46%	56%	51%	56%
TI‡	(35,57)	(45, 67)	(41, 61)	(47,66)
Laiks līdz atbildes reakcijai				
Mediāna (mēneši)	1,8	1,9	1,8	1,9
Atbildes reakcijas ilgums				
Mediāna (mēneši)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% TI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Mediāna (mēneši)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% TI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Kopējā dzīvildze				
Mediāna (mēneši)	29,5	34,1	NP	NP
95% TI	(18,2; NA)	(27,7; NA)	NP	NP
12 mēnešu dzīvildzes varbūtība (%)	70,3%	80,1%	NP	NP

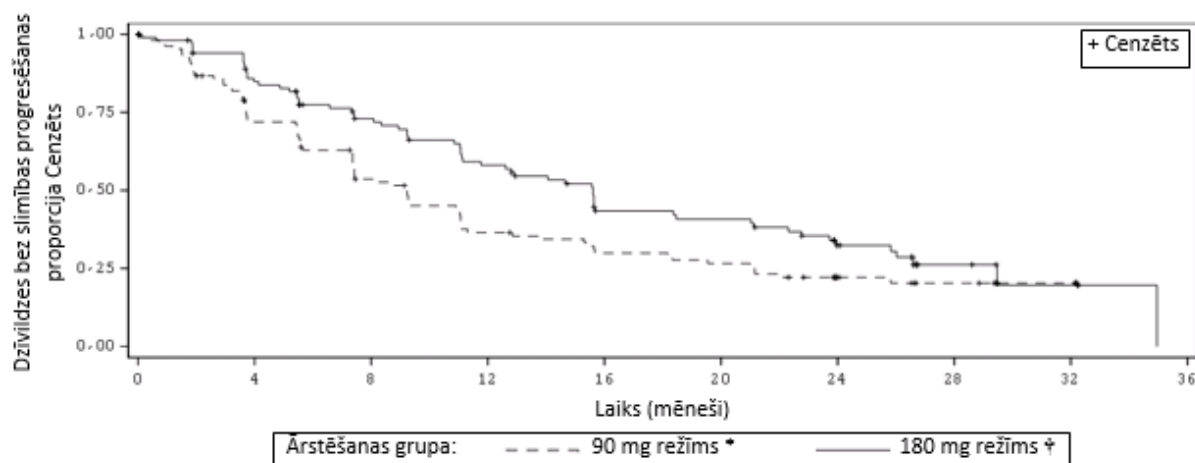
TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms; NP = nav piemērojams.

* 90 mg vienu reizi dienā.

† 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju uz 90 mg vienreiz dienā.

‡ Pētnieka novērtētā ORR ticamības intervāls ir 97,5%, bet IRC novērtētā ORR – 95%.

1.attēls. Pētnieku novērtētā sistēmiskā dzīvildze bez slimības progresēšanas: ITT populācija pēc terapijas grupas (ALTA)



Saīsinājumi: ITT = ārstēt paredzēto pacientu skaits.

Piezīme. Dzīvildze bez slimības progresēšanas tika definēta kā laiks no ārstēšanas uzsākšanas līdz dienai, kad slimības progresēšana bija pirmo reizi pamanāma, vai nāvei, atkarībā no tā, kurš no šiem notikumiem radās vispirms.

* 90 mg vienu reizi dienā.

† 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju ar 90 mg vienu reizi dienā.

Intrakraniālās ORR IRC novērtējumi un intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums pacientiem ALTA pētījumā ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs (≥ 10 mm garākā diametrā) sākotnējā stāvoklī ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Intrakraniālā efektivitāte pacientiem ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs sākotnējā stāvoklī ALTA pētījumā

IRC novērtētais efektivitātes rādītājs	Pacienti ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs sākotnējā stāvoklī	
	90 mg devas shēma* (N = 26)	180 mg devas shēma† (N = 18)
Intrakraniālas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs		
(%)	50%	67%
95% TI	(30, 70)	(41, 87)
Intrakraniālas slimības kontroles rādītājs		
(%)	85%	83%
95% TI	(65, 96)	(59, 96)
Intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums‡		
Mediāna (mēneši)	9,4	16,6
95% TI	(3,7; 24,9)	(3,7; NA)

% TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms.

* shēma 90 mg vienu reizi dienā.

† 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju uz 90 mg vienu reizi dienā.

‡ Notikumi ietver intrakraniālu slimības progresēšanu (jaunus bojājumus, intrakraniāla mērķa bojājuma diametra palielināšanos $\geq 20\%$ no minimālās pakāpes vai nepārprotamu intrakraniālu nemērķa bojājumu progresēšanu) vai nāvi.

Pacientiem ar jebkādam metastāzēm smadzenēs sākotnējā stāvoklī intrakraniālās slimības kontroles rādītājs bija 77,8% (95% TI 67,2-86,3) 90 mg grupā (N = 81) un 85,1% (95% TI 75-92,3) 180 mg grupā (N = 74).

Pētījums 101

Atsevišķā devu noteikšanas pētījumā 25 pacienti ar ALKpozitīvu NSŠPV, kuriem slimība progresēja pēc krizotiniba lietošanas, lietoja Alunbrig 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju uz 90 mg devu vienu reizi dienā. No šiem pacientiem 19 pacientiem bija pētnieku novērtēta apstiprināta objektīva atbildes reakcija (76%, 95% TI: 55, 91) un pēc KM aprēķinātā atbildes reakcijas ilguma mediāna 19 pacientiem ar atbildes reakciju bija 26,1 mēnesis (95% TI: 7,9; 26,1). KM PFS mediāna bija 16,3 mēneši (95% TI: 9,2; NA) un 12 mēnešu kopējās dzīvildzes varbūtība bija 84,0% (95% TI: 62,8; 93,7).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Alunbrig pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās plaušu karcinomas (sīkšūnu un nesīkšūnu karcinoma) gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pētījumā 101 pēc vienreizējas perorālās brigatiniba devas (30-240 mg) lietošanas pacientiem laika līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) mediāna bija 1-4 stundas pēc devas lietošanas. Pēc vienreizējas devas un līdzsvara stāvoklī sistēmiskā iedarbība bija proporcionāla devai, lietojot devu diapazonā no 60 mg līdz 240 mg vienu reizi dienā. Nelielu akumulāciju novēroja pēc atkārtotas devas lietošanas (ģeometriskā vidējā akumulācijas attiecība: no 1,9 līdz 2,4). Brigatiniba C_{max} ģeometriski vidējais līdzsvara stāvoklī, lietojot 90 mg un 180 mg devu vienu reizi dienā, bija attiecīgi 552 un 1452 ng/ml, un atbilstoši $AUC_{0-\tau}$ bija attiecīgi 8165 un 20276 h·ng/ml. Brigatinibs ir transportolbalumvielu P-gp un BCRP substrāts.

Veseliem indivīdiem augsta tauku satura maltīte, salīdzinot ar tukšu dūšu pēc nakts, samazina brigatiniba C_{max} par 13%, neietekmējot AUC. Brigatinību var lietot kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no tā.

Izkliede

Brigatinibs vidēji spēcīgi saistās (91%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un saistīšanās nebija atkarīga no koncentrācijas. Asins un plazmas koncentrācijas attiecība ir 0,69. Pacientiem, kuri lietoja brigatinību 180 mg vienu reizi dienā, brigatiniba izkļedes ģeometriskais vidējais šķietamais izkļedes tilpums (V_z/F) līdzsvara stāvoklī bija 153 l, kas norāda uz vidēju izkļedi audos.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecināja, ka brigatinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP2C8 un CYP3A4, un daudz mazākā mērā ar CYP3A5.

Pēc vienreizējas 180 mg [^{14}C] brigatiniba devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem N-demetilēšana un cisteīna konjugācija bija divi galvenie metaboliskā klīrensa ceļi. Urīnā un fēcēs kopā attiecīgi 48%, 27% un 9,1% radioaktīvās devas izdalījās kā neizmainīts brigatinibs, N-desmetilbrigatinibs (AP26123) un brigatiniba cisteīna konjugāts. Neizmainīts brigatinibs kopā ar AP26123 (3,5%) bija galvenais cirkulējošais radioaktīvais komponents (92%), kā arī primārais metabolīts, kas novērots *in vitro*. Pacientiem, AP26123 plazmas AUC līdzsvara stāvoklī bija < 10% no brigatiniba iedarbības. *In vitro* kināzes un šūnu novērtējumā metabolīts AP26123 inhibēja ALK ar apmēram 3 reizes mazāku potenciālu nekā brigatinibs.

Eliminācija

Pacientiem, kuri saņēma brigatinību 180 mg vienu reizi dienā, brigatiniba ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) līdzsvara stāvoklī bija 13 l/st, un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 24 stundas.

Galvenais brigatiniba izdalīšanās ceļš ir fēces. Sešiem veseliem vīriešiem, kuri saņēma vienreizēju perorālu 180 mg [¹⁴C] brigatiniba devu, 65% no ievadītās devas atklāja fēcēs un 25% no ievadītās devas atklāja urīnā. Neizmainīts brigatinibs veido attiecīgi 41% un 86% no kopējās radioaktivitātes fēcēs un urīnā, pārējā daļa ir metabolīti.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Brigatiniba farmakokinētika tika raksturota veseliem indivīdiem ar normālu aknu darbību (N = 9) un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh*, N = 6), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child Pugh*, N = 6) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh*, N = 6). Brigatiniba farmakokinētika bija līdzīga veseliem cilvēkiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child Pugh*) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh*) aknu darbības traucējumiem. Nesaistītā AUC_{0-INF} bija par 37% augstāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh*), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, brigatiniba farmakokinētika pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR ≥ 30 ml/min) ir līdzīga. Farmakokinētikas pētījumā nesaistītā AUC_{0-INF} bija par 94% augstāks pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR <30 ml/min, N = 6), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase un dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzē liecināja, ka rase un dzimums neietekmēja brigatiniba farmakokinētiku.

Vecums, ķermeņa masa un albumīna koncentrācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē liecināja, ka ķermeņa masa, vecums un albumīna koncentrācija klīniski nozīmīgi neietekmēja brigatiniba farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Brigatiniba farmakoloģiskā drošuma pētījumos atklāts pulmonālās iedarbības (izmainīts elpošanas ātrums; 1-2 reizes lielākas nekā cilvēka C_{max} gadījumā), kardiovaskulārās iedarbības (izmainīta sirdsdarbība un asinsspiediens, 0,5 reizes lielākas nekā cilvēka C_{max} gadījumā) un nieru darbības traucējumu (samazināta nieru darbība; 1-2,5 reizes lielākas nekā cilvēka C_{max} gadījumā) potenciāls, bet nebija nekādu norādījumu par QT intervāla pagarināšanās vai neirofunkcionālas iedarbības potenciālu.

Blakusparādības, kas novērotas dzīvniekiem iedarbības līmeņu, kas līdzīgi klīniskajiem iedarbības līmeņiem gadījumā ar iespējamu saistību ar klīnisko lietošanu, bija šādas: kuņģa un zarnu trakts, kaulu smadzenes, acis, sēklinieki, aknas, nieres, kauli un sirds. Šī iedarbība parasti bija atgriezeniska, izzūdot devas nelietošanas periodā, tomēr iedarbība uz acīm un sēkliniekiem bija nozīmīgi izņēmumi, jo neizzuda.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pērtiķiem tika novērotas plaušu izmaiņas (putojošie alveolārie makrofāgi), ≥ 0,2 reizes lielākas nekā cilvēka AUC gadījumā; tomēr tās bija minimālas un līdzīgas tām, par kurām ziņots kā par pamatatradi neārstētiem pērtiķiem, un šiem pērtiķiem nebija klīnisku pierādījumu par respiratoru distresu.

Brigatiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Brigatinibs *in vitro* nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Ames) vai zīdītāju šūnu hromosomu aberācijas testos, bet nedaudz palielināja mikro kodolu skaitu žurku kaulu smadzeņu mikro kodolu testā. Mikro kodolu indukcijas mehānisms bija patoloģiska hromosomu segregācija (aneugenitāte),

nevis klastogēna ietekme uz hromosomām. Šo iedarbību novēroja apmēram piecas reizes lielākas iedarbības uz cilvēku, lietojot 180 mg vienu reizi dienā, gadījumā.

Brigatinibs var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Atkārtotu devu pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota sēklinieku toksicitāte. Žurkām atklāja mazākus sēkliniekus, mazāku sēklinieku un priekšdziedzera masu un sēklinieku tubulāro deģenerāciju; šī iedarbība nebija atgriezeniska atveseļošanās periodā. Pērtiķiem atklāja samazinātus sēklinieku izmērus kopā ar hipospermatogēnēzes mikroskopiskiem pierādījumiem; šī iedarbība bija atgriezeniska atveseļošanās periodā. Kopumā šī iedarbība uz vīriešu dzimuma reproduktīvajiem orgāniem žurkām un pērtiķiem radās iedarbības, kas $\geq 0,2$ reizes lielāka par AUC, ko novēroja pacientiem, lietojot 180 mg vienu reizi dienā, gadījumā. Vispārējās toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem netika novērota redzama nevēlama iedarbība uz mātišu reproduktīvajiem orgāniem.

Embrija-augļa attīstības pētījumā, kurā grūsnām žurkām tika dotas brigatinība dienas devas organogēnēzes laikā, tika novērotas ar devu saistītas skeleta anomālijas, lietojot devas, kas bija zemas un apmēram 0,7 reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot 180 mg vienu reizi dienā. Iegūtie rezultāti ietver embriju letalitāti, samazinātu augļa augšanu un skeleta izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Hidrofobais koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Talks

Makrogols

Polivinilspirts

Titāna dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

3 gadi

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

2 gadi

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

Apaļas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar platu kaklu, ar divdaļīgu polipropilēna, bērniem neatveramu, skrūvējamu vāciņu ar folijas indukcijas aizzīmogotu pārklājumu. Pudele satur 60 vai 120 apvalkotās tabletes kopā ar vienu ABPE konteineri, kas satur molekulārā sieta desikantu.

Caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteris ar piekausētu papīra-laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir vai nu 28, 56 un 112 apvalkotās tabletes.

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

Apaļas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar platu kaklu, ar divdaļīgu polipropilēna, bērniem neatveramu, skrūvējamu vāciņu ar folijas indukcijas aizzīmogotu pārklājumu. Pudele satur 7 vai 30 apvalkotās tabletes kopā ar vienu ABPE konteineri, kas satur molekulārā sieta desikantu.

Caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteris ar piekausētu papīra-laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir vai nu 7 vai 28 apvalkotās tabletes.

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

Apaļas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar platu kaklu, ar divdaļīgu polipropilēna, bērniem neatveramu, skrūvējamu vāciņu ar folijas indukcijas aizzīmogotu pārklājumu. Pudele satur 30 apvalkotās tabletes kopā ar vienu ABPE konteineri, kas satur molekulārā sieta desikantu.

Caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteris ar piekausētu papīra-laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir 28 apvalkotās tabletes.

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums Alunbrig 90 mg and 180 mg apvalkotās tabletes

Katrs iepakojums satur divas kastītes, kas satur:

- Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
1 caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteris ar piekausētu papīra-laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir 7 apvalkotās tabletes.
- Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
3 caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteros ar piekausētu papīra-laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir 21 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pacienti jāinformē, ka desikanta iepakojums jātur pudelē un to nedrīkst norīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/001 60 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/002	120 tabletes pudelē
EU/1/18/1264/011	28 tabletes kartona kastītē
EU/1/18/1264/003	56 tabletes kartona kastītē
EU/1/18/1264/004	112 tabletes kartona kastītē

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/005	7 tabletes pudelē
EU/1/18/1264/006	30 tabletes pudelē
EU/1/18/1264/007	7 tabletes kartona kastītē
EU/1/18/1264/008	28 tabletes kartona kastītē

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/009	30 tabletes pudelē
EU/1/18/1264/010	28 tabletes kartona kastītē

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletes kartona kastītē
------------------	--

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. 22. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Units 23/24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Lielbritānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Alunbrig izplatīšanas uzsākšanas Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RĀĪ) katrā valstī ir jāvienojas ar savas valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot mediju komunikāciju, izplatīšanas kārtību un citiem programmas aspektiem.

RAĪ ir jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Alunbrig tiek izplatīts, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu izrakstīt un pacientiem, kuri varētu lietot Alunbrig, ir pieejams/izsniegts šāds izglītojošais materiāls:

Pacienta brīdinājuma karte

- **Pacienta brīdinājuma kartei** ir jāsaturs šāda galvenā informācija:

- brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kas jebkurā brīdī ārstē pacientu, tai skaitā ārkārtas apstākļos, ka pacients lieto Alunbrig;
- ka ārstēšana ar Alunbrig var paaugstināt agrīnu plaušu darbības traucējumus (ieskaitot intersticiālu plaušu slimību un pneimonītu) risku;
- pazīmes vai simptomi, kas rada bažas par drošumu un kad jāsaazinās ar VAS;
- ārsta, kurš ir nozīmējis ārstēšanu ar Alunbrig, kontaktinformācija.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk raksturotu brigatinība efektivitāti un drošumu ALK pozitīva NSSPV pacientu ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz III fāzes AP26113-13-301 klīniskā pētījuma ziņojums, kurā salīdzina brigatinību un krizotinību pacientiem ar progresējošu ALK + NSSPV, kuri iepriekš nav saņēmuši ALK terapiju.	2020. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ārējais kartona iepakojums:
Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais kartona iepakojums:
Alunbrig 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais kartona iepakojums:
PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alunbrig 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ārējais kartona iepakojums:
Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais kartona iepakojums:
Alunbrig 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais kartona iepakojums
PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA ĀREJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alunbrig 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (IESKAITOT BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 90 mg apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.
Katra 180 mg apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.
Katrs iepakojums satur divas kastītes.
7 Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
21 Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

Alunbrig 90 mg vienu reizi dienā pirmās 7 dienas, pēc tam 180 mg vienu reizi dienā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM - 7 TABLETES, 90 MG – 7 DIENU ĀRSTĒŠANAI (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.
Katra kastīte satur 7 Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

Alunbrig 90 mg
brigatinib
No 1.dienas līdz 7.dienai
7 Alunbrig 90 mg tabletes

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alunbrig 90 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS - ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS. – 90 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM – 21 TABLETES, 180 MG – 21 DIENU ĀRSTĒŠANAI (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. **Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

Katra kastīte satur 21 Alunbrig 180 mg apvalkoto tableti

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

Alunbrig 180 mg
brigatinib

No 8.dienas līdz 28.dienai

21 Alunbrig 180 mg tabletes

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alunbrig 180 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS - ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS. – 180 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Ārējais kartona iepakojums:
Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1264/009 30 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais kartona iepakojums:
Alunbrig 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais kartona iepakojums:
PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1264/010 28 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alunbrig 180 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Alunbrig un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Alunbrig lietošanas
3. Kā lietot Alunbrig
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Alunbrig
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Alunbrig un kādam nolūkam to lieto

Alunbrig satur aktīvo vielu brigatinību, pretvēža zāļu veidu, ko sauc par kināzes inhibitoru. Alunbrig lieto, lai pieaugušajiem ārstētu **plaušu vēzi**, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, progresējošā stadijā. To lieto pacientiem, kuru plaušu vēzis ir saistīts ar patoloģiju gēnā, ko sauc par anaplastiskas limfomas kināzi (ALK).

Kā Alunbrig darbojas

Patoloģisks gēns ražo izmainītu olbaltumvielu, kas zināma kā kināze, kas veicina vēža šūnu augšanu. Alunbrig bloķē šīs izmainītās olbaltumvielas darbību, tā palēninot vēža augšanu un izplatīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Alunbrig lietošanas

Nelietojiet Alunbrig šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret brigatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Alunbrig lietošanas vai lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- **plaušu darbības vai elpošanas traucējumi**
Plaušu darbības traucējumi, dažkārt smagi, biežāk sastopami pirmo 7 ārstēšanās dienu laikā. Simptomi var būt līdzīgi plaušu vēža simptomiem. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kādi jauni simptomi vai simptomu pasliktināšanās, tai skaitā elpošanas diskomforts, elpas trūkums, sāpes krūtīs, klepus un drudzis;

- **augsts asinsspiediens;**
- **lēna sirdsdarbība (bradikardija);**
- **redzes traucējumi**

Informējiet ārstu par visiem redzes traucējumiem, kas rodas ārstēšanas laikā, piemēram, gaismas zibšņi, neskaidra redze vai gaisma, kuras laikā Jums sāp acis;

- **muskuļu problēmas**
Informējiet savu ārstam par jebkādam neskaidrām muskuļu sāpēm, saspringumu vai vājumu;
- **aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi;**
- **aknu darbības traucējumi;**
- **augsts cukura līmenis asinīs.**

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir aknu darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi vai arī Jums tiek veikta dialīze.

Ārstam var būt jāpielāgo ārstēšana vai jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar Alunbrig uz laiku vai pilnīgi. Skatīt arī 4. punkta sākumu.

Bērni un pusaudži

Alunbrig lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Alunbrig lietošana līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Alunbrig

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Alunbrig var ietekmēt šādas zāles un šādas citas zāles var ietekmēt Alunbrig:

- **ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols:** zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- **indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs:** zāles HIV infekcijas ārstēšanai;
- **klaritromicīns, telitromicīns, troleandomicīns:** zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai;
- **mibefradils:** zāles sirds ritma traucējumu un augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- **nefazodons:** zāles depresijas ārstēšanai;
- **asinszāle:** augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- **karbamazepīns:** zāles epilepsijas, eiforijas/depresijas epizožu un dažu sāpju traucējumu ārstēšanai;
- **fenobarbitāls, fenitoīns:** zāles epilepsijas ārstēšanai;
- **rifabutīns, rifampicīns:** zāles tuberkulozes vai dažu citu infekciju ārstēšanai;
- **digoksīns:** zāles sirds slimību ārstēšanai;
- **dabigatrāns:** zāles, kas kavē asins recēšanu;
- **kolhicīns:** zāles podagras paasinājuma ārstēšanai;
- **pravastatīns, rosuvastatīns:** zāles, kas pazemina paaugstinātu holesterīna līmeni;
- **metotreksāts:** zāles smagu locītavu iekaisuma, vēža un ādas slimības psoriāzes ārstēšanai;
- **sulfasalazīns:** zāles smagu zarnu un reimatiska locītavu iekaisuma ārstēšanai;
- **efavirens, etravirīns:** zāles HIV infekcijas ārstēšanai;
- **modafinils:** zāles narkolepsijas ārstēšanai;
- **bosentāns:** zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- **nafcilīns:** zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- **alfentanils, fentanils:** zāles sāpju ārstēšanai;
- **hinidīns:** zāles neregulāra sirds ritma ārstēšanai;
- **ciklosporīns, sirolīms, takrolīms:** zāles imūnās sistēmas nomākšanai.

Alunbrig kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas laikā izvairieties no jebkādu greipfrūtu produktu lietošanas, jo tie var izmainīt brigatiniba daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība

Alunbrig lietošana grūtniecības laikā **nav ieteicama**, ja vien ieguvums neatsver iespējamo risku bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar savu ārstu, lai apspriestu Alunbrig lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar Alunbrig, jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc Alunbrig lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva nehormonāla kontracepcija. Jautājiet savam ārstam par dzimstības kontroles metodēm, kas būtu Jums piemērotas.

Barošana ar krūti

Ārstēšanās laikā ar Alunbrig **nebarojiet bērnu ar krūti**. Nav zināms, vai brigatinibs nonāk mātes pienā un vai tas var kaitēt bērnam.

Fertilitāte

Vīriešiem, kuri saņem ārstēšanu ar Alunbrig, ārstēšanas laikā nav ieteicams kļūt par tēvu bērnam un lietot efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Alunbrig var izraisīt redzes traucējumus, reiboni vai nogurumu. Ja ārstēšanas laikā rodas šādas pazīmes, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Alunbrig satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Alunbrig

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir

Viena 90 mg tablete vienu reizi dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās; pēc tam viena 180 mg tablete vienu reizi dienā.

Nemainiet devu bez konsultēšanās ar ārstu. Jūsu ārsts var pielāgot devu atbilstoši Jūsu vajadzībām, un, lai nodrošinātu jauno ieteicamo devu, var būt nepieciešams lietot 30 mg tableti.

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

Ārstēšanas ar Alunbrig sākumā, ārsts iespējams Jums izrakstīs ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu.

Lietošanas veids

- Lietojiet Alunbrig vienu reizi dienā katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Tabletes norijiet veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nekošļājiet vai nešķīdiniet tabletes.
- Tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

- Ja pēc Alunbrig lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet vairāk tabletes līdz nākošās paredzētās devas lietošanas laikam.

Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

Ja esat lietojis Alunbrig vairāk nekā noteikts

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts.

Ja esat aizmirsis lietot Alunbrig

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Alunbrig

Nepārtrauciet Alunbrig lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- **augsts asinsspiediens**
Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas galvassāpes, reibonis, neskaidra redze, sāpes krūtīs vai elpas trūkums;
- **redzes traucējumi**
Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās redzes traucējumi, piemēram, gaismas zibšņi, neskaidra redze vai gaisma, kuras laikā Jums sāp acis.
Ārsts var pārtraukt Alunbrig terapiju un nosūtīt Jūs pie acu ārsta;
- **analīzēs paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs** - var liecināt par muskuļu bojājumu, piemēram, sirds. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums;
- **analīzēs paaugstināts amilāzes vai lipāzes līmenis asinīs** - var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu.
Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera augšdaļā, tai skaitā sāpes vēderā, kas pasliktinās ēšanas laikā, kas izplatīties arī uz muguru, svāra zudums vai slikta dūša;
- **analīzēs paaugstināts aknu enzīmu (aspartāta aminotransferāzes, alanīnaminotransferāzes) līmenis asinīs** - var liecināt par aknu šūnu bojājumiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera labajā pusē, Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzeltenīgi, vai urīns ir tumšs;
- **paaugstināts cukura līmenis asinīs**
Pastāstiet ārstam, ja Jums ir izteiktas slāpes, urinēšana biežāk nekā parasti, jūtaties ļoti izsalcis, slikta sajūta vēderā, vājums vai nogurums vai apjukums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- **plaušu iekaisums**
Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādi jauni vai plaušu darbības traucējumi vai elpošanas traucējumi, vai tie pasliktinās, tai skaitā sāpes krūtīs, klepus un drudzis, īpaši Alunbrig lietošanas pirmajā nedēļā, jo tas var liecināt par nopietniem plaušu darbības traucējumiem;

- **lēna sirdsdarbība**

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vai diskomforta sajūta krūškurvī, sirdsdarbības izmaiņas, reibonis, vieglas galvassāpes vai ģībonis.

Skatīt arī 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība".

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (pneimonija);
- gripai līdzīgi simptomi (augšējo elpceļu infekcija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- analīzēs samazināts balto asins šūnu, ko sauc par neitrofilu leikocītiem un limfocītiem, skaits;
- paaugstināts asins recēšanas laiks aktivētā parciālā tromboplastīna laika analīzēs;
- analīzēs zems trombocītu skaits, kas var paaugstināt asiņošanas un asinsizplūduma risku;
- paaugstināts insulīna līmenis asinīs;
- pazemināts fosfora līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- pazemināts kālija līmenis asinīs;
- pazemināts magnija līmenis asinīs;
- pazemināts nātrija līmenis asinīs;
- paaugstināts kalcija līmenis asinīs;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- galvassāpes;
- tādi simptomi kā nejutīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta, vājums vai sāpes rokās vai kājās (perifēra neiropātija);
- reibonis;
- klepus;
- elpas trūkums;
- slikta dūša;
- caureja;
- vemšana;
- aizcietējumi;
- sāpes vēderā;
- sausa mute;
- mutes un lūpu iekaisums (stomatīts);
- paaugstināts fermenta, sārmainās fosfatāzes, līmenis asinīs - var norādīt uz orgānu darbības traucējumiem vai ievainojumiem;
- izsitumi;
- ādas nieze;
- locītavu vai muskuļu sāpes;
- krūškurvja muskuļu un skeleta sāpes;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs - var norādīt uz samazinātu nieru darbību;
- nogurums;
- audu pietūkums, ko izraisa liekā šķidruma uzkrāšanās;
- drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- atmiņas traucējumi;
- izmainīta garšas sajūta;
- ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā);
- sirdsklauves;

- gremošanas traucējumi;
- gāzu uzkrāšanās;
- paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs - var liecināt par audu bojājumu;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs;
- sausa āda;
- jutība pret saules gaismu;
- sāpes rokās un kājās;
- muskuļu un locītavu stīvums;
- sāpes;
- diskomforta sajūta krūtīs;
- ķermeņa masas zudums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var izraisīt smagas un ilgstošas sāpes vēderā, ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas (pankreatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Alunbrig

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts vai nu uz pudeles etiķetes, vai blistera un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Alunbrig satur

- Aktīvā viela ir brigatinibs.
Katra 30 mg apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.
Katra 90 mg apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.
Katra 180 mg apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.
- Citas palīgvielas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), hidrofobais koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, talks, makrogols, polivinilspirts un titāna dioksīds.

Alunbrig ārējais izskats un iepakojums

Alunbrig apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas (90 mg un 180 mg) vai apaļas (30 mg). Tās ir izliktas uz augšu un apakšu.

Alunbrig 30 mg:

- Katra 30 mg tablete satur 30 mg brigatiniba.
Apvalkotās tabletes ir aptuveni 7 mm diametrā, ar "U3" vienā pusē un gludu otru pusi.

Alunbrig 90 mg:

- Katra 90 mg tablete satur 90 mg brigatiniba.
- Apvalkotās tabletes ir aptuveni 15 mm garas, ar "U7" vienā pusē un gludu otru pusi.

Alunbrig 180 mg:

- Katra 180 mg tablete satur 180 mg brigatiniba.
- Apvalkotās tabletes ir aptuveni 19 mm garas, ar "U13" vienā pusē un gludu otru pusi.

Alunbrig ir pieejamas plastmasas folijas plāksnītēs (blisteros), kas iepakotas kartona kastītē un satur:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 vai 112 apvalkotās tabletes
- Alunbrig 90 mg: 7 vai 28 apvalkotās tabletes
- Alunbrig 180 mg: 28 apvalkotās tabletes

Alunbrig ir pieejams plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu, aizskrūvējamu aizdari. Katrā pudelē ir viens desikanta iepakojums. Pudele ir iepakota kartona kastītē un satur:

- Alunbrig 30 mg: 60 vai 120 apvalkotās tabletes
- Alunbrig 90 mg: 7 vai 30 apvalkotās tabletes
- Alunbrig 180 mg: 30 apvalkotās tabletes

Alunbrig ir pieejams ārstēšanas uzsākšanas iepakojumā. Katrs iepakojums satur divas kastītes, kas satur:

- Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
1 plastmasas folija plāksnīti (blisteris) ar 7 apvalkotām tabletēm
- Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes
3 plastmasas folija plāksnītes (blisteri) ar 21 apvalkoto tableti

Uzglabājiet desikanta iepakojumu pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

Ražotājs

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

Penn Pharmaceutical Services Limited.

Units 23/24

Tafarnaubach Industrial Estate

Gwent

Tredegar

NP22 3AA

Lielbritānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.