

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg brigatiniibi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56 mg laktoosmonohüdraati.

### Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 168 mg laktoosmonohüdraati.

### Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 336 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

### Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune valge kuni valkjas ligikaudu 7 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „U3“ ja teine külg on sile.

### Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne valge kuni valkjas ligikaudu 15 mm pikkune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „U7“ ja teine külg on sile.

### Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne valge kuni valkjas ligikaudu 19 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „U13“ ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Alunbrig monoterapiana on näidustatud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) raviks eelnevalt ALK-inhibiitoriga mitteravitud täiskasvanud patsientidel.

Alunbrig monoteraapiana on näidustatud eelnevalt krisotiniibiga ravitud ALK-positiivse NSCLC raviks täiskasvanud patsientidel.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Alunbrigiga peab alustama ja juhendama kasvajaavastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne ravi alustamist Alunbrigiga peab olema NSCLC ALK-positiivne staatus teada. ALK-positiivsete NSCLC patsientide valimiseks tuleb kasutada valideeritud ALK analüüsi (vt lõik 5.1). Hindamise NSCLC ALK-positiivsuse kohta peavad tegema laborid, millel on tõestatud pädevus konkreetse tehnoloogia kasutamiseks.

### Annustamine

Alunbrigi soovitatav algannus on 90 mg üks kord ööpäevas esimese 7 päeva jooksul ja seejärel 180 mg üks kord ööpäevas.

Kui Alunbrigi kasutamine katkestatakse 14 päevaks või kauemaks muul põhjusel kui kõrvaltoimed, siis tuleb ravi alustada uuesti annusega 90 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul enne annuse suurendamist varem talutud annuseni.

Kui annus jääb vahele või patsient oksendab pärast annuse võtmist, siis ei tohi võtta lisaannust ning järgmine annus tuleb võtta kavandatud ajal.

Ravi tuleb jätkata, kuni sellest on kliinilist kasu.

### Annuse kohandamine

Olenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik annustamine katkestada ja/või annust vähendada.

Kokkuvõtte Alunbrigi annuse vähendamise tasemetest on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1. Alunbrigi annuse vähendamise soovitatavad tasemed**

Annus	Annuse vähendamise tasemed		
	Esimene	Teine	Kolmas
90 mg üks kord ööpäevas (esimesed 7 päeva)	vähendada 60 mg-ni üks kord ööpäevas	lõpetada lõplikult	ei ole kohaldatav
180 mg üks kord ööpäevas	vähendada 120 mg-ni üks kord ööpäevas	vähendada 90 mg-ni üks kord ööpäevas	vähendada 60 mg-ni üks kord ööpäevas

Kui patsient ei talu annust 60 mg üks kord ööpäevas, tuleb ravi Alunbrigiga lõplikult lõpetada.

Soovitused Alunbrigi annuse muutmiseks kõrvaltoimete vähendamiseks on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 2.

**Tabel 2. Soovitused Alunbrigi annuse muutmiseks kõrvaltoimete korral**

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit	1. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kui näht tekib ravi esimese 7 päeva jooksul, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni ravieelse taseme taastumiseni ning jätkata siis samal annusetasemel, suurendamata annust tasemeni 180 mg üks kord ööpäevas.</li> <li>Kui interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit tekib pärast esimest 7 ravipäeva, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni ravieelse taseme taastumiseni ning jätkata siis samal annusetasemel.</li> <li>Interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga lõplikult lõpetada.</li> </ul>
	2. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kui interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit tekib ravi esimese 7 päeva jooksul, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni ravieelse taseme taastumiseni ning jätkata siis tabelis 1 kirjeldatud taseme võrra madalama annusega, suurendamata annust tasemeni 180 mg üks kord ööpäevas.</li> <li>Kui interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit tekib pärast esimest 7 ravipäeva, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni ravieelse taseme taastumiseni. Ravi Alunbrigiga tuleb alustada uuesti tabelis 1 kirjeldatud taseme võrra madalama annusega.</li> <li>Interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga lõplikult lõpetada.</li> </ul>
	3. või 4. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb lõplikult lõpetada.</li> </ul>
Hüpertensioon	3. astme hüpertensioon (süstoolne vererõhk $\geq 160$ mmHg või diastoolne vererõhk $\geq 100$ mmHg, näidustatud meditsiiniline sekkumine, mitme hüpertensiooniravimi kasutamine või näidustatud varasemast intensiivsem ravi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni hüpertensiooni vähenemiseni <math>\leq 1.</math> astmeni (süstoolne vererõhk <math>&lt; 140</math> mmHg ja diastoolne vererõhk <math>&lt; 90</math> mmHg), seejärel jätkata sama annusega.</li> <li>3. astme hüpertensiooni kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni hüpertensiooni vähenemiseni <math>\leq 1.</math> astmeni ja jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega või lõplikult lõpetada.</li> </ul>
	4. astme hüpertensioon (eluohtlikud tagajärjed, näidustatud kiireloomuline sekkumine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni hüpertensiooni vähenemiseni <math>\leq 1.</math> astmeni (süstoolne vererõhk <math>&lt; 140</math> mmHg ja diastoolne vererõhk <math>&lt; 90</math> mmHg), seejärel jätkata tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega või lõplikult lõpetada.</li> <li>4. astme hüpertensiooni kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga lõplikult lõpetada.</li> </ul>

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Bradükardia (südame löögisagedus alla 60 löögi minutis)	Sümptoomaatiline bradükardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada, kuni bradükardia muutub asümptoomaatiliseks või südame löögisagedus puhkeolekus on 60 lööki minutis või kõrgem.</li> <li>Kui selgub bradükardiat teadaolevalt põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja selle kasutamine lõpetatakse või selle annust kohandatakse, tuleb Alunbrigi kasutamist jätkata sama annusega pärast bradükardia asümptoomaatiliseks muutumist või puhkeolekus löögisageduse 60 lööki minutis või kõrgema löögisageduse saavutamist.</li> <li>Kui bradükardiat teadaolevalt põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ei selgu või seda soodustavate samaaegsete ravimite kasutamist ei lõpetata või annust ei kohandata, tuleb Alunbrigi kasutamist jätkata tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega pärast bradükardia asümptoomaatiliseks muutumist või puhkeolekus löögisageduse 60 lööki minutis või kõrgema löögisageduse saavutamist.</li> </ul>
	Eluohtlike tagajärgedega bradükardia, näidustatud kiireloomuline sekkumine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kui selgub bradükardiat teadaolevalt põhjustav samaaegselt kasutatav ravim ja selle kasutamine lõpetatakse või selle annust kohandatakse, tuleb Alunbrigi kasutamist jätkata tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega pärast bradükardia asümptoomaatiliseks muutumist või puhkeolekus löögisageduse 60 lööki minutis või kõrgema löögisageduse saavutamist ning patsienti sageli jälgida olenevalt kliinilisest näidustusest.</li> <li>Kui bradükardiat teadaolevalt põhjustavat samaaegselt kasutatavat ravimit ei tuvastata, tuleb Alunbrigi kasutamine lõplikult lõpetada.</li> <li>Kordumise korral tuleb Alunbrigi kasutamine lõplikult lõpetada.</li> </ul>
Kreatiini fosfokinaasi ( <i>Creatine Phosphokinase</i> , CPK) aktiivsuse tõus	CPK aktiivsuse 3. või 4. astme tõus ( $> 5,0 \times$ üle normi ülempiiri) koos $\geq 2$ . astme lihasevalu või -nõrkusega	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni CPK aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 1</math>. astmeni (<math>\leq 2,5 \times</math> üle normi ülempiiri) või ravieelse tasemeni ning jätkata siis sama annusega.</li> <li>CPK aktiivsuse 3. või 4. astme tõusu kordumisel koos <math>\geq 2</math>. astme lihasevalu või -nõrkusega tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni CPK aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 1</math>. astmeni (<math>\leq 2,5 \times</math> üle normi ülempiiri) või ravieelse tasemeni ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> </ul>

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Raskusaste*</b>	<b>Annuse muutmine</b>
Lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus	Lipaasi või amülaasi aktiivsuse 3. astme tõus ( $> 2,0 \times$ üle normi ülempiiri)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 1.</math> astmeni (<math>\leq 1,5 \times</math> üle normi ülempiiri) või ravieelse tasemeni ning jätkata siis sama annusega.</li> <li>Lipaasi või amülaasi aktiivsuse 3. astme tõusu kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 1.</math> astmeni (<math>\leq 1,5 \times</math> üle normi ülempiiri) või ravieelse tasemeni ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> </ul>
	Lipaasi või amülaasi aktiivsuse 4. astme tõus ( $> 5,0 \times$ üle normi ülempiiri)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 1.</math> astmeni (<math>\leq 1,5 \times</math> üle normi ülempiiri) ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> </ul>
Maksatoksilisus	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse 3. astme tõus ( $> 5,0 \times$ üle normi ülempiiri) koos bilirubiinisaldusega $\leq 2 \times$ normi ülempiiri	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni aktiivsuse taastumiseni <math>\leq 3 \times</math> üle normi ülempiiri ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> </ul>
	ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse $\geq 2.$ astme tõus ( $> 3 \times$ üle normi ülempiiri) koos bilirubiinisalduse tõusuga $> 2 \times$ üle normi ülempiiri kolestaasi või hemolüüsi puudumisel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb lõplikult lõpetada.</li> </ul>
Hüperglükeemia	3. astme (üle 250 mg/dl või 13,9 mmol/l) või suurema korral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kui optimaalse raviga ei ole võimalik glükoositaset piisavalt kontrolli all hoida, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni piisava hüperglükeemilise kontrolli saavutamiseni. Pärast taastumist võib ravi Alunbrigiga kas jätkata tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega või lõplikult lõpetada.</li> </ul>
Nägemishäired	2. või 3. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni taastumiseni <math>\leq 1.</math> astmeni või ravieelse tasemeni ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> </ul>
	4. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb lõplikult lõpetada.</li> </ul>

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Annuse muutmine
Muud kõrvaltoimed	3. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni taastumiseni ravieelse tasemeni ning jätkata siis sama annusega.</li> <li>3. astme nähu kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni taastumiseni ravieelse tasemeni ja jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega või lõplikult lõpetada.</li> </ul>
	4. aste	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Alunbrigiga tuleb katkestada kuni taastumiseni ravieelse tasemeni ning jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega.</li> <li>4. astme nähu kordumisel tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni taastumiseni ravieelse tasemeni ja jätkata siis tabelis 1 esitatud taseme võrra madalama annusega või lõplikult lõpetada.</li> </ul>

\* Esitatud USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumide järgi. Versioon 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0, NCI CTCAE v4*).

### Erirühmad

#### *Eakad*

Piiratud andmed Alunbrigi ohutuse ja efektiivsuse kohta 65 aastastel ja vanematel patsientidel näitavad, et eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.8). Üle 85 aasta vanuste patsientide kohta andmed puuduvad.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel ei ole Alunbrigi annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel on soovitatav kasutada esimese 7 päeva jooksul vähendatud annust 60 mg üks kord ööpäevas ja seejärel 120 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*)  $\geq 30$  ml/min) patsientidel ei ole Alunbrigi annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega ( $eGFR < 30$  ml/min) patsientidel on soovitatav kasutada esimese 7 päeva jooksul vähendatud algannust 60 mg üks kord ööpäevas ja seejärel 90 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida uute või süvenevate respiratoorsete sümptomite suhtes, mis võivad viidata interstitsiaalsele kopsuhaigusele / pneumoniidile (nt düspnoe, köha jm), eelkõige esimesel nädalal (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Alunbrigi ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Alunbrig on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb veega tervelt alla neelata. Alunbrigi võib võtta koos toiduga või ilma.

Greibi või greibimahla tarbimine võib suurendada brigatiniibi plasmakontsentratsioone ja seda tuleb vältida (vt lõik 4.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Alunbrigiga ravitavatel patsientidel võib tekkida raskeid, eluohtlikke ja surmaga lõppevaid pulmonaalseid kõrvaltoimeid, sealhulgas interstitsiaalsele kopsuhaigusele / pneumoniidile vastavate tunnustega (vt lõik 4.8).

Enamikku pulmonaalsetest kõrvaltoimetest täheldati ravi esimese 7 päeva jooksul. 1. kuni 2. astme pulmonaalsed kõrvaltoimed kadusid ravi katkestamisel või annust muutes. Kõrgemat vanust ning krisotiniibi viimase annuse ja Alunbrigi esimese annuse vahelist lühemat intervalli (alla 7 päeva) seostati sõltumatult nende pulmonaalsete kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega. Ravi alustamisel Alunbrigiga tuleb neid tegureid arvesse võtta. Patsiendid, kellel oli esinenud interstitsiaalset kopsuhaigust või ravimist põhjustatud pneumoniiti, jäeti kesksetest uuringutest välja.

Mõnel patsiendil tekkis Alunbrigiga ravi ajal pneumoniit hiljem.

Patsiente tuleb jälgida uute või süvenevate respiratoorsete sümptomite suhtes (nt düspnoe, köha jm), eelkõige ravi esimesel nädalal. Pneumoniidi tunnuseid süvenevate respiratoorsete sümptomitega patsiendil tuleb kohe uurida. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb Alunbrigi annus andmata jätta ja hinnata patsienti arvestades sümptomite võimalikke muid põhjuseid (nt kopsuarteri trombemboolia, kasvaja progresseerumine ja nakkuslik kopsupõletik). Annust tuleb vastavalt muuta (vt lõik 4.2).

### Hüpertensioon

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud hüpertensiooni (vt lõik 4.8).

Ravi ajal Alunbrigiga tuleb vererõhku regulaarselt jälgida. Hüpertensiooni tuleb ravida vastavalt tavapärastele ravijuhistele. Patsientidel, kellel teadaolevalt bradükardiat põhjustava samaaegselt kasutatava ravimi kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb südame löögisagedust sagedamini jälgida. Raske hüpertensiooni ( $\geq 3$ . aste) korral tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni hüpertensiooni taastumiseni 1. astmeni või ravigeelse tasemeni. Annust tuleb vastavalt muuta (vt lõik 4.2).

### Bradükardia

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud bradükardiat (vt lõik 4.8). Alunbrigi manustamisel kombinatsioonis teiste teadaolevalt bradükardiat põhjustavate ainetega tuleb olla ettevaatlik. Südame löögisagedust ja vererõhku tuleb regulaarselt jälgida.

Sümptomaatilise bradükardia tekkimisel tuleb ravi Alunbrigiga katkestada ja hinnata samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad bradükardiat. Pärast taastumist tuleb annust vastavalt muuta (vt lõik 4.2). Kui eluohtliku bradükardia tekkimisel teisi seda põhjustavaid samaaegselt kasutatavaid ravimeid ei tuvastata või kui see kordub, tuleb ravi Alunbrigiga lõpetada (vt lõik 4.2).

### Nägemishäired

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud kõrvaltoimetena nägemishäireid (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada nägemisega seotud sümptomitest teatada. Uute või süvenevate nägemisega seotud sümptomite korral tuleb kaaluda oftalmoloogilise hindamise tegemist ja annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

### Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse tõus

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud CPK aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada teatada igast seletamatust lihasevalu, valulikkuse või nõrkuse tekkimisest. Ravi ajal Alunbrigiga tuleb CPK aktiivsuse tasemeid regulaarselt jälgida. Olenevalt CPK aktiivsuse tõusu



raskusastmest, ja juhul kui seda seostatakse lihasevalu või -nõrkusega, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada ja annust vastavalt muuta (vt lõik 4.2).

#### Pankrease ensüümide aktiivsuse tõus

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud amülaasi ja lipaasi aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Ravi ajal Alunbrigiga tuleb amülaasi ja lipaasi aktiivsust regulaarselt jälgida. Olenevalt laborianalüüside kõrvalekallete raskusastmest tuleb ravi Alunbrigiga katkestada ja annust vastavalt muuta (vt lõik 4.2).

#### Maksatoksilisus

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud maksaensüümide (ASAT, ALAT) ja bilirubiin aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni, sealhulgas ASAT-i, ALAT-i ja üldbilirubiini taset tuleb hinnata enne ravi alustamist Alunbrigiga ja seejärel ravi esimesel 3 kuul iga 2 nädala järel. Seejärel tuleb neid jälgida perioodiliselt. Olenevalt laborianalüüside kõrvalekallete raskusastmest tuleb ravi Alunbrigiga katkestada ja annust vastavalt muuta (vt lõik 4.2).

#### Hüperglükeemia

Alunbrigiga ravitud patsientidel on esinenud seerumi glükoositaseme tõusu. Seerumi glükoositaset tühja kõhuga tuleb hinnata enne ravi alustamist Alunbrigiga ja seejärel perioodiliselt jälgida. Vajaduse korral tuleb alustada vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite kasutamist või optimeerida nende annust. Kui optimaalse raviga ei ole võimalik piisavat hüperglükeemilist kontrolli saavutada, tuleb ravi Alunbrigiga katkestada kuni piisava hüperglükeemilise kontrolli saavutamiseni; selle taastumisel võib kaaluda annuse vähendamist, nagu kirjeldatud tabelis 1, või ravi lõplikku lõpetamist Alunbrigiga.

#### Ravimite koostoimed

Alunbrigi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb vältida. Kui samaaegset kasutamist tugevate CYP3A inhibiitoritega ei saa vältida, tuleb Alunbrigi annus vähendada 180 mg-lt 90 mg-le või 90 mg-lt 60 mg-le. Pärast tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise lõpetamist tuleb jätkata Alunbrigi kasutamist annuses, mida taluti enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

Alunbrigi samaaegset kasutamist tugevate ja mõõdukate CYP3A-d indutseerivate ainetega tuleb vältida (vt lõik 4.5). Kui samaaegset kasutamist mõõdukate CYP3A-d indutseerivate ainetega ei saa vältida, tuleb pärast 7 päevast ravi Alunbrigi tavapärase talutava annusega suurendada Alunbrigi annust 30 mg kaupa kuni maksimaalselt kahekordse Alunbrigi annuseni, mida taluti enne mõõduka CYP3A indutseerija kasutamist. Pärast mõõduka CYP3A indutseeriva aine kasutamise lõpetamist tuleb jätkata Alunbrigi kasutamist annuses, mida taluti enne mõõduka CYP3A indutseeriva aine kasutamise alustamist.

#### Valgustundlikkus ja valgusdermatoos

Alunbrigiga ravi saavatel patsientidel on esinenud valgustundlikkust päikesevalgusele (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada ravi ajal Alunbrigiga ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist vältida pikaajalist päikese käes viibimist. Õues viibides tuleb patsientidel soovitada kanda mütsi ja kaitsvat riietust ning kasutada tugeva päikesekaitsefaktoriga kreemi ning huulepalsamit (SPF  $\geq$  30) ultraviolet-A (UVA) ja ultraviolet-B (UVB) kiirguse vastu, et aidata kaitsta võimaliku päikese põletuse vastu. Raskete valgustundlikkuse reaktsioonide korral ( $\geq$  3. aste), tuleb Alunbrigi kasutamine katkestada kuni ravieelse taastumiseni. Annust tuleb vastavalt kohandada (vt lõik 4.2).

#### Fertiilsus

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada ravi ajal Alunbrigiga ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb soovitada kasutada ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast Alunbrigi viimase annuse saamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

## Laktoos

Alunbrig sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusena, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Brigatiniibi plasmakontsentratsioone suurendada võivad ained

##### CYP3A inhibiitorid

*In vitro* uuringute kohaselt on brigatiniib CYP3A4/5 substraat. Tervetel uuringus osalejatel suurenes brigatiniibi ühekordse 90 mg annuse samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooli korduvate annustega (200 mg kaks korda ööpäevas) brigatiniibi  $C_{max}$  21%,  $AUC_{0-120}$  101% (2 korda) ja  $AUC_{0-120}$  82% (< 2 korda) võrreldes ainult brigatiniibi 90 mg annuse manustamisega. Vältida tuleb tugevate CYP3A inhibiitorite manustamist koos Alunbrigiga, kaasa arvatud teatavad viirusvastased ravimid (nt indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir), makroliidantibiootikumid (nt klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin), seenevastased ained (nt ketokonasool, vorikonasool) ja nefasodoon. Kui tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb Alunbrigi annust ligikaudu 50% vähendada (st 180 mg-lt 90 mg-le või 90 mg-lt 60 mg-le). Pärast tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise lõpetamist tuleb jätkata Alunbrigi kasutamist samas annuses, mida taluti enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist.

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal võivad mõõdukad CYP3A inhibiitorid (nt diltiaseem ja verapamiil) brigatiniibi AUC-i ligikaudu 40% suurendada. Alunbrigi kasutamisel kombinatsioonis mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik. Alunbrigi manustamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Greibi või greibimahla tarbimine võib samuti suurendada brigatiniibi plasmakontsentratsioone ja seda tuleb vältida (vt lõik 4.2).

##### CYP2C8 inhibiitorid

*In vitro* uuringute kohaselt on brigatiniib CYP2C8 substraat. Tervetel uuringus osalejatel vähenes brigatiniibi ühekordse 90 mg annuse samaaegsel manustamisel tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili korduvate annustega (600 mg kaks korda ööpäevas) brigatiniibi  $C_{max}$  41%,  $AUC_{0-120}$  12% ja  $AUC_{0-120}$  15% võrreldes ainult brigatiniibi 90 mg annuse manustamisega. Gemfibrosiili toime brigatiniibi farmakokineetikale ei ole kliiniliselt oluline ning brigatiniibi kontsentratsiooni vähenemise aluseks olev mehhanism on teadmata. Manustamisel koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### P-glükoproteiini ja rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorid

*In vitro* on brigatiniib P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Brigatiniibi suurt lahustuvust ja suurt läbiminevust arvestades ei põhjusta P-gp ja BCRP eeldatavalt brigatiniibi süsteemses kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi. Alunbrigi kasutamisel koos mõõdukate P-gp ja BCRP inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik.

## Brigatiniibi plasmakontsentratsioone vähendada võivad ained

### CYP3A-d indutseerivad ained

Tervetel uuringus osalejatel vähenes brigatiniibi ühekordse 180 mg annuse samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiini korduvate annustega (600 mg üks kord ööpäevas) brigatiniibi  $C_{max}$  60%,  $AUC_{0-INF}$  80% (5 korda) ja  $AUC_{0-120}$  80% (5 korda) võrreldes ainult brigatiniibi 180 mg annuse manustamisega. Tugevate CYP3A-d indutseerivate ainete, nagu nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, rifabutiin, fenobarbitaal ja naistepuna, samaaegset kasutamist Alunbrigiga tuleb vältida.

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal võivad mõõdukad CYP3A-d indutseerivad ained brigatiniibi AUC-i ligikaudu 50% vähendada. Mõõdukate CYP3A-d indutseerivate ainete, nagu nt efavirensi, modafiniili, bosentaani, etraviriini ja naftsilliini samaaegset kasutamist Alunbrigiga tuleb vältida. Kui samaaegset kasutamist mõõdukate CYP3A-d indutseerivate ainete ei saa vältida, tuleb pärast 7 päevast ravi Alunbrigi tavapärase talutava annusega suurendada Alunbrigi annust 30 mg kaupa kuni maksimaalselt kahekordse Alunbrigi annuseni, mida taluti enne mõõduka CYP3A indutseerija kasutamist. Pärast mõõduka CYP3A indutseeriva aine kasutamise lõpetamist tuleb jätkata Alunbrigi kasutamist annuses, mida taluti enne mõõduka CYP3A indutseeriva aine kasutamise alustamist.

## Ained, mille plasmakontsentratsioone võib brigatiniib muuta

### CYP3A substraadid

*In vitro* uuringud hepatotsüütidega näitasid, et brigatiniib on CYP3A4 indutseerija. Vähiaga patsientidel vähenes Alunbrigi korduval 180 mg ööpäevase annuse samaaegsel manustamisel tundliku CYP3A substraadi midasolaami 3 mg suukaudse üksikannusega midasolaami  $C_{max}$  16% võrra,  $AUC_{0-INF}$  26% võrra ja  $AUC_{0-last}$  30% võrra, võrreldes ainult midasolaami 3 mg annuse suukaudse manustamisega. Brigatiniib vähendab plasmakontsentratsioone samaaegselt manustatavatel ravimitel, mida metaboliseerib valdavalt CYP3A. Seetõttu tuleb Alunbrigi manustamist kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatidega (nt alfentaniil, fentanüül, kinidiin, tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus) vältida, sest nende efektiivsus võib väheneda.

Alunbrig võib indutseerida ka teisi ensüüme ja transportereid (nt CYP2C, P-gp) samade mehhanismide kaudu, millega toimub CYP3A indutseerimine (nt pregnaani X-retseptori aktiveerimine).

### Transporteri substraadid

Brigatiniibi samaaegne manustamine P-gp (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin, pravastatiin), BCRP (nt metotreksaat, rosuvastatiin, sulfasalasiin), orgaanilise katioontransporter 1 (*Organic Cation Transporter 1*, OCT1), ravimeid ja toksiine väljutava valk 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1) ja 2K (MATE2K) substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsioone. Alunbrigi manustamisel koos nende transporterite kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega (nt digoksiin, dabigatraan, metotreksaat) tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Alunbrigiga ravitavatel fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumisest hoiduda ning Alunbrigiga ravitavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada ravi ajal Alunbrigiga ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naispartneritega meestel tuleb soovitada kasutada ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast Alunbrigi viimase annuse saamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

## Rasedus

Alunbrig võib rasedale manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Alunbrigi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Alunbrigi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund vajab ravi. Kui Alunbrigi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

## Imetamine

Ei ole teada, kas Alunbrig eritub rinnapiima. Kätesaadavate andmete põhjal ei saa võimalikku eritumist rinnapiima välistada. Ravi ajaks Alunbriga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

## Fertiilsus

Andmed Alunbrigi mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Isasloomade korduvtoksilisuse uuringu põhjal võib Alunbrig põhjustada isasloomadel fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline asjakohasus inimese fertiilsuse suhtes ei ole teada.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Alunbrig mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Auto juhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb siiski olla ettevaatlik, sest Alunbrigi võtmisel võib patsientidel esineda nägemishäireid, pearinglust või väsimust.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Alunbrigi kasutamisel soovitatava annustamisskeemiga olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 25\%$ ) ASAT-i aktiivsuse tõus, CPK aktiivsuse tõus, hüperglükeemia, lipaasi aktiivsuse tõus, hüperinsulineemia, kõhulahtisus, ALAT-i aktiivsuse tõus, amülaasi aktiivsuse tõus, aneemia, iiveldus, väsimus, hüpofosfateemia, lümfotsüütide arvu vähenemine, köha, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, lööve, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (*Activated Partial Thromboplastin Time, APTT*) pikenemine, müalgia, peavalu, hüpertensioon, vere valgeliblede arvu vähenemine, düspnoe ja oksendamise.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ ) Alunbriga soovitatava annustamisskeemiga ravitud patsientidel peale kasvaja progresseerumisega seotud nähtude olid kopsupõletik, pneumoniit, düspnoe ja palavik.

#### Kõrvaltoimete tabel

Allpool kirjeldatud andmed Alunbrigi ekspositsiooni kohta soovitatava annustamisskeemi puhul on pärit kolmest kliinilisest uuringust: III faasi uuring (ALTA 1L) ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC-ga, eelnevalt ALK-inhibiitoriga mitteravitud patsientidel (N = 136), II faasi uuring (ALTA) ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus oli eelnevalt krisotiniibi kasutamisel progresseerunud (N = 110), ja annuse suurendamise / kohordi suurendamise I/II faasi uuring kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (N = 28). Soovitatava annustamisskeemi järgi Alunbrigi saanud patsientidel oli ekspositsiooni mediaankestus kõigi uuringute peale kokku 21,8 kuud.

Esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 3 ja loetletud organsüsteemi klassi, eelistatava termini ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse kategooriad on väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse järjekorras.

**Tabel 3. Alunbrügiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed (kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite, *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE* versiooni 4.03 kohaselt) raviskeemi 180 mg (N = 274) korral**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemis-sageduse kategooria</b>	<b>Kõrvaltoimed<sup>†</sup> kõik astmed</b>	<b>Kõrvaltoimed 3.–4. aste</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kopsupõletik <sup>a, b</sup> Ülemiste hingamisteede infektsioon	
	Sage		Kopsupõletik <sup>a</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia Lümfotsüütide arvu vähenemine APTT pikenemine Vere valgeliblede arvu vähenemine Neutrofiilide arvu vähenemine	Lümfotsüütide arvu vähenemine
	Sage	Trombotsüütide arvu vähenemine	APTT pikenemine Aneemia
	Aeg-ajalt		Neutrofiilide arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüperglükeemia Hüperinsulineemia <sup>c</sup> Hüpofosfateemia Hüpomagneesiumia Hüperkaltseemia Hüponatreemia Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine	
	Sage		Hüpofosfateemia Hüperglükeemia Hüponatreemia Hüpokaleemia Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus	
Närvistüsteemi häired	Väga sage	Peavalu <sup>d</sup> Perifeerne neuropaatia <sup>e</sup> Pearinglus	
	Sage	Mälu halvenemine Düsgeusia	Peavalu <sup>d</sup> Perifeerne neuropaatia <sup>e</sup>
	Aeg-ajalt		Peapööritus
Silma kahjustused	Väga sage	Nägemishäire <sup>f</sup>	
	Sage		Nägemishäire <sup>f</sup>
Südame häired	Sage	Bradükardia <sup>g</sup> QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil Tahhükardia <sup>h</sup> Südamepekslemine	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil
	Aeg-ajalt		Bradükardia <sup>g</sup>
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon <sup>i</sup>	Hüpertensioon <sup>i</sup>

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemis-sageduse kategooria</b>	<b>Kõrvaltoimed† kõik astmed</b>	<b>Kõrvaltoimed 3.–4. aste</b>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha Düspnoe <sup>i</sup>	
	Sage	Pneumoniit <sup>k</sup>	Pneumoniit <sup>k</sup> Düspnoe <sup>i</sup>
Seedetrakti häired	Väga sage	Lipaasi aktiivsuse tõus Kõhulahtisus Iiveldus Amülaasi aktiivsuse tõus Oksendamine Kõhuvalu <sup>l</sup> Kõhukinnisus Stomatiit <sup>m</sup>	Lipaasi aktiivsuse tõus
	Sage	Suukuivus Düspepsia Kõhupuhitus	Amülaasi aktiivsuse tõus Iiveldus Kõhuvalu <sup>l</sup> Kõhulahtisus
	Aeg-ajalt	Pankreatiit	Oksendamine Stomatiit <sup>m</sup> Düspepsia Pankreatiit
Maksa ja sapi- teede häired	Väga sage	ASAT-i aktiivsuse tõus ALAT-i aktiivsuse tõus Aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus	
	Sage	Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus veres Hüperbilirubineemia	ALAT-i aktiivsuse tõus ASAT-i aktiivsuse tõus Aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt		Hüperbilirubineemia
Naha ja naha- aluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve <sup>n</sup> Sügelus <sup>o</sup>	
	Sage	Nahakuivus Valgustundlikkusreaktsioon <sup>p</sup>	Lööve <sup>n</sup> Valgustundlikkusreaktsioon <sup>p</sup>
	Aeg-ajalt		Nahakuivus Kihelus <sup>o</sup>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	CPK aktiivsuse tõus veres Müalgia <sup>q</sup> Artralgia	CPK aktiivsuse tõus veres
	Sage	Lihaste ja luustiku valu rind- kered Jäsemevalu Lihaste ja luustiku jäikus	
	Aeg-ajalt		Jäsemevalu Lihaste ja luustiku valu rind- kered Müalgia <sup>q</sup>

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed <sup>†</sup> kõik astmed	Kõrvaltoimed 3.–4. aste
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Kreatiniini sisalduse tõus veres	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus <sup>f</sup> Turse <sup>s</sup> Pürektsia	
	Sage	Mittekardiaalne valu rindkeres Ebamugavustunne rindkeres Valu	Väsimus <sup>f</sup>
	Aeg-ajalt		Pürektsia Turse <sup>s</sup> Mittekardiaalne valu rindkeres
Uuringud	Sage	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine <sup>t</sup> Kehakaalu vähenemine	
	Aeg-ajalt		Kehakaalu vähenemine

<sup>†</sup> Nende kõrvaltoimete esinemissagedus, mida seostati keemiliste ja hematoloogiliste muutustega laborianalüüsid, määrati lähtudes laborianalüüside ebanormaalsete kõrvalekallete ravieelsest esinemissagedusest.

<sup>a</sup> Hõlmab atüüpilist kopsupõletikku, kopsupõletikku, aspiratsioonist põhjustatud kopsupõletikku, *Cryptococcus*-kopsupõletikku, alumiste hingamisteede infektsiooni, alumiste hingamisteede viirusinfektsiooni, kopsuinfektsiooni

<sup>b</sup> Hõlmab 5. astme episoodi

<sup>c</sup> Aste ei ole kohaldatav

<sup>d</sup> Hõlmab peavalu, siinuse peavalu, ebamugavustunnet peas, migreeni, pingepeavalu

<sup>e</sup> Hõlmab paresteesiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, düsesteesiat, hüpersteesiat, hüpesteesiat, neuralgiat, perifeerset neuropaatiat, neurotoksilisust, perifeerset motoorset neuropaatiat, polüneuropaatiat, põletustunnet, postherpeetilist neuralgiat

<sup>f</sup> Hõlmab visuaalse sügavuse taju muutust, kaed, omandatud värvipimedust, diploopiat, glaukoomi, silma siserõhu tõusu, maakuli turset, fotofoobiat, fotopsiat, reetina turset, nägemise hägustumist, nägemisteravuse vähenemist, nägemisvälja defekti, nägemise halvenemist, klaaskeha irdumist, klaaskeha hõljumeid, mööduvaid pimesuse episoodi

<sup>g</sup> Hõlmab bradükardiat, siinusbradükardiat

<sup>h</sup> Hõlmab siinustahhükardiat, tahhükardiat, kodade tahhükardiat, südame löögisageduse suurenemist

<sup>i</sup> Hõlmab vererõhu tõusu, diastoolset hüpertensiooni, hüpertensiooni, süstoolset hüpertensiooni

<sup>j</sup> Hõlmab düspnoed, pingutusdüspnoed

<sup>k</sup> Hõlmab interstitsiaalset kopsuhaigust, pneumoniiti

<sup>l</sup> Hõlmab ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, kõhu paisumist, kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, epigastrilist ebamugavustunnet

<sup>m</sup> Hõlmab aftosset stomatiiti, stomatiiti, aftosset haavandit, suu haavandit, suu limaskesta vilt

<sup>n</sup> Hõlmab aknetaolist dermatiiti, erüteemi, eksfoliatiivset löövet, löövet, punetavat löövet, laigulist löövet, laigulisepapulooset löövet, papulooset löövet, sügelevat löövet, pustulooset löövet, dermatiiti, allergilist dermatiiti, kontaktdermatiiti, generaliseerunud erüteemi, follikulaarset löövet, nõgestõbe, ravimlöövet, toksilist nahalöövet

<sup>o</sup> Hõlmab kihelust, allergilist kihelust, generaliseerunud kihelust, genitaalset kihelust, vulvovaginaalset kihelust

<sup>p</sup> Hõlmab valgustundlikkuse reaktsiooni, polümorfset valguslöövet, valgusdermatiiti

<sup>q</sup> Hõlmab lihaskoevalu, müalgia, lihasspasme, lihaspingeid, lihastõmbusi, lihaskoevalu ebamugavustunnet

<sup>r</sup> Hõlmab asteeniat, väsimust

<sup>s</sup> Hõlmab lauturset, näoturset, perifeerset turset, periorbitaalset turset, näopaistetust, generaliseerunud turset, perifeerset paistetust, angioödeemi, huulte paistetust, periorbitaalset paistetust, naha paistetust, silmalau paistetust

<sup>t</sup> Hõlmab vere kolesteroolisisalduse suurenemist, hüperkolesteroleemiat

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Uuringus ALTA 1L esines 2,9% patsientidest ravi alustamisel varakult (8 päeva jooksul) kõigi raskusastmetega interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti; 2,2% patsientidest oli 3. kuni 4. astme interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit. Surmaga lõppenud interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti ei esinenud. Lisaks esines 3,7% patsientidest pneumoniit hiljem ravi ajal.

Uuringus ALTA tekkis 6,4%-l patsientidest ükskõik millise astmega pulmonaalseid kõrvaltoimeid, sealhulgas interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumooniiti, kopsupõletikku ja düspnoed, ravi alustamisel varakult (9 päeva jooksul, mediaanne aeg tekkimiseni: 2 päeva); 2,7%-l patsientidest tekkis 3. kuni 4. astme pulmonaalseid kõrvaltoimeid ja ühel patsiendil (0,5%) tekkis surmaga lõppenud kopsupõletik. Pärast 1. kuni 2. astme pulmonaalsete kõrvaltoimete tekkimist ravi Alunbrigiga katkestati ja seejärel alustati seda uuesti või vähendati annust. Ka annuse eskaleerimise uuringus (uuring 101) tekkis patsientidel (N = 137) varakult pulmonaalseid kõrvaltoimeid, sealhulgas kolm surmaga lõppenud juhtu (hüpoksia, ägeda respiratoorse distressi sündroom ja kopsupõletik). Peale selle tekkis uuringus ALTA 2,3%-l patsientidest ravi hilisemal perioodil pneumooniit ning neist 2 patsiendil tekkis 3. astme pneumooniit (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Eakad

Varakult tekkinud pulmonaalsest kõrvaltoimest teatati 10,1%-l patsientidest vanuses  $\geq 65$  aastat võrreldes 3,1%-ga patsientidest vanuses  $< 65$  aastat.

### Hüpertensioon

Hüpertensioonist teatati 30%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi, ja neist 11%-l tekkis 3. astme hüpertensioon. Annust vähendati hüpertensiooni tõttu 1,5%-l patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. Kõigil patsientidel tõusis aja jooksul keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Bradükardia

Bradükardiast teatati 8,4%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi.

8,4%-l patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi, esines südame löögisagedust alla 50 löögi minutis (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Nägemishäired

Kõrvaltoimetena teatati nägemishäiretest 14%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. Neist kolm olid 3. astme kõrvaltoimed (1,1%), sealhulgas maakuli turse ja kae.

Annust vähendati nägemishäirete tõttu kahel patsiendil (0,7%), kellel kasutati 180 mg raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Perifeerne neuropaatia

Kõrvaltoimetena teatati perifeersest neuropaatiast 20%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. Kolmekümne kolmel protsendil patsientidest kadusid kõik perifeerse neuropaatiaga seotud kõrvaltoimed. Perifeerse neuropaatiaga seotud kõrvaltoimete mediaanne kestus oli 6,6 kuud ja maksimaalne kestus 28,9 kuud.

### Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse tõus

Uuringutes ALTA 1L ja ALTA tekkis CPK aktiivsuse tõusu 64%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. CPK aktiivsuse 3. kuni 4. astme tõusu esines 18%-l. Mediaanne aeg CPK aktiivsuse tõusu tekkimiseni oli 28 päeva.

Annust vähendati CPK aktiivsuse tõusu tõttu 10%-l patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).



### Pankrease ensüümide aktiivsuse tõus

Amülaasi ja lipaasi aktiivsuse tõusust teatati vastavalt 47%-l ja 54%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. 3. ja 4. astme tõuse esines amülaasi ja lipaasi puhul vastavalt 7,7% ja 15%. Mediaanne aeg amülaasi ja lipaasi aktiivsuse tõusuni oli vastavalt 16 päeva ja 29 päeva.

Annust vähendati lipaasi ja amülaasi aktiivsuse tõusu tõttu vastavalt 4,7%-l ja 2,9%-l patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Maksaensüümide aktiivsuse tõus

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõusust teatati vastavalt 49%-l ja 68%-l Alunbrigiga ravitud patsientidest, kellel kasutati 180 mg raviskeemi. ALAT-i ja ASAT-i 3. ja 4. astme tõuse esines vastavalt 4,7% ja 3,6%.

Raviskeemi 180 mg korral esines ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõusu tõttu annuse vähendamist vastavalt 0,7% ja 1,1% patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Hüperglükeemia

Hüperglükeemiast teatati 61%-l patsientidest. 3. astme hüperglükeemiat esines 6,6%-l patsientidest.

Ühelgi patsiendil hüperglükeemia tõttu annust ei vähendatud.

### Valgustundlikkus ja valgusdermatoos

Seitsme kliinilise uuringu käigus saadud andmete ühendanalüüs 804-lt patsiendilt, kes said ravi erinevate Alunbrigi annustamisskeemidega, näitas, et valgustundlikkuse ja valgusdermatoosi tekkest teatati 5,8%-l patsientidest ning 3. kuni 4. aste esines 0,7%-l patsientidest. Annuse vähendamist esines 0,4%-l patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisas](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Spetsiaalne antidoot Alunbrigi üleannustamise puhuks puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.8) ja anda toetavat ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid,  
ATC-kood: L01ED04

### Toimemehhanism

Brigatiniib on türosiini kinaasi inhibiitor, mis on suunatud ALK-ile, c-ros onkogeen 1-le (ROS1) ja insuliinisarnase kasvufaktor 1 retseptorile (IGF-1R). Brigatiniib inhibeeris ALK-i autofosforülatiooni ja allavoolu signaalvalgu STAT3 ALK-i vahendatud fosforülatiooni *in vitro* ja *in vivo* analüüsid.

Brigatiniib inhibeeris hiirtel *in vitro* EML4-ALK-i ja NPM-ALK-i fusioonvalke ekspresseerivate rakuliinide proliferatsiooni ja näitas annusest sõltuvat EML4-ALK-positiivse NSCLC ksenograafi kasvu inhibeerimist. Brigatiniib inhibeeris ALK inhibiitorite vastase resistentsusega seotud EML4-ALK muteerunud vorme ekspresseerivate rakkude, sealhulgas G1202R ja L1196M, *in vitro* ja *in vivo* elujõulisust.

### Südame elektrofüsioloogia

Uuringus 101 hinnati Alunbrigi potentsiaalset QT-intervalli pikendavat toimet 123 patsiendil, kellel oli kaugelarenenud pahaloomuline kasvaja, pärast brigatiniibi annuste 30 mg kuni 240 mg kasutamist üks kord ööpäevas. Maksimaalne keskmine QTcF (Fridericia meetodil korrigeeritud QT) muutus ravieelse tasemega võrreldes oli vähem kui 10 msek. Kontsentratsiooni – QT analüüs ei näidanud QTc-intervalli pikenemise sõltuvust kontsentratsioonist.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### ALTA 1L

Alunbrigi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud (1 : 1) avatud mitmekeskuselises uuringus (ALTA 1L) 275 täiskasvanud patsiendil, kellel oli kaugelarenenud ALK-positiivne NSCLC ja kes ei olnud varem saanud ALK-ile suunatud ravi. Sobivuskriteeriumite kohaselt oli lubatud kaasata patsiente, kellel oli dokumenteeritud ALK mutatsioon kohalikel ravijuhistel põhineva analüüsi alusel ja ECOG-i (Eastern Cooperative Oncology Group, USA Idaranniku onkoloogiaalane koostöörühm) sooritusvõime skoor 0...2. Patsiendid võisid olla varem saanud kuni ühe keemiaravikuuri paikselts levinud või metastaatilise kasvaja näidustusel. Uuringusse sobisid neuroloogiliselt stabiilsed patsiendid, kellel olid varem ravitud või mitteravitud kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasid, sh leptomeningeaalsed metastaasid. Patsiendid, kellel oli anamneesis interstitsiaalne kopsuhaigus, ravimitekkeline pneumoniit või kiirguspneumoniit, jäeti välja.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama 7-päevasel sissejuhataval perioodil 90 mg Alunbrigi üks kord ööpäevas ja seejärel 180 mg üks kord ööpäevas (N = 137) või krisotiniibi 250 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (N = 138). Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid aju metastaaside järgi (olemas, puudusid) ja paikselts levinud või metastaatilise kasvaja vastase keemiaravi varasema kasutamise järgi (jah, ei).

Krisotiniibi ravirühmas olevatele patsientidele, kellel haigus progresseerus, pakuti võimalust saada ravi Alunbrigiga. 121 patsiendi hulgas, kes randomiseeriti krisotiniibi ravirühma ja kes katkestasid ravi uuringuravimiga viimase analüüsi ajaks, said 99 (82%) patsienti samaaegselt ALK türosiini kinaasi inhibiitoreid (TKI-sid). Kaheksakümmend (66%) patsienti, kes randomiseeriti krisotiniibi ravirühma, said samaaegselt ravi Alunbrigiga, sealhulgas 65 (54%) patsienti, kes läksid sellele üle uuringu käigus.

Peamine tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progressionfree survival*, PFS) soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite järgi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) pimementlust kasutanud sõltumatu hindamiskomitee (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) hinnangul. BIRCI hinnatud lisatulemusnäitajad olid muu hulgas kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), aeg ravivastuse tekkimiseni, haiguse ravile allumise määr (*disease control rate*, DCR), intrakraniaalne ORR, intrakraniaalne PFS ja intrakraniaalne DOR. Uuringuarsti hinnatud tulemusnäitajad olid muu hulgas PFS ja üldine elulemus.

Uuringus ALTA 1L olid ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad järgmised: mediaanvanus oli 59 aastat (vahemik 27...89; 32% olid 65-aastased ja vanemad), 59% olid valgenahalised ja 39% Aasia päritolu, 55% olid naissoost, 39%-l oli ECOGi sooritusvõime skoor 0 ja 56%-l ECOGi sooritusvõime skoor 1, 58% ei olnud kunagi suitsetanud, 93%-l oli haiguse IV staadium, 96%-l oli histoloogilise uuringuga kinnitatud adenokartsinoom, 30%-l olid ravieelselt KNS-i metastaasid, 14% olid saanud varem aju kiiritusravi ja 27% olid saanud varem keemiaravi. Rindkereväliste metastaaside paikmed olid muu hulgas ajus (30% patsientidestoli), luudes (31%

patsientidest) ja maksas (20% patsientidest). Annuse suhtelise intensiivsuse mediaan oli Alunbrigi puhul 97% ja krisotiniibi puhul 99%.

Esmase analüüsi kohaselt, mis tehti Alunbrigi ravirühmas pärast järelkontrolliperioodi mediaankestusega 11 kuud, täitis uuring ALTA 1L esmase tulemusnäitaja kriteeriumid, näidates BIRCI hinnangul PFSi statistiliselt olulist paranemist.

Uuringuplaanis määratletud vaheanalüüs, mille lõpukuupäev oli 28. juuni 2019, teostati Alunbrigi ravirühmas pärast järelkontrolliperioodi mediaankestusega 24,9 kuud. PFS-i mediaan BIRC-i hinnangul oli ravikavatsuslikus populatsioonis 24 kuud Alunbrigi ravirühmas ja 11 kuud krisotiniibi ravirühmas (HR = 0,49 [95% CI (0,35; 0,68)],  $p < 0,0001$ ).

Uuringuplaanis määratletud lõppanalüüsi tulemused, mille puhul viimase patsiendi viimase kontakti kuupäev oli 29. jaanuar 2021 ja mis teostati Alunbrigi ravirühmas pärast järelkontrolliperioodi mediaankestusega 40,4 kuud, on esitatud allpool.

**Tabel 4. Efektiivsuse tulemused uuringus ALTA 1L (ravikavatsuslik populatsioon)**

Efektiivsuse parameetrid	Alunbrig N = 137	Krisotiniib N = 138
Järelkontrolli mediaankestus (kuudes) <sup>a</sup>	40,4 (vahemik 0,0...52,4)	15,2 (vahemik 0,1...51,7)
<b>Esmased efektiivsuse parameetrid</b>		
<b>PFS (BIRC-i hinnangul)</b>		
Haigussündmusega patsientide arv, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Progresseeruv haigus, n (%)	66 (48,2%) <sup>b</sup>	88 (63,8%) <sup>c</sup>
Surm, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediaan (kuudes) (95% CI)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,48 (0,35; 0,66)	
Astaktesti p-väärtus <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Teised efektiivsuse parameetrid</b>		
<b>Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (BIRC-i hinnangul)</b>		
Ravivastuse saavutanud, n (%) (95% CI)	102 (74,5%) (66,3; 81,5)	86 (62,3%) (53,7; 70,4)
p-väärtus <sup>d,e</sup>	0,0330	
Täielik ravivastus, %	24,1%	13,0%
Osaline ravivastus, %	50,4%	49,3%
<b>Kinnitatud ravivastuse kestus (BIRC-i hinnangul)</b>		
Mediaan (kuudes) (95% CI)	33,2 (22,1; NE)	13,8 (10,4; 22,1)
<b>Üldine elulemus<sup>f</sup></b>		
Haigussündmuste arv, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Mediaan (kuudes) (95% CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,81 (0,53; 1,22)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus <sup>d</sup>	0,3311	
Üldine elulemus 36. kuul	70,7%	67,5%

BIRC = pimemenetlust kasutanud sõltumatu hindamiskomitee; NE = ei saanud hinnata (*not estimable*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*)

Selles tabelis toodud tulemused põhinevad lõplikul efektiivsuse analüüsil, mille puhul viimase patsiendi viimase kontakti kuupäev oli 29. jaanuar 2021.

<sup>a</sup> Järelkontrolli kestus kogu uuringus

<sup>b</sup> Hõlmab 3 patsienti, kes said aju palliatiivset kiiritusravi

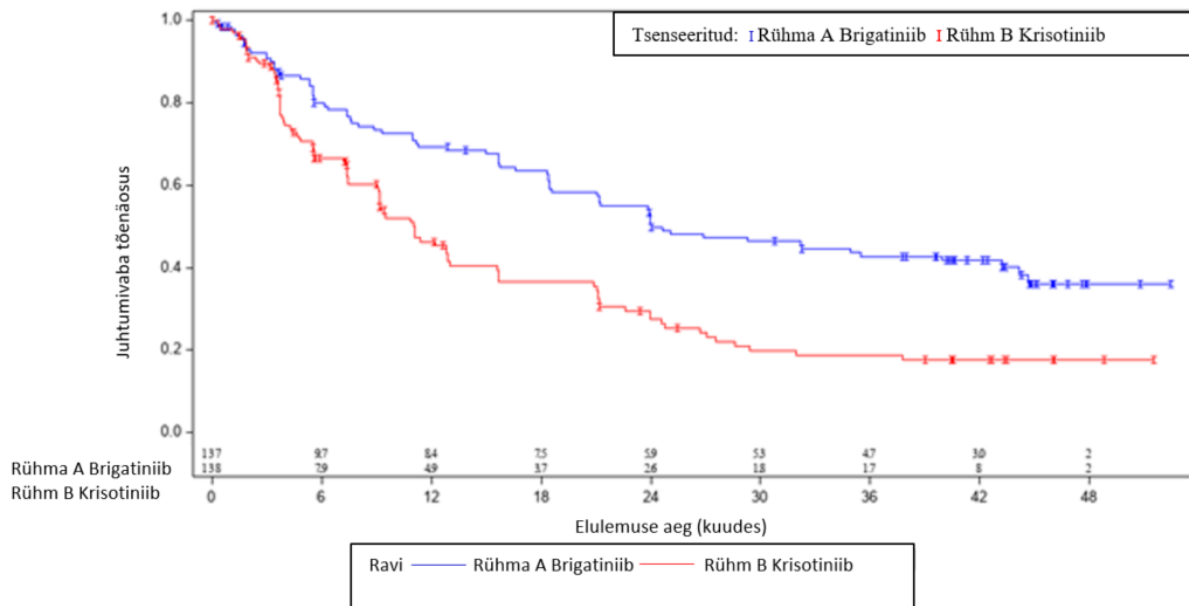
<sup>c</sup> Hõlmab 9 patsienti, kes said aju palliatiivset kiiritusravi

<sup>d</sup> Stratifitseeriti järgmiste kriteeriumite järgi: KNS-i isoleeritud metastaaside olemasolu ravieelselt ja varasem keemiaravi paiksest levinud või metastaatilise kasvaja korral, vastavalt logaritmilise astaktesti ja Cochran-Manteli-Haenszeli testi jaoks

<sup>e</sup> Cochran-Manteli-Haenszeli testist

<sup>f</sup> Krisotiniibi ravirühmas olevatele patsientidele, kellel haigus progresseerus, pakuti võimalust saada ravi Alunbriga.

**Joonis 1. BIRC-i hinnangul põhinev progresseerumisvaba elumuse Kaplani-Meieri kõver uuringus ALTA 1L**



Sellel joonisel olevad tulemused põhinevad lõplikul efektiivsuse analüüsil, mille viimase patsiendi viimase kontakti kuupäev oli 29. jaanuar 2021.

Tabelis 5 on esitatud kokkuvõtte BIRC-i hinnangust intrakraniaalse efektiivsuse kohta RECIST v1.1 järgi ravieelselt kõigi ajumetastaasidega patsientidel ja mõõdetavate ajumetastaasidega patsientidel (suurim läbimõõt  $\geq 10$  mm).

**Tabel 5. Intrakraniaalne efektiivsus patsientidel uuringus ALTA 1L BIRC-i hinnangu kohaselt**

Efektiivsuse parameetrid	Ravieelselt mõõdetavate ajumetastaasidega patsiendid	
	Alunbrig N = 18	Krisotiniib N = 23
<b>Kinnitatud intrakraniaalse objektiivse ravivastuse määr</b>		
Ravivastuse saavutanud, n (%) (95% CI)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
p-väärtus <sup>a, b</sup>	0,0014	
Täielik ravivastus, %	27,8%	0,0%
Osaline ravivastus, %	50,0%	26,1%
<b>Kinnitatud intrakraniaalse ravivastuse kestus<sup>c</sup></b>		
Mediaan (kuudes) (95% CI)	27,9 (5,7; NE)	9,2 (3,9; NE)
	Kõigi ravieelsete ajumetastaasidega patsiendid	
	Alunbrig N = 47	Krisotiniib N = 49
<b>Kinnitatud intrakraniaalse objektiivse ravivastuse määr</b>		
Ravivastuse saavutanud, n (%) (95% CI)	31 (66,0%) (50,7; 79,1)	7 (14,3%) (5,9; 27,2)
p-väärtus <sup>a, b</sup>	< 0,0001	
Täielik ravivastus (%)	44,7%	2,0%
Osaline ravivastus (%)	21,3%	12,2%
<b>Kinnitatud intrakraniaalse ravivastuse kestus<sup>c</sup></b>		
Mediaan (kuudes) (95% CI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NE)
<b>Intrakraniaalne PFS<sup>d</sup></b>		
Patsiendid, kellel esines episoode, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Progresseeruv haigus, n (%)	27 (57,4%) <sup>e</sup>	32 (65,3%) <sup>f</sup>
Surm, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Mediaan (kuudes) (95% CI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,29 (0,17; 0,51)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	

CI = usaldusvahemik; NE = ei saanud hinnata

Selles tabelis toodud tulemused põhinevad lõplikul efektiivsuse analüüsil, mille puhul viimase patsiendi viimase kontakti kuupäev oli 29. jaanuar 2021.

<sup>a</sup> Stratifitseeriti järgmiste kriteeriumite järgi: varasem keemiaravi paikselts levinud või metastaatilise kasvaja korral, vastavalt logaritmilise astaktesti ja Cochran-Manteli-Haenszeli testi jaoks

<sup>b</sup> Cochran-Manteli-Haenszeli testist

<sup>c</sup> Mõõdetuna alates esimese kinnitatud intrakraniaalse ravivastuse kuupäevast kuni intrakraniaalse haiguse progresseerumise kuupäevani (uued intrakraniaalsed lesioonid, intrakraniaalse sihtlesiooni läbimõõdu suurenemine  $\geq 20\%$  võrreldes väikseima läbimõõduga või intrakraniaalsete mittesihthlesioonide vaieldamatu progresseerumine) või surm või tsenseerimine

<sup>d</sup> Mõõdetuna alates esimese randomiseerimise kuupäevast kuni intrakraniaalse haiguse progresseerumise kuupäevani (uued intrakraniaalsed lesioonid, intrakraniaalse sihtlesiooni läbimõõdu suurenemine  $\geq 20\%$  võrreldes väikseima läbimõõduga või intrakraniaalsete mittesihthlesioonide vaieldamatu progresseerumine) või surm või tsenseerimine

<sup>e</sup> Hõlmab 1 patsienti, kes sai aju palliatiivset kiiritusravi

<sup>f</sup> Hõlmab 3 patsienti, kes said aju palliatiivset kiiritusravi

## ALTA

Alunbrigi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud (1 : 1) avatud mitmekeskesuselises uuringus (ALTA) 222 täiskasvanud patsiendil, kellel oli paikselts kaugelearenenud või metastaatiline ALK-positiivne NSCLC, mis oli krisotiniibraviga progresseerunud. Sobivuskriteeriumite kohaselt oli lubatud kaasata patsiente, kellel oli dokumenteeritud ALK ümberkorraldus valideeritud testiga, ECOG-i (*Eastern Cooperative Oncology Group*, USA Idaranniku onkoloogiaalane koostöörühm) skaalal sooritusvõime 0...2 ja varasem keemiaravi. Peale selle kaasati kesknärvisüsteemi metastaasidega patsiente, kes olid neuroloogiliselt stabiilsed ega vajanud suurenevat kortikosteroidide annust. Patsiendid, kellel oli esinenud interstitsiaalset kopsuhaigust või ravimitekkkest pneumoniiti, jäeti välja.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati Alunbrigi kas 90 mg üks kord ööpäevas (90 mg raviskeem, N = 112) või 7-päevasel sissejuhataval perioodil 90 mg üks kord ööpäevas ja sealt edasi 180 mg üks kord ööpäevas (180 mg raviskeem, N = 110). Järelkontrolli mediaanne kestus oli 22,9 kuud. Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid aju metastaaside järgi (olemas, puudusid) ja parima ravivastuse järgi krisotiniibravile (täielik või osaline ravivastus või muu ravivastus / teadmata).

Peamine tulemusnäitaja mõõt oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR) soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite järgi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) uurija hinnangul. Täiendavateks tulemusnäitaja mõõtudeks olid kinnitatud ORR sõltumatu kooskõlastuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul, aeg ravivastuse tekkimiseni, progresseerumisvaba elulemus (*Progression Free Survival*, PFS), ravivastuse kestus, üldine elulemus ja intrakraniaalne ORR ja intrakraniaalse ravivastuse kestus IRC hinnangul.

Uuringu ALTA olid ravieelsed demograafilised ja haiguse iseärasused järgmised: vanuse mediaan 54 aastat (vahemikus 18 kuni 82; 23% 65-aastased ja vanemad), 67% euroopiidest rassist ja 31% asiaadid, 57% naised, 36%-l ECOG-i skaalal sooritusvõime 0 ja 57%-l ECOG-i skaalal sooritusvõime 1 ja 7%-l ECOG-i skaalal sooritusvõime 2, 60% ei ole kunagi suitsetanud, 35% endiseid suitsetajaid, 5% suitsetab praegu, 98%-l IV staadium, 97%-l adenokartsinoom ja 74% on saanud varem keemiaravi. Kõige sagedamad rindkerevälise metastaasi paikmed olid 69%-l aju (neist 62% oli saanud varem aju kiiritusravi), 39%-l luud ja 26%-l maks.

Uuringu ALTA analüüsi efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 6 ning uurija hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 2.

**Tabel 6. Uuringu ALTA efektiivsusega seotud tulemused (ravikavatsuslik populatsioon)**

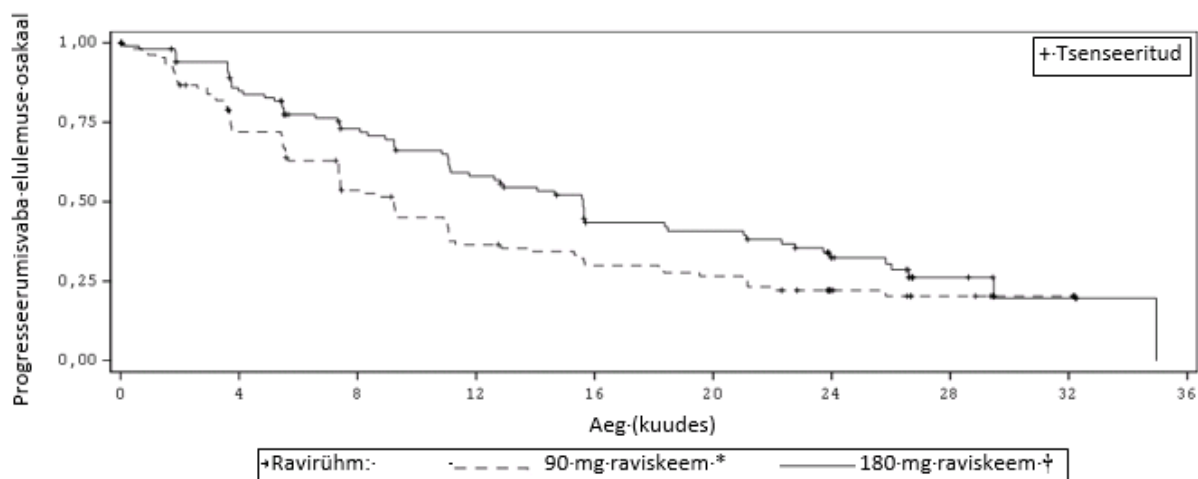
Efektiivsuse parameeter	Uurija hinnang		IRC hinnang	
	90 mg raviskeem* N = 112	180 mg raviskeem† N = 110	90 mg raviskeem* N = 112	180 mg raviskeem† N = 110
<b>Objektiivse ravivastuse määr</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
Usaldusvahemik‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
<b>Aeg ravivastuse tekkimiseni</b>				
Mediaan (kuud)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Ravivastuse kestus</b>				
Mediaan (kuud)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% usaldusvahemik	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
<b>Progresseerumisvaba elulemus</b>				
Mediaan (kuud)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% usaldusvahemik	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
<b>Üldine elulemus</b>				
Mediaan (kuud)	29,5	34,1	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
95% usaldusvahemik	(18,2; mittehinnatav)	(27,7; mittehinnatav)	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
12-kuulise elulemuse tõenäosus (%)	70,3%	80,1%	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav

\* 90 mg üks kord ööpäevas kasutamise raviskeem

† 180 mg üks kord ööpäevas 7-päevase sissejuhatava perioodiga 90 mg üks kord ööpäevas

‡ Usaldusvahemik on uurija hinnatud objektiivsel ravivastuse määral 97,5% ja IRC hinnatud objektiivsel ravivastuse määral 95%

## Joonis 2. Uurija hinnatud progresseerumisvaba elulemus ravikavatsuslikus populatsioonis ravirühmade järgi (ALTA)



Märkus: progresseerumisvaba elulemust määratleti ajana ravi algusest kuni haiguse progresseerumise avastamiseni või surmani, kui see saabus varem.

\* 90 mg üks kord ööpäevas kasutamisega raviskeem

† 180 mg üks kord ööpäevas 7-päevase sissejuhatava perioodiga 90 mg üks kord ööpäevas

Intrakraniaalsed objektiivsed ravivastuse määrad ja intrakraniaalse ravivastuse kestused IRC hinnangul uuringus ALTA ravieelsete mõõdetavate aju metastaasidega (pikim diameeter  $\geq 10$  mm) patsientidel on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 7.

**Tabel 7. Intrakraniaalne efektiivsus ravieelsete mõõdetavate aju metastaasidega patsientidel uuringus ALTA**

IRC hinnatud efektiivsuse parameeter	Ravieelsete mõõdetavate aju metastaasidega patsiendid	
	90 mg raviskeem* (N = 26)	180 mg raviskeem† (N = 18)
<b>Intrakraniaalse objektiivse ravivastuse määr</b>		
(%)	50%	67%
95% usaldusvahemik	(30; 70)	(41; 87)
<b>Intrakraniaalse haiguse üle kontrolli saavutamise määr</b>		
(%)	85%	83%
95% usaldusvahemik	(65; 96)	(59; 96)
<b>Intrakraniaalse ravivastuse kestus‡</b>		
Mediaan (kuud)	9,4	16,6
95% usaldusvahemik	(3,7; 24,9)	(3,7; mittehinnatav)

\* 90 mg üks kord ööpäevas kasutamisega raviskeem

† 180 mg üks kord ööpäevas 7-päevase sissejuhatava perioodiga 90 mg üks kord ööpäevas

‡ Nähtudeks on intrakraniaalse haiguse progresseerumine (uued paikmed, intrakraniaalse sihtpaikme diameetri suurenemine  $\geq 20\%$  madalaimast tasemest või intrakraniaalsete mittesihthpaikmete selge progresseerumine) või surm

Patsientidel, kellel ei olnud ravieelseid aju metastaase, oli intrakraniaalse haiguse üle kontrolli saavutamise määr 90 mg rühmas (N = 81) 77,8% (95% usaldusvahemik: 67,2; 86,3) ja 180 mg rühmas (N = 74) 85,1% (95% usaldusvahemik: 75; 92,3).

### Uuring 101

Eraldi annuse kindlaksmääramise uuringus manustati 25 patsiendile, kelle ALK-positiivne NSCLC oli krisotiniibraviga progresseerunud, Alunbrigi annuses 180 mg üks kord ööpäevas pärast 7-päevast sissejuhatavat perioodi, mil kasutati raviskeemi 90 mg üks kord ööpäevas. Neist 19 patsiendil oli uurija hinnatud kinnitatud objektiivne ravivastus (76%; 95% usaldusvahemik: 55; 91) ja

Kaplani-Meieri kõveralt hinnanguline mediaanne ravivastuse kestus 19 ravivastusega patsiendil oli 26,1 kuud (95% usaldusvahemik: 7,9; 26,1). Kaplani-Meieri kõveralt mediaanne PFS oli 16,3 kuud (95% usaldusvahemik: 9,2; mittehinnatav) ja 12-kuulise üldise elulemuse tõenäosus 84,0% (95% usaldusvahemik: 62,8; 93,7).

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Alunbrigiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (väikerakk ja mitteväikerakk) kopsuvähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Uuringus 101 oli pärast brigatiniibi ühekordse suukaudse annuse (30...240 mg) manustamist mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni ( $T_{max}$ ) 1...4 tundi pärast annust. Pärast ühekordset annust ja tasakaalukontsentratsioonil oli süsteemne kontsentratsioon annusega proportsionaalne annusevahemikus 60...240 mg üks kord ööpäevas. Korduval annustamisel täheldati tagasihoidlikku ravimi kumuleerumist (kumulatsiooni suhte geomeetriline keskmine: 1,9 kuni 2,4). Brigatiniibi tasakaalukontsentratsiooni  $C_{max}$ -i geomeetriline keskmine annuste 90 mg ja 180 mg kasutamisel üks kord ööpäevas oli vastavalt 552 ja 1452 ng/ml ja vastav AUC<sub>0-τ</sub> oli vastavalt 8165 ja 20 276 h·ng/ml. Brigatiniib on transportervalkude P-gp ja BCRP substraat.

Tervetel uuringus osalejatel vähendas suure rasvasisaldusega toidukord võrreldes hommikuse tühja kõhuga olekuga brigatiniibi  $C_{max}$ -i 13%, kuid AUC-i ei mõjutanud. Brigatiniibi võib manustada nii koos toiduga kui ka ilma.

### Jaotumine

Brigatiniib seondus mõõdukalt (91%) inimese plasmavalkudega ning see seondumine ei sõltunud kontsentratsioonist. Kontsentratsioonide suhe veres ja plasmas on 0,69. Patsientidel, kellele manustati brigatiniibi 180 mg üks kord ööpäevas, oli brigatiniibi näiva jaotusruumala ( $V_z/F$ ) geomeetriline keskmine tasakaalukontsentratsioonil 307 l, mis näitab mõõdukat jaotumist kudedesse.

### Biotransformatsioon

*In vitro* uuringute kohaselt metaboliseerivad brigatiniibi eelkõige CYP2C8 ja CYP3A4 ja palju vähemal määral CYP3A5.

Pärast [<sup>14</sup>C]brigatiniibi ühekordse 180 mg annuse suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele olid kaks põhilist metaboolse kliirensi teed N-demetülatsioon ja tsüsteiini konjugatsioon. Uriini ja väljaheidetega kokku eritus 48%, 27% ja 9,1% radioaktiivsest annusest vastavalt brigatiniibina muutumatul kujul, N-desmetüülbrigatiniibina (AP26123) ja brigatiniibi tsüsteiini konjugaadina. Brigatiniib muutumatul kujul oli põhiline radioaktiivne komponent (92%) vereringes koos AP26123-ga (3,5%), mida täheldati esmase metaboliidina ka *in vitro*. Patsientidel moodustas tasakaalukontsentratsioonil AP26123 plasma AUC < 10% brigatiniibi kontsentratsioonist. *In vitro* kinaasi ja rakkude analüüsides inhibeeris metaboliit AP26123 ALK-i ligikaudu 3 korda nõrgemalt kui brigatiniib.

### Eritumine

Patsientide, kellele manustati brigatiniibi 180 mg üks kord ööpäevas, oli brigatiniibi näiva suukaudse kliirensi (CL/F) geomeetriline keskmine tasakaalukontsentratsioonil 8,9 l/h ja plasmast elimineerumise poolväärtusaja mediaan 24 tundi.



Brigatiniibi põhiline eritumistee on väljaheitega. Kuuel tervel meessoost uuringus osalejale, kellele manustati [<sup>14</sup>C]brigatiniibi 180 mg suukaudne annus, eritus 65% manustatud annusest väljaheitega ja 25% manustatud annusest uriiniga. Brigatiniib muutumatul kujul moodustas vastavalt 41% ja 86% kogu väljaheites ja uriinis sisaldunud radioaktiivsusest ning ülejäänud osa moodustasid metaboliidid.

### Patsientide erirühmad

#### Maksakahjustus

Brigatiniibi farmakokineetikat iseloomustati normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel (N = 9) ja kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A, N = 6), mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B, N = 6) või raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C, N = 6) patsientidel. Brigatiniibi farmakokineetika oli normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalejatel ja kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel sarnane. Seandumata AUC<sub>0-∞</sub> oli raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga tervetel uuringus osalenutel (vt lõik 4.2).

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Brigatiniibi farmakokineetika normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ja kerge või mõõduka neerukahjustusega (eGFR ≥ 30 ml/min) patsientidel on sarnane, lähtudes populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemustest. Farmakokineetika uuringus oli seandumata AUC<sub>0-∞</sub> raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min, N = 6) patsientidel 94% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) patsientidel (vt lõik 4.2).

#### Rass ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt rass ja sugu brigatiniibi farmakokineetikat ei mõjutanud.

#### Vanus, kehakaal ja albumiini kontsentratsioon

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt kehakaal, vanus ja albumiini kontsentratsioon ei mõjutanud brigatiniibi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Brigatiniibi farmakoloogilise ohutuse uuringud näitasid potentsiaalseid toimeid kopsudele (hingamissageduse muutus; 1...2-kordse inimese C<sub>max</sub>-i korral), toimeid südame veresoonele (südame löögisageduse ja vererõhu muutus; 0,5-kordse inimese C<sub>max</sub>-i korral) ja toimeid neerudele (neerufunktsiooni vähenemine; 1...2,5-kordse inimese C<sub>max</sub>-i korral), kuid ei näidanud potentsiaalseid toimeid QT-intervalli piknemisele või neurofunktsionaalseid toimeid.

Loomadel kliiniliste kontsentratsioonitasemetega sarnastel kontsentratsioonitasemetel täheldatud kõrvaltoimed, mis võivad olla olulised ka kliinilisel kasutamisel, olid seotud järgmiste organitega: seedetrakt, luuüdi, silmad, munandid, maks, neerud, luud ja süda. Need toimed olid annustamiseta taastumisperioodil üldjuhul pöörduvad; kuid toimed silmadele ja munanditele olid selles suhtes erandid, kuna ei paranenud.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati ahvidel muutusi kopsudes (vahtjad alveolaarsed makrofaagid) ≥ 0,2-kordse inimese AUC-i korral; kuid need olid minimaalsed ja sarnased ravimata ahvidel täheldatud taustleidudele ning neil ahvidel respiratoorse distressi kohta kliinilised tõendid puudusid.

Kantseroogeensuse uuringuid ei ole brigatiniibiga läbi viidud.

Brigatiniib ei olnud mutageenne *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni (Amesi) testis ega imetajarakkude kromosoomi aberratsioonide analüüsis, kuid suurendas rottide luuüdi mikrotoomade testis veidi mikrotoomade arvu. Mikrotoomade indutseerimise mehhanismiks oli ebanormaalne kromosoomide

segregatsioon (aneugeensus) ja mitte klastogeenne toime kromosoomidele. Seda toimet täheldati ligikaudu viis korda suuremal kontsentratsioonil, kui inimesele 180 mg üks kord ööpäevas manustamisel saavutatav kontsentratsioon.

Brigatiniib võib kahjustada isasloomadel fertiilsust. Loomade korduvtoksilisuse uuringus täheldati toksilisust munanditele. Rottidel olid leidudeks munandite, seemnepõiekestest ja eesnäärme väiksem kaal ning munandituubulite degeneratsioon; need toimed taastumisperioodil ei pöördunud. Ahvidel olid leidudeks munandite suuruse vähenemine koos hüpospermatogeneesi mikroskoopiliste tõenditega; need toimed olid taastumisperioodil pöörduvad. Neid toimeid rottide ja ahvide isasloomade reproduktiivorganitele esines kontsentratsioonidel, mis olid  $\geq 0,2$  korda suuremad AUC-ist, mida täheldati patsientidel annuse 180 mg üks kord ööpäevas kasutamisel. Rottide ja ahvide üldise toksikoloogia uuringutes kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivorganitele ei näinud olevat.

Embrüo-loote arengu uuringus, milles manustati tiinetele rottidele organogeneesi ajal iga päev brigatiniibi annuseid, täheldati annusega seotud skeleti anomaaliaid annuste puhul, mille kasutamisel saavutati AUC-i põhjal vaid ligikaudu 0,7-kordne inimestel esinev kontsentratsioon annuse 180 mg kasutamisel üks kord ööpäevas. Leidudeks olid embrüote suuremus, loote kasvu aeglustumine ja skeleti kõrvalekalded.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

laktoosmonohüdraat  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)  
hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid  
magneesiumstearaat

#### Tableti kate

talk  
makrogool  
polüvinüülalkohol  
titaandioksiid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused laia suuga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on induktiooni abil suletud fooliumkattega ja polüpropüleenist kaheosalise lastekindla keeratava korgiga. Pudelid sisaldavad 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti ja ühte HDPE mahutit, milles on molekulaarsõelana toimiv desikant.

Läbipaistvast kuumtöödeldavast polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blister, mis on kuumuse abil suletud paberiga tugevdatud fooliumkattega; pakendatud karpi, milles on 28, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused laia suuga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on induktsiooni abil suletud fooliumkattega ja polüpropüleenist kaheosalise lastekindla keeratava korgiga. Pudelid sisaldavad 7 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja ühte HDPE mahutit, milles on molekulaarsõelana toimiv desikant.

Läbipaistvast kuumtöödeldavast polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blister, mis on kuumuse abil suletud paberiga tugevdatud fooliumkattega; pakendatud karpi, milles on 7 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused laia suuga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on induktsiooni abil suletud fooliumkattega ja polüpropüleenist kaheosalise lastekindla keeratava korgiga. Pudelid sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja ühte HDPE mahutit, milles on molekulaarsõelana toimiv desikant.

Läbipaistvast kuumtöödeldavast polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blister, mis on kuumuse abil suletud paberiga tugevdatud fooliumkattega; pakendatud karpi, milles on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### Ravi alustamise pakend Alunbrig 90 mg ja 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga pakend sisaldab välispakendis kaht sisepakendit, milles on:

- Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
1 läbipaistvast kuumtöödeldavast polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blister, mis on kuumuse abil suletud paberiga tugevdatud fooliumkattega; pakendatud karpi, milles on 7 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
3 läbipaistvast kuumtöödeldavast polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) blister, mis on kuumuse abil suletud paberiga tugevdatud fooliumkattega; pakendatud karpi, milles on 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Patsientidele tuleb soovitada hoida desikant pudelis ja seda mitte alla neelata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1264/001	60 tabletti pudelis
EU/1/18/1264/002	120 tabletti pudelis
EU/1/18/1264/011	28 tabletti karbis
EU/1/18/1264/003	56 tabletti karbis
EU/1/18/1264/004	112 tabletti karbis

### Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1264/005	7 tabletti pudelis
EU/1/18/1264/006	30 tabletti pudelis
EU/1/18/1264/007	7 tabletti karbis
EU/1/18/1264/008	28 tabletti karbis

### Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1264/009	30 tabletti pudelis
EU/1/18/1264/010	28 tabletti karbis

### Alunbrig ravi alustamise pakend

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletti karbis
------------------	-----------------------------------------

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Alunbrigi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja ülesehituse, sh teavitusmeediumid ja levituskanalid ning programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Alunbrigi turustatakse, et kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti määravad ja kasutavad Alunbrigi on kättesaadavad või et neid varustatakse järgmiste koolitusmaterjalidega:

- **Patsiendi hoiatuskaart**

**Patsiendi hoiatuskaart** peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- hoiatust patsienti mis tahes ajal ravivale tervishoiutöötajale, sh erakorralistes olukordades, et patsient kasutab Alunbrigi
- ravi Alunbrigiga võib suurendada riski pulmonaalsete nähtude (sh interstitsiaalse kopsuhaiguse ja pneumoniidi) varasemaks tekkeks
- ohutusprobleemi nähud ja sümptomid ja millal võtta ühendust raviarstiga
- Alunbrigi määranud arsti kontaktandmed

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP JA PUDELI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg brigatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid  
60 õhukese polümeerikattega tabletid  
120 õhukese polümeerikattega tabletid

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Väliskarp:  
Pudelis olevat desikanti mitte alla neelata.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Väliskarp:  
Alunbrig 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp:  
PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTRI VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg brigatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid  
28 õhukese polümeerikattega tabletid  
56 õhukese polümeerikattega tabletid  
112 õhukese polümeerikattega tabletid

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 30 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP JA PUDELI ETIKETT

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid  
7 õhukese polümeerikattega tabletid  
30 õhukese polümeerikattega tabletid

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Väliskarp:  
Pudelis olevat desikanti mitte alla neelata.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Väliskarp:  
Alunbrig 90 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Välispakend  
PC  
SN  
NN



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTRI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid  
7 õhukese polümeerikattega tabletid  
28 õhukese polümeerikattega tabletid

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 90 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### RAVI ALUSTAMISE PAKENDI VÄLISPAKEND (SINISE RAAMIGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 90 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.  
Üks 180 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid  
Ravi alustamise pakend  
Iga pakend sisaldab kaht karpi välispakendis.  
Alunbrig 90 mg 7 õhukese polümeerikattega tabletti  
Alunbrig 180 mg 21 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

Võtke ainult üks tablett ööpäevas.

Alunbrigi 90 mg üks kord ööpäevas esimese 7 päeva jooksul ja seejärel 180 mg üks kord ööpäevas.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### RAVI ALUSTAMISE PAKENDI SISEPAKEND – 7 TABLETTI, 90 MG – 7-PÄEVANE RAVI (ILMA SINISE RAAMITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Ravi alustamise pakend

Iga pakend sisaldab Alunbrig 90 mg 7 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

Võtke ainult üks tablett ööpäevas.

1. kuni 7. päev

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 90 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER – RAVI ALUSTAMISE PAKEND – 90 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**RAVI ALUSTAMISE PAKENDI SISEPAKEND – 21 TABLETTI, 180 MG – 21-PÄEVANE RAVI (ILMA SINISE RAAMITA)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Ravi alustamise pakend

Iga pakend sisaldab Alunbrig 180 mg 21 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

Võtke ainult üks tablett ööpäevas.

8. kuni 28. päev

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 180 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER – RAVI ALUSTAMISE PAKEND – 180 MG**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP JA PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid  
30 õhukese polümeerikattega tabletid

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Väliskarp:  
Pudelis olevat desikanti mitte alla neelata.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1264/009      30 tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Väliskarp:  
Alunbrig 180 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Väliskarp:  
PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTRI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid  
28 õhukese polümeerikattega tabletid

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1264/010      28 tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alunbrig 180 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
brigatiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Alunbrig 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid brigatiniib

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Alunbrig ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alunbrigi võtmist
3. Kuidas Alunbrigi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alunbrigi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Alunbrig ja milleks seda kasutatakse

Alunbrig sisaldab toimeainena brigatiniibi, mis on teatud vähivastane ravim, mis kuulub kinaasi inhibiitorite hulka. Alunbrigi kasutatakse kaugelearenenud **kopsuvähi** raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks. Seda manustatakse patsientidele, kelle kopsuvähk on seotud anaplastilise lümfoomi kinaasi (*ALK*) geeni ebanormaalse vormiga.

#### Kuidas Alunbrig toimib

Vigane geen loob kinaasiks nimetatavat valku, mis soodustab vähirakkude kasvu. Alunbrig tõkestab selle valgu toime ja aeglustab sellega vähi kasvu ja levikut.

#### 2. Mida on vaja teada enne Alunbrigi võtmist

##### Alunbrig'i ei tohi kasutada

- kui olete brigatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Alunbrigi võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- **kopsu- või hingamishäired**  
Kopsuhäireid, mis on mõnel juhul rasked, esineb sagedamini ravi esimesel 7 päeval. Haigusnähud võivad sarnaneda kopsuvähi tunnustele. Teatage oma arstile kõigest uutest või süvenevatest sümptomitest, sealhulgas ebamugavustundest hingamisel, õhupuudusest, valust rindkeres, köhast ja palavikust.

- **kõrge vererõhk**
- **südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia)**
- **nägemishäire**  
Ükskõik millise nägemishäire (nagu nt valgussähvatuste nägemine, nägemise hägustumine või silmade valgustundlikkus) tekkimisel ravi ajal teatage sellest oma arstile.
- **lihaste häired**  
Teatage oma arstile ükskõik millisest seletamatust lihaste valust, valulikkusest või nõrkusest.
- **pankrease häired**  
Rääkige oma arstile kui teil esineb valu ülakõhus, kaasa arvatud valu, mis tugevneb seoses söömisega ja võib kiirguda selga, kehakaalu langus või iiveldus.
- **maksahäired**  
Rääkige oma arstile kui teil on valu kõhu piirkonnas paremal pool, kollakas nahk või silmavalged või tume uriin.
- **veresuhkru kõrge tase**
- **tundlikkus päikesevalgusele**  
Piirake oma päikese käes viibimise aega ravi ajal ja vähemalt 5 päeva jooksul pärast teie viimast annust. Päikese käes viibides kandke mütsi, kaitsvat riietust, kasutage tugeva päikesekaitsefaktoriga (SPF vähemalt 30 või rohkem) kreemi ja huulepalsamit ultraviolet-A (UVA) ja ultraviolet-B (UVB) kiirguse vastu. Need aitavad kaitsta võimaliku päikesepõletuse vastu.

Öelge oma arstile, kui teil on neeruhäireid või saate dialüüsi. Neeruprobleemide sümptomid võivad olla iiveldus, uriini koguse või urineerimise sageduse muutused, kõrvalekalded vereanalüüsides (vaata lõik 4).

Teie arst peab võib olla kohandama teie ravi või lõpetama ajutiselt või lõplikult Alunbrigi kasutamise. Vt ka lõigu 4 algust.

## Lapsed ja noorukid

Alunbrigi kasutamist lastel või noorukitel ei ole uuritud. Alunbrigi kasutamine alla 18 aasta vanustel ei ole soovitatav.

## Muud ravimid ja Alunbrig

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad Alunbrigi mõjutada või Alunbrig võib neid mõjutada:

- **ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool** – seeninfektsioonide ravimid;
- **indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir** – HIV-infektsiooni ravimid;
- **klaritromütsiin, telitromütsiin, troleandomütsiin** – antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- **nefasodoon** – depressiooniravim;
- **naistepuna** – taimne depressiooniravim;
- **karbamasepiin** – epilepsia, eufooria/depressiooniepisoodide ja teatavate valuseisundite ravim;
- **fenobarbitaal, fenütoin** – epilepsiaravimid;
- **rifabutiin, rifampitsiin** – tuberkuloosi või teatavate muude infektsioonide ravimid;
- **digoksiin** – südamehäirete ravim;
- **dabigatraan** – vere hüübimist pärssiv ravim;
- **kolhitsiin** – podagrahoogude ravim;
- **pravastatiin, rosuvastatiin** – kõrget kolesteroolitaset alandavad ravimid;
- **metotreksaat** – raske liigesepõletiku, vähi ja psoriaasi (nahahaigus) ravim;
- **sulfasalasiin** – raske sooltepõletiku ja reumaatilise liigesepõletiku ravim;
- **efavirens, etraviriin** – HIV-infektsiooni ravimid;
- **modafiniil** – narkolepsia ravim;

- **bosentaan** – pulmonaalse hüpertensiooni ravim;
- **naftsilliin** – bakteriaalsete infektsioonide ravim;
- **alfentaniil, fentanüül** – valuravimid;
- **kinidiin** – südame rütmihäirete ravim;
- **tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus** – immuunsüsteemi pärssivad ravimid.

### **Alunbrig koos toidu ja joogiga**

Ravi ajal tuleb vältida kõigi greipi sisaldavate toodete tarbimist, sest need võivad muuta brigatiniibi sisaldust teie kehas.

### **Rasedus**

Alunbrigi **ei ole soovitatav** kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega seotud riski lapsele. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga raseduse ajal Alunbrigi võtmisega seotud riskide üle.

Alunbriga ravitavad fertiilses eas naised peavad rasestumist vältima. Ravi ajal Alunbriga ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist tuleb kasutada efektiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt rasestumisvastaste vahendite kohta, mis võivad teile sobida.

### **Imetamine**

**Ärge imetage** last ravi ajal Alunbriga. Ei ole teada, kas brigatiniib eritub rinnapiima ja võib potentsiaalselt imikut kahjustada.

### **Fertiilsus**

Alunbriga ravitavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ning kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Alunbrig võib põhjustada nägemishäireid, pearinglust ja väsimust. Nende nähtude tekkimisel ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

### **Alunbrig sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **Alunbrig sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Alunbrigi võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitatav annus on:**

Esimesel 7 ravipäeval üks 90 mg tablett üks kord ööpäevas; seejärel üks 180 mg tablett üks kord ööpäevas.

Ärge muutke annust ilma arstiga nõu pidamata. Arst võib kohandada teie annust olenevalt teie vajadustest ja selleks võib olla vajalik kasutada uue soovitatava annuse saavutamiseks 30 mg tabletti.

### **Ravi alustamise pakend**

Ravi alustades Alunbrigiga võib teie arst määrata teile ravi alustamise pakendi. Et aidata teil ravi alustada, koosneb iga ravi alustamise pakend välispakendist ja kahest sisepakendist

- 7 Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletti
- 21 Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletti

Soovitatav annus on trükitud ravi alustamise pakendile.

### **Kasutamiskiis**

- Võtke Alunbrigi iga päev samal ajal.
- Neelake tabletid tervelt alla koos klaasitäie veega. Ärge tablette purustage ega lahustage.
- Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.
- Kui oksendate pärast Alunbrigi võtmist, ärge võtke rohkem tablette enne, kui on aeg võtta järgmine ettenähtud annus.

Ärge neelake alla pudelis olevat desikanti.

### **Kui te võtate Alunbrigi rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete võtnud soovitatust rohkem tablette, öelge seda kohe oma arstile või apteekrile.

### **Kui te unustate Alunbrigi võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Järgmine annus võtke tavalisel ajal.

### **Kui te lõpetate Alunbrigi võtmise**

Ärge lõpetage Alunbrigi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Öelge kohe oma arstile või apteekrile**, kui märkate mõnda järgmist tõsist kõrvaltoimet:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- **kõrge vererõhk**  
Öelge oma arstile, kui teil tekivad peavalud, pearinglus, nägemise hägustumine, valu rindkeres või õhupuudus.
- **nägemishäired**  
Öelge oma arstile, kui teil tekib mis tahes nägemishäireid, nagu nt valgussähvatuste nägemine, nägemise hägustumine või silmade valgustundlikkus. Teie arst võib ravi Alunbrigiga lõpetada ja suunata teid silmaarsti juurde.
- **kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse tõus vereanalüüsides** – võib näidata lihaste, nt südamelihase kahjustust. Öelge oma arstile, kui teil tekib seletamatu lihaste valu, valulikkus või nõrkus.
- **amülaasi või lipaasi aktiivsuse tõus vereanalüüsides** – võib näidata pankrease põletikku. Öelge oma arstile, kui teil tekib valu ülakõhus, sealhulgas söömisel tugevnev kõhuvalu, mis võib levida selja piirkonda, kehakaalu langus või iiveldus.

- **maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaas,alaniini aminotransferaas) aktiivsuse tõus vereanalüüsides** – võib näidata maksarakkude kahjustust. Õelge oma arstile, kui teil tekib valu paremal pool kõhu piirkonnas, nahk või silmavalged muutuvad kollaseks või uriin tumedaks.
- **veresuhkru kõrge tase**  
Õelge oma arstile, kui tekib suur janu, tavalisest suurem pissimisvajadus, suur nälgitunne, iiveldus, nõrkus või väsimus või segasustunne.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- **kopsupõletik**  
Õelge oma arstile, kui teil tekivad uued või süvenevad kopsu- või hingamishäired, sealhulgas valu rindkeres, köha ja palavik, eelkõige Alunbrigi võtmise esimesel nädalal, sest need võivad olla tõsiste kopsuhäirete nähud.
- **südame löögisageduse aeglustumine**  
Õelge oma arstile, kui teil tekivad valu või ebamugavustunne rindkeres, muutused südame löögisageduses, pearinglus, uimasus või minestamine.
- **tundlikkus päikesevalguse suhtes**  
Õelge oma arstile, kui teil tekib mingi nahareaktsioon.  
Vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- pankrease põletik, mis võib põhjustada tugevat ja püsivat kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma (pankreatiit).

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Õelge oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik (pneumoonia)
- külmetusetaolised haigusnähud (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia) vereanalüüsides;
- vere valgeliblede neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu vähenemine vereanalüüsides;
- vere hüübimisaja pikenemine, mida näitab aktiveeritud osalist tromboplastiini aega mõõtev analüüs;
- vereanalüüsid võivad näidata vere:
  - insuliinisisalduse suurenemist,
  - kaltsiumisisalduse suurenemist;
- vereanalüüsid võivad näidata vere:
  - fosforisisalduse vähenemist,
  - magneesiumisisalduse vähenemist,
  - naatriumisisalduse vähenemist,
  - kaaliumisisalduse vähenemist;
- isu vähenemine;
- peavalu;
- sümptomid, nagu nt tuimus, surin, torkimistunne, nõrkus või valu kätes või jalgades (perifeerne neuropaatia);
- pearinglus;
- köha;
- õhupuudus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- suu ja huulte põletik (stomatiit);

- ensüümi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus vereanalüüsides – võib näidata elundite talitlushäireid või kahjustusi;
- lööve;
- nahasügelus;
- liigese- või lihasevalu (sh lihasspasmid);
- kreatiniinisalduse tõus vereanalüüsides – võib näidata neerutalitluse vähenemist;
- väsimus;
- ülemäärasest vedelikust põhjustatud kudede turse;
- palavik.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vereanalüüsides põhjal vereliistakute väike arv, mis võib suurendada verejooksu ja verevalumite tekkeriski;
- unehäired (unetus);
- mälu halvenemine;
- maitsetunde muutus;
- ebanormaalne südame elektriline aktiivsus (QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil);
- südame löögisageduse kiirenemine (tahhükardia);
- südamepekslemine;
- suukuiivus;
- seedehäire;
- kõhupuhitus;
- laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine vereanalüüsides – võib näidata kudede lagunemist;
- bilirubiinitaseme tõus vereanalüüsides;
- naha kuivus;
- lihaste ja luustiku valu rindkeres;
- käsivarre- ja säärevalu;
- lihaste ja liigete jäikus;
- valu ja ebamugavustunne rindkeres;
- valu;
- kolesteroolsalduse suurenemine vereanalüüsides;
- kaalulangus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi**(vt [V lisas](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Alunbrigi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil või blistril ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Alunbrig sisaldab

- Toimeaine on brigatiniib.  
Üks 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg brigatiniibi.  
Üks 90 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.  
Üks 180 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi), hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, makrogool, polüvinüülalkohol ja titaandioksiid. (vaata ka lõiku 2 „Alunbrig sisaldab laktoosi“ ja „Alunbrig sisaldab naatriumi“).

### Kuidas Alunbrig välja näeb ja pakendi sisu

Alunbrigi õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ovaalsed (90 mg ja 180 mg) või ümmargused (30 mg) tabletid. Need on kumera pealmise ja alumise küljega.

Alunbrig 30 mg:

- Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg brigatiniibi.
- Õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 7 mm läbimõõduga ja nende ühel küljel on tähis „U3“ ja teine külg on sile.

Alunbrig 90 mg:

- Üks 90 mg tablett sisaldab 90 mg brigatiniibi.
- Õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 15 mm pikkused ja nende ühel küljel on tähis „U7“ ja teine külg on sile.

Alunbrig 180 mg:

- Üks 180 mg tablett sisaldab 180 mg brigatiniibi.
- Õhukese polümeerikattega tabletid on ligikaudu 19 mm pikkused ja nende ühel küljel on tähis „U13“ ja teine külg on sile.

Alunbrig on saadaval plastist fooliumiga kaetud blistrites, mis on pakitud karpi ja milles on:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti
- Alunbrig 90 mg: 7 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti
- Alunbrig 180 mg: 28 õhukese polümeerikattega tabletti

Alunbrig on saadaval ka lastekindla keeratava korgiga plastpudelites. Pudelid on pakendatud karpi ja igas pudelis on üks desikant, ning:

- Alunbrig 30 mg: 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti
- Alunbrig 90 mg: 7 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti
- Alunbrig 180 mg: 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Hoidke desikant pudelis.

Alunbrig on saadaval ravi alustamise pakendina. Iga pakend sisaldab välispakendis kaht sisepakendit, milles on:

- Alunbrig 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
1 plastfooliumriba (blister), milles on 7 õhukese polümeerikattega tabletti
- Alunbrig 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
3 plastfooliumriba (blister), milles on 21 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## Müügiloa hoidja

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

## Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Infoleht on viimati uuendatud.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.