

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Alunbrig on tarkoitettu monoterapiana edennyttä ALK -positiivista NSCLC sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu kritsotinibillä.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Annostus

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

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

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

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä.

Annosmuutokset

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

Alunbrig-annoksen pienentäminen esitetään yhteenvetona taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositeltava Alunbrig-annoksen pienentäminen

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

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

Suosituksien Alunbrig-annosmuutoksista haittavaikutusten hallinnassa esitetään yhteenvetona taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositeltavat Alunbrig-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annosmuutokset
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	Aste 1	<ul style="list-style-type: none"> • Jos tapahtuma ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden aikana, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, eikä sitä nosteta tasolle 180 mg kerran vuorokaudessa. • Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden jälkeen, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. • Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.
	Aste 2	<ul style="list-style-type: none"> • Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden aikana, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukossa 1 kuvattuun tapaan, eikä sitä nosteta tasolle 180 mg kerran vuorokaudessa. • Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ilmenee ensimmäisten 7 hoitovuorokauden jälkeen, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Alunbrig-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukossa 1 kuvattuun tapaan. • Jos interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.
	Aste 3 tai 4	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.
Hypertensio	Asteen 3 hypertensio (systolinen verenpaine ≥ 160 mm Hg tai diastolinen ≥ 100 mm Hg, lääketieteellinen interventio aiheellinen, enemmän kuin yksi verenpainelääke tai aiempaa intensiivisempi hoito aiheellista)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjautunut asteelle ≤ 1 (systolinen verenpaine < 140 mmHg ja diastolinen verenpaine < 90 mmHg). Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. • Jos asteen 3 hypertensio uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjaantunut asteelle ≤ 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.
	Asteen 4 hypertensio (henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen hoito tarpeen)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes hypertensio on korjautunut asteelle ≤ 1 (systolinen verenpaine < 140 mmHg ja diastolinen verenpaine < 90 mmHg). Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi. • Jos asteen 4 hypertensio uusiutuu, Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annosmuutokset
Bradykardia (syke alle 60/min)	Oireinen bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min. • Jos samanaikaisesti on käytössä tunnetusti bradykardiaa aiheuttava lääkevalmiste ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, Alunbrig-hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, kun bradykardia on oireeton tai leposyke vähintään 60/min. • Jos muita tunnetusti bradykardiaa aiheuttavia lääkevalmisteita ei ole samanaikaisesti käytössä tai jos sellaisten lääkevalmisteiden käyttöä ei lopeteta eikä annosta muuteta, Alunbrigin käyttö aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti, kun bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min.
	Bradykardia, henkeä uhkaavat seuraukset, kiireellinen toimenpide aiheellinen	<ul style="list-style-type: none"> • Jos käytössä on samanaikaisesti tilanteeseen vaikuttava lääkevalmiste ja sen käyttö lopetetaan tai annosta muutetaan, Alunbrig-hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti, kun bradykardia on oireeton tai leposyke on vähintään 60/min, ja potilasta seurataan tiiviisti kuten kliinisesti aiheellista. • Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi, jos samanaikaisesti ei ole käytössä tilanteeseen vaikuttavaa lääkevalmistetta. • Uusiutumistapauksissa Alunbrig-hoito on lopetettava pysyvästi.
Kreatiinikinaasi arvon kohoaminen	Asteen 3 tai 4 kreatiinikinaasiarvon kohoaminen ($> 5,0 \times \text{ULN}$) ja asteen ≥ 2 lihaskipu tai -heikkous	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes kreatiinikinaasiarvon kohoaminen on korjaantunut asteelle ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella. • Jos asteen 3 tai 4 kreatiinikinaasiarvon kohoaminen uusiutuu ja sen yhteydessä on asteen ≥ 2 lihaskipua tai -heikkoutta, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes kreatiinikinaasiarvon kohoaminen korjaantuu asteelle ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) tai lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti.

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

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Annosmuutokset
Muut haittavaikutukset	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan samalla annostasolla. Jos asteen 3 tapahtuma uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.
	Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes arvo korjaantuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudestaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti. Jos asteen 4 tapahtuma uusiutuu, Alunbrig-hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne korjautuu lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella taulukon 1 mukaisesti tai lopetetaan pysyvästi.
ULN = viitealueen yläraja		

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keuhkohaittavaikutukset

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

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

Joillakin potilailla esiintyi pneumoniittia myöhemmin Alunbrig-hoidon aikana.

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

Hypertensio

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

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

Bradykardia

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

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

Näköhäiriöt

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

Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen

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

Haimaentsyymiarvojen kohoaminen

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

Maksatoksisuus

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

Hyperglykemia

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

Lääkeaineinteraktiot

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

Vahvojen ja kohtalaisten CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä Alunbrig-valmisteeseen kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Jos kohtalaisten CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Alunbrig-annosta voidaan suurentaa 30 mg kerrallaan sen jälkeen, kun hoitoa on annettu nykyisellä Alunbrig-annoksella 7 vuorokauden ajan ja se on ollut siedettyä. Annosta saa suurentaa enintään sen verran, että se on kaksi kertaa sen Alunbrig-annoksen suuruinen, joka oli siedetty ennen kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön aloittamista. Kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön lopettamisen jälkeen Alunbrig-hoitoa jatketaan käyttämällä sitä annosta, joka oli siedetty ennen kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön aloittamista.

Valoherkkyys ja valoihoittuma

Alunbrig-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmennyt herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa välttämään pitkäkestoista altistumista auringolle Alunbrig-valmisteeseen käytön aikana ja vähintään 5 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita tulee neuvoa käyttämään ulkona ollessaan hattua ja suojaavaa vaateetusta sekä käyttämään laajakirjoista UVA/UVB-aurinkosuojaavoidetta (ultavioletti A- ja B-säteet) ja huulirasvaa (suojaikerroin ≥ 30)

mahdolliselta auringonpolttamalta suojaamiseksi. Vaikeiden valoherkkyyksireaktioiden yhteydessä (aste ≥ 3) Alunbrig-hoito tulee keskeyttää siihen asti, että iho on toipunut lähtötilannetta vastaavaksi. Annosta tulee muuttaa tilanteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Hedelmällisyys

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

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman brigatinibipitoisuuksia

CYP3A:n estäjät

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että brigatinibi on CYP3A4/5:n substraatti. Kun terveille henkilöille annettiin samanaikaisesti toistuvia 200 mg itrakonatsoliannoksia kahdesti vuorokaudessa (itrakonatsoli on vahva CYP3A:n estäjä) ja 90 mg kerta-annos brigatinibia, brigatinibin C_{max} suureni 21 %, AUC_{0-INF} suureni 101 % (2-kertaiseksi) ja AUC_{0-120} suureni 82 % (< 2-kertaiseksi), verrattuna pelkkään 90 mg brigatinibikerta-annokseen. Vahvojen CYP3A:n estäjien, mm. tietyt viruslääkkeet (esim. indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri), makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, telitromysiini, troleandomysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli) ja nefatsodoni, samanaikaista käyttöä Alunbrig-valmisteen kanssa on vältettävä. Jos vahvojen CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Alunbrig-annosta on pienennettävä noin 50 % (tasolta 180 mg tasolle 90 mg tai tasolta 90 mg tasolle 60 mg). Vahvan CYP3A:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen Alunbrig-hoito on aloitettava uudestaan annoksella, jota potilas sietä ennen vahvan CYP3A:n estäjähoidon aloittamista.

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

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

CYP2C8:n estäjät

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

brigatinibialistuksen taustamekanismi on tuntematon. Annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä vahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa.

P-gp:n ja BCRP:n estäjät

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

Aineet, jotka saattavat pienentää plasman brigatinibipitoisuuksia

CYP3A:n induktorit

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

Keskivahvat CYP3A:n induktorit voivat pienentää brigatinibin AUC-arvoa noin 50 % fysiologisella farmakokinetiikkamallilla tehtyjen simulaatioiden perusteella. Alunbrig-hoidon kanssa on vältettävä samanaikaista keskivahvojen CYP3A:n induktorien, mm. efavirentsin, modafiniilin, bosentaanin, etraviriinin ja nafsilliinin käyttöä. Jos kohtalaisten CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Alunbrig-annosta voidaan suurentaa 30 mg kerrallaan sen jälkeen, kun hoitoa on annettu nykyisellä Alunbrig-annoksella 7 vuorokauden ajan ja se on ollut siedettyä. Annosta saa suurentaa enintään sen verran, että se on kaksi kertaa sen Alunbrig-annoksen suuruinen, joka oli siedetty ennen kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön aloittamista. Kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön lopettamisen jälkeen Alunbrig-hoitoa jatketaan käyttämällä sitä annosta, joka oli siedetty ennen kohtalaisen CYP3A:n induktorin käytön aloittamista.

Aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa brigatinibi voi vaikuttaa

CYP3A:n substraatit

In vitro -tutkimukset hepatosyyteissä ovat osoittaneet, että brigatinibi on CYP3A4:n induktori. Kun syöpää sairastaville potilaille annettiin samanaikaisesti useita 180 mg:n vuorokausiannoksia Alunbrig-valmistetta ja suun kautta 3 mg:n kerta-annos midatsolaamia, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, midatsolaamin C_{max} -arvo pieneni 16 %:lla, AUC_{0-120} -arvo 26 %:lla ja AUC_{0-120} -arvo 30 %:lla verrattuna suun kautta yksinään annettuun 3 mg:n midatsolaamiannokseen. Brigatinibi pienentää sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A-välitteisesti. Tästä syystä Alunbrig-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten CYP3A:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea (esim. alfentaniili, fentanyl, kinidiini, siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi), on vältettävä, sillä niiden teho voi heikentyä.

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

Kuljettajaproteiinien substraatit

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

terapeuttisen leveyden kuljettajaproteiinien substraattien (esim. digoksiini, dabigatraani, metotreksaatti) kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Haittavaikutustaulukko

Jäljempänä esitetyt tiedot kuvastavat Alunbrig-altistusta suositellulla hoitoannoksella kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa: vaiheen III tutkimus (ALTA 1 L) ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu ALK-estäjällä (N = 136), vaiheen II tutkimus (ALTA) ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joilla tauti oli edennyt krittisotiniibi-hoidon aikana (N = 110) ja vaiheen I/II annoshaku tutkimus potilailla joilla oli edennyt pahanlaatuinen kasvain (N = 28). Näiden tutkimusten mediaani altistusaika Alunbrig-valmisteelle oli 21,8 kuukautta niillä potilailla, jotka saivat suositeltua hoitoannosta.

Ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3 järjestettynä elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaisessa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Alunbrig-hoitoa saaneilla potilailla (Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokituksen (CTCAE) version 4.03 mukaan) käytettäessä 180 mg:n annosta (N = 274)

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset[†] kaikki asteet	Haittavaikutukset asteet 3–4
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume ^{a,b} Ylähengitystieinfektio	
	Yleinen		Keuhkokuume ^a
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia Lymfosyttimäärän pieneneminen APTT-arvon kohoaminen Valkosolun määrän pieneneminen Neutrofiilimäärän pieneneminen	Lymfosyttimäärän pieneneminen
	Yleinen	Trombosyttimäärän pieneneminen	APTT-arvon kohoaminen Anemia
	Melko harvinainen		Neutrofiilimäärän pieneneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hyperglykemia Hyperinsulinemia ^c Hypofosfatemia Hypomagnesemia Hyperkalsemia Hyponatremia Hypokalemia Ruokahalun heikentyminen	
	Yleinen		Hypofosfatemia, Hyperglykemia, Hyponatremia, Hypokalemia Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus	

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset^f kaikki asteet	Haittavaikutukset asteet 3–4
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ^d Perifeerinen neuropatia ^e Huimaus	
	Yleinen	Muistin heikkeneminen Makuaistin häiriöt	Päänsärky ^d Perifeerinen neuropatia ^d
	Melko harvinainen		Huimaus
Silmät	Hyvin yleinen	Näköhäiriö ^f	
	Yleinen		Näköhäiriö ^f
Sydän	Yleinen	Bradykardia ^g QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa Takykardia ^h Sydämentykytys	QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa
	Melko harvinainen		Bradykardia ^g
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio ⁱ	Hypertensio ⁱ
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hyvin yleinen	Yskä Hengenahdistus ^j	
	Yleinen	Pneumoniitti ^k	Pneumoniitti ^k Hengenahdistus ^j
Ruoansulatuseli mistö	Hyvin yleinen	Lipaasiarvon kohoaminen Ripuli Amylaasiarvon kohoaminen Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu ^l Ummetus Suutulehdus ^m	Lipaasiarvon kohoaminen
	Yleinen	Suun kuivuus Dyspepsia Ilmavaivat	Amylaasiarvon kohoaminen Pahoinvointi Vatsakipu ^l Ripuli
	Melko harvinainen	Haimatulehdus	Oksentelu Suutulehdus ^m Dyspepsia Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	ASAT-arvojen kohoaminen ALAT-arvojen kohoaminen AFOS-arvon kohoaminen	
	Yleinen	Veren laktaattidehydrogenaasiarv on kohoaminen Hyperbilirubinemia	ALAT-arvojen kohoaminen ASAT-arvojen kohoaminen AFOS-arvon kohoaminen
	Melko harvinainen		Hyperbilirubinemia

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset[†] kaikki asteet	Haittavaikutukset asteet 3–4
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma ⁿ Kutina ^o	
	Yleinen	Ihon kuivuminen Valoherkkyyssreaktiot ^p	Ihottuma ⁿ Valoherkkyyssreaktiot ^p
	Melko harvinainen		Ihon kuivuminen Kutina ^o
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Veren kreatiinikinaasiarvon kohoaminen Lihaskipu ^q Nivelkipu	Veren kreatiinikinaasiarvon kohoaminen
	Yleinen	Tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu Kipu raajoissa Tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys	
	Melko harvinainen		Kipu raajoissa Tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu Lihaskipu ^q
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Veren kreatiniiniarvon kohoaminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus ^r Turvotus ^s Kuume	
	Yleinen	Ei-sydänperäinen rintakipu Epämukava tunne rinnassa Kipu	Uupumus ^r
	Melko harvinainen		Kuume Turvotus ^s Ei-sydänperäinen rintakipu
Tutkimukset	Yleinen	Veren kolesteroliarvon kohoaminen ^t Painon lasku	
	Melko harvinainen		Painon lasku

[†] Kemiallisiin ja hematologisiin laboratorioarvojen muutoksiin liittyvien haittavaikutustermien yleisyys on määritelty perustuen lähtötilanteeseen nähden poikkeavien laboratorioarvojen muutosten esiintyvyyteen.

^a Sisältää: epätyypillinen keuhkokuume, keuhkokuume, aspiraatiokeuhkokuume, kryptokokin aiheuttama keuhkokuume, alahengitystieinfektio, virusperäinen alahengitystieinfektio, keuhkoinfektio

^b Sisältää asteen 5 tapahtumat

^c Astetta ei sovelleta

^d Sisältää: päänsärky, poskiontelopäänsärky, epämukava tunne päässä, migreeni, jännityspäänsärky

^e Sisältää: parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysestesia, hyperestesia, hypoestesia, neuralgia, perifeerinen neuropatia, neurotoksisuus, perifeerinen motorinen neuropatia, polyneuropatia, polttava tunne, yöruusun jälkeinen hermosärky

^f Sisältää: syvyytä näön muutokset, kaihi, hankinnainen värisokeus, kaksoiskuvat, glaukooma, silmänpaineen nousu, makulaturvotus, valoherkkyyys, fotopsia, verkkokalvoturvotus, näön heikkeneminen, näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökenttäpuutos, näköhäiriö, lasiaisirtauma, lasiaiskellujat, amaurosis fugax

^g Sisältää: bradykardia, sinusbradykardia

^h Sisältää: sinustakykardia, takykardia, eteistakykardia, sydämensykkeen kiihtyminen

ⁱ Sisältää: verenpaineen kohoaminen, diastolinen hypertensio, hypertensio, systolinen hypertensio

^j Sisältää: hengenahdistus, hengenahdistus rasituksessa

^k Sisältää: interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

^l Sisältää: epämukava tunne vatsassa, vatsan pullotus, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, epämukava tunne epigastriumissa

^m Sisältää: haavainen suutulehdus, stomatiitti, aftoosinen haavauma, suun haavaumat, rakkulamuodostus suun limakalvoilla

ⁿ Sisältää: aknetyypinen dermatiitti, punoitus, eksfoliatiivinen dermatiitti, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, dermatiitti, allerginen dermatiitti, kosketusihottuma, yleistynyt punoitus, follikulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, lääkeaineihottuma, toksinen ihottuma

^o Sisältää: kutina, allerginen kutina, yleistynyt kutina, kutina sukupuolielimissä, kutina ulkosynnyttimissä ja emättimessä

^p Sisältää: valoherkkyysoireyksi, monimuotoinen valoihottuma, aurinkoihottuma

^q Sisältää: tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskipu, lihasspasmit, lihaskireys, lihasten nykiminen, epämukava tunne tuki- ja liikuntaelinten alueilla

^r Sisältää: astenia, väsymys

^s Sisältää: silmäluomien turvotus, kasvojen turvotus, ääreisosien turvotus, turvotus silmäkuopan ympärillä, turvotus kasvoissa, yleistynyt turvotus, perifeerinen turvotus, angioedeema, huulten turvotus, turvotus silmäkuopan ympärillä, ihoturvotus, silmäluomien turvotus

^t Sisältää: veren kolesteroliarvon kohoaminen, hyperkolesterolemia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkohaittavaikutukset

ALTA 1 L -tutkimuksessa 2,9 %:lla potilaista oli interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti (kaikki asteet) hoidon varhaisvaiheessa (8 vrk kuluessa) ja 2,2 %:lla potilaista oli asteen 3–4 interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti. Mikään interstitiaalisen keuhkosairauden / pneumoniitin tapauksista ei johtanut kuolemaan. Lisäksi 3,7 %:lla potilaista oli pneumoniitti hoidon myöhemmässä vaiheessa.

ALTA-tutkimuksessa 6,4 %:lla potilaista oli keuhkohaittavaikutuksia (kaikki asteet), mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti, keuhkokuume ja hengenahdistus, hoidon varhaisvaiheissa (9 vrk kuluessa, mediaaniaika alkamiseen: 2 vrk); 2,7 %:lla potilaista oli asteen 3–4 keuhkohaittavaikutuksia, ja 1 potilaalla (0,5 %) oli kuolemaan johtanut keuhkokuume. Asteen 1–2 keuhkohaittavaikutusten vuoksi Alunbrig-hoito joko keskeytettiin ja aloitettiin myöhemmin uudestaan, tai annosta pienennettiin. Varhaisia keuhkohaittavaikutuksia esiintyi myös annosnostotutkimuksessa potilailla (N = 137) (tutkimus 101), ja kolme tapausta johti kuolemaan (hypoksia, äkillinen hengitysvajausoireyhtymä ja keuhkokuume). Lisäksi 2,3 %:lla ALTA-tutkimuksen potilaista oli pneumoniittia myöhemmin hoidon aikana, joista 2 potilaalla oli asteen 3 pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät

Varhaisia keuhkohaittavaikutuksia ilmoitettiin 10,1 %:lla ≥ 65 -vuotiaista potilaista, kun taas < 65 -vuotiailla potilailla luku oli 3,1 %.

Hypertensio

Hypertensiota ilmoitettiin 30 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneilla potilailla. 11 %:lla oli asteen 3 hypertensio. 180 mg annosta saaneilla annosta pienennettiin hypertensioon vuoksi 1,5 %:lla potilaista. Kaikilla potilailla systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvot nousivat ajan myötä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Bradykardia

Bradykardiaa ilmoitettiin 8,4 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista.

Alle 50/min syketiheytttä ilmoitettiin 8,4 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä ilmoitettiin haittavaikutuksina 14 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg annosta saaneista potilaista. Näistä kolme oli asteen 3 haittavaikutuksia (1,1 %), mukaan lukien makulaturvotus ja kaihi.

Annosta pienennettiin näköhäiriöiden vuoksi kahdella potilaalla (0,7 %) 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa ilmoitettiin haittavaikutuksena 20 %:lla 180 mg:n hoitoryhmän potilaista. 33 %:lla potilaista kaikki perifeeriseen neuropatiaan liittyvät haittavaikutukset korjaantuivat. Perifeerisen neuropatian keston mediaani oli 6,6 kk ja pisin kesto 28,9 kk.

Kreatiinikinaasiarvon kohoaminen

ALTA 1 L- ja ALTA-tutkimuksissa kreatiinikinaasiarvon kohoamista ilmoitettiin 64 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista. Asteen 3–4 kreatiinikinaasiarvon kohoamista esiintyi 18 %:lla. Mediaaniaika kreatiinikinaasiarvon kohoamiseen oli 28 vrk.

Annosta pienennettiin kreatiinikinaasiarvon suurenemisen vuoksi 10 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haimaentsyymiarvojen kohoaminen

Amylaasiarvon kohoamista ilmoitettiin 47 %:lla ja lipaasiarvon kohoamista 54 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n annosta saaneista potilaista. Amylaasiarvojen kohoamista asteeseen 3 ja 4 esiintyi 7,7 %:lla potilaista ja lipaasiarvojen kohoamista 15 %:lla potilaista. Mediaaniaika amylaasiarvojen kohoamiseen oli 16 vrk ja lipaasiarvojen kohoamiseen 29 vrk.

Annosta pienennettiin lipaasiarvon kohoamisen vuoksi 4,7 %:lla potilaista ja amylaasiarvon kohoamisen vuoksi 2,9 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksaentsyymiarvojen nousu

ALAT-arvon kohoamista ilmoitettiin 49 %:lla ja ASAT-arvon kohoamista 68 %:lla Alunbrig-hoitoa 180 mg:n hoito-ohjelmalla saaneista potilaista. ALAT-arvon kohoamista asteeseen 3 ja 4 esiintyi 4,7 %:lla potilaista ja ASAT-arvon vastaavaa kohoamista 3,6 %:lla potilaista.

Annosta pienennettiin ALAT-arvojen kohoamisen vuoksi 0,7 %:lla potilaista ja ASAT-arvojen kohoamisen vuoksi 1,1 %:lla potilaista 180 mg:n hoitoryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hyperglykemia

Potilaista 61 %:lle kehittyi hyperglykemiaa. Asteen 3 hyperglykemiaa esiintyi 6,6 %:lla potilaista.

Yhdelläkään potilaalla annosta ei pienennetty hyperglykemian vuoksi.

Valoherkkyys ja valoihottuma

Seitsemästä kliinisestä tutkimuksesta saadut yhdistetyt tiedot, jotka koskevat 804 Alunbrig-valmisteen eri annostuksilla hoidettua potilasta, osoittivat, että valoherkkyttä ja valoihottumaa raportoitiin 5,8 %:lla potilaista ja asteen 3–4 reaktioita ilmeni 0,7 %:lla potilaista. Potilaista 0,4 %:lla pienennettiin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä vastalääkettä Alunbrig-valmisteen yliannokselle ei tunneta. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja hänelle on järjestettävä asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01ED04

Vaikutusmekanismi

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

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

Sydämen elektrofysiologia

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

Kliininen teho ja turvallisuus

ALTA 1 L

Alunbrig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa (1:1), avoimessa monikeskustutkimuksessa (ALTA 1 L), johon osallistui 275 edennyttä ALK-positiivista ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastavaa aikuispotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ALK-kohdennettua hoitoa. Soveltuvuus-kriteerien mukaan tutkimukseen voitiin ottaa potilaita, joilla oli paikallisen hoitokäytännön mukaisen testauksen perusteella dokumentoitu ALK-uudelleenjärjestymä ja ECOG-toimintakykyluokka 0–2. Potilailla oli saanut olla korkeintaan yksi aiempi paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen taudin solunsalpaajahoidonjakso. Neurologiselta tilaltaan vakaat potilaat, joilla oli hoidettuja tai hoitamattomia keskushermostoetäpesäkkeitä, mukaan lukien leptomeningeaalisia etäpesäkkeitä, soveltuivat tutkimukseen. Potilaat, joilla oli ollut interstiaalinen keuhkosairaus, lääkehoitoon liittyvä pneumoniitti tai sädehoitoon liittyvä pneumoniitti, suljettiin pois.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 180 mg Alunbrig-valmistetta kerran vuorokaudessa (jota edelsi 7 vuorokauden aloitusvaihe annostuksella 90 mg kerran vuorokaudessa; N = 137), tai 250 mg kritsotinibiä suun kautta kahdesti vuorokaudessa (N = 138). Satunnaistaminen stratifioitiin aivometastaasien (kyllä, ei) ja aiemman, paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen taudin solunsalpaajahoidon (kyllä, ei) perusteella.

Niille krittisotinihihaaran potilaille, joiden tauti eteni, tarjottiin vaihtoa Alunbrig-hoitoon. Niistä kaikista 121 potilaasta, jotka oli satunnaistettu krittisotinihihaaraan ja jotka keskeyttivät tutkimushoidon loppuanalyysiin mennessä, 99 (82 %) potilasta sai sen jälkeen ALK-tyrosiinikinaasin estäjää (TKI). 80 (66 %) krittisotinihihaaraan satunnaistettua potilasta sai myöhempää Alunbrig-hoitoa, mukaan lukien 65 (54 %) potilasta, jotka vaihtoivat tutkimuksen eri haaraan.

Tärkein tulosmuuttuja oli etenemisvapaa aika (PFS) RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 mukaan sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (Blinded Independent Review Committee, BIRC) arvioimana. Muita BIRC:n arvioimia tulosmuuttujia olivat varmistettu objektiivinen vaste (ORR), vasteen kesto (DOR), vasteen saavuttamiseen kulunut aika, taudin hallinta (DCR), intrakraniaalinen objektiivinen vaste, intrakraniaalinen etenemisvapaa aika sekä intrakraniaalisen vasteen kesto. Tutkijan arvioimia tulosmuuttujia olivat etenemisvapaa aika ja kokonaiseelossaolo.

ALTA 1 L -tutkimuksessa lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet olivat iän mediaani 59 vuotta (vaihteluväli 27–89 vuotta; 32 % vähintään 65 vuotta), 59 % valkoihoisia ja 39 % aasialaisia, 55 % naisia, 39 %:lla ECOG-luokka 0 ja 56 %:lla ECOG-luokka 1, 58 % ei koskaan tupakoineita, 93 %:lla levinneisyysaste IV tauti, 96 %:lla adenokarsinooma, 30 %:lla keskushermostometastaaseja lähtötilanteessa, 14 %:lla aiempi aivojen sädehoito ja 27 %:lla aiempi solunsalpaajahoito. Rintakehän ulkopuolisia etäpesäkkeiden sijaintipaikkoja olivat aivot (30 % potilaista), luusto (31 % potilaista) ja maksa (20 % potilaista). Suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli Alunbrig-hoidolla 97 % ja krittisotinihi-hoidolla 99 %.

ALTA 1 L tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätetapahtuma primaarianalyysissä (11 kuukauden seuranta-aika Alunbrig-haarassa), jossa osoitettiin BIRC:n arvion perusteella tilastollisesti merkitsevä paraneminen taudin etenemisvapaassa ajassa.

Tutkimussuunnitelmassa määritellyssä välianalyysissä, jonka katkaisupäivä oli 28.6.2019, Alunbrig-haarassa mediaani seuranta-aika oli 24,9 kuukautta. BIRC:n arvion perusteella määritelty etenemisvapaan elinajan (PFS) mediaani ITT-populaatioissa oli 24 kuukautta Alunbrig-haarassa ja 11 kuukautta krittisotinihihaarassa (suhteellinen riskitehys, HR = 0,49 [95 %:n lv (0,35, 0,68)], $p < 0,0001$).

Tutkimussuunnitelmassa määritellyn loppuanalyysin tulokset esitetään alla. Viimeiseen potilaaseen oltiin viimeisen kerran yhteydessä 29.1.2021 ja seurannan keston mediaani oli 40,4 kuukautta Alunbrig-haarassa.

Taulukko 4: ALTA 1 L -tutkimuksen tehotulokset (ITT-populaatio)

Tehoparametrit	Alunbrig N = 137	kritsotinibi N = 138
Seuranta-ajan mediaani (kk)^a	40,4 (vaihteluväli: 0,0-52,4)	15,2 (vaihteluväli: 0,1–51,7)
Ensisijaiset tehon parametrit		
Etenemismvapaa aika (BIRC)		
Potilaiden lukumäärä, joilla tapahtumia, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Etenevä tauti, n (%)	66 (48,2 %) ^b	88 (63,8 %) ^c
Kuolema, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Mediaani (kk) (95 % lv)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Riskisuhde (95 % lv)	0,48 (0,35, 0,66)	
Log-rank p-arvo ^d	< 0,0001	
Toissijaiset tehon parametrit		
Varmistettu objektiivinen vaste (BIRC)		
Vasteen saaneet, n (%) (95 % lv)	102 (74,5 %) (66,3, 81,5)	86 (62,3 %) (53,7, 70,4)
p-arvo ^{d,e}	0,0330	
Täydellinen vaste, %	24,1 %	13,0 %
Osittainen vaste, %	50,4 %	49,3 %
Varmistetun vasteen kesto (BIRC)		
Mediaani (kk) (95 % lv)	33,2 (22,1,EA)	13,8 (10,4, 22,1)
Kokonaiselossaolo^f		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Mediaani (kk) (95 % lv)	EA (EA, EA)	EA (EA, EA)
Riskisuhde (95 % lv)	0,81 (0,53, 1,22)	
Log-rank p-arvo ^d	0,3311	
Kokonaiselossaolo 36 kuukauden kohdalla	70,7 %	67,5 %

BIRC = Blinded Independent Review Committee; EA = ei arvioitavissa; lv = luottamusväli

Tämän taulukon tulokset perustuvat tehon loppuanalysiin, jossa viimeiseen potilaaseen oli viimeisen kerran yhteydessä 29.1.2021.

^a koko tutkimuksen seurannan kesto

^b sisältää 3 potilasta, joille annettu palliatiivista sädehoitoa aivoihin

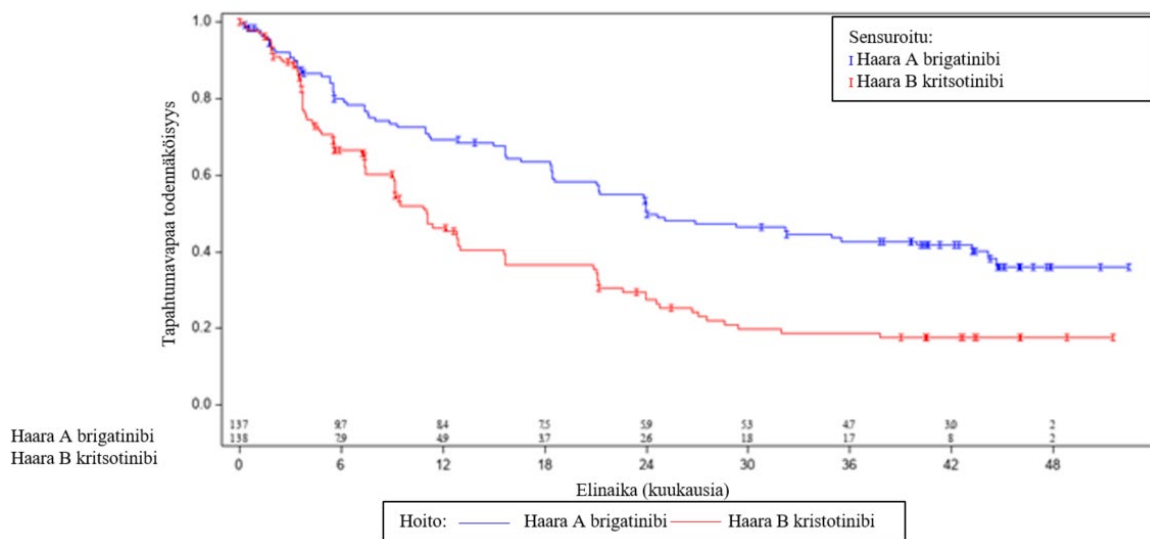
^c sisältää 9 potilasta, joille annettu palliatiivista sädehoitoa aivoihin

^d ositettu log-rank testiin ja Cochran Mantel-Haenszel testiin lähtötilanteen keskushermostoetäpesäkkeiden esiintymisen ja aiemman paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiin saadun solunsalpaajahoidon perusteella

^e Cochran Mantel-Haenszel –testistä

^f Niille kritsotinibihaaran potilaille, joiden tauti eteni, tarjottiin vaihtoa Alunbrig-hoitoon

Kuva 1: Kaplan-Meierin-kuvaaja riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimasta etenemisvapaasta ajasta ALTA 1 L –tutkimuksessa



Tämän kuvan tulokset perustuvat tehon loppuanalyysiin, jossa viimeiseen potilaaseen oltiin viimeisen kerran yhteydessä 29.1.2021.

Taulukossa 5 esitetään yhteenvetona riippumattoman arviointitoimikunnan RECIST-kriteerein (versio 1.1) arvioima intrakraniaalinen teho potilaille, joilla oli lähtötilanteessa aivometasteja. Intrakraniaalinen teho esitetään myös erikseen potilaille, joilla on mitattavissa olevia aivometasteja (pisimmältä läpimitaltaan ≥ 10 mm).

Taulukko 5: BIRC:n arvioima intrakraniaalinen teho ALTA 1 L -tutkimuksen potilailla

Tehoparametrit	Potilaat, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja	
	Alunbrig N = 18	kritsoinibi N = 23
Varmistettu intrakraniaalinen objektiivinen vaste		
Vasteen saaneet, n (%) (95 % lv)	14 (77,8 %) (52,4, 93,6)	6 (26,1 %) (10,2, 48,4)
p-arvo ^{a,b}	0,0014	
Täydellinen vaste %	27,8 %	0,0 %
Osittainen vaste %	50,0 %	26,1 %
Varmistetun intrakraniaalisen vasteen kesto^c		
Mediaani (kk) (95 % lv)	27,9 (5,7, EA)	9,2 (3,9, EA)
	Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa aivometastaaseja	
	Alunbrig N = 47	kritsoinibi N = 49
Varmistettu intrakraniaalinen objektiivinen vaste		
Vasteen saaneet, n (%) (95 % lv)	31 (66,0 %) (50,7, 79,1)	7 (14,3 %) (5,9, 27,2)
p-arvo ^{a,b}	< 0,0001	
Täydellinen vaste (%)	44,7 %	2,0 %
Osittainen vaste (%)	21,3 %	12,2 %
Varmistetun intrakraniaalisen vasteen kesto^c		
Mediaani (kk) (95 % lv)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, EA)
Intrakraniaalinen etenemismvapaa aika^d		
Potilaiden lukumäärä, joilla todettiin tapahtumia, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Taudin eteneminen, n (%)	27 (57,4 %) ^e	32 (65,3 %) ^f
Kuolema, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Mediaani (kk) (95 % lv)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Riskisuhde (95 % lv)	0,29 (0,17, 0,51)	
Log-rank p-arvo ^a	< 0,0001	

lv = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa

Tämän taulukon tulokset perustuvat tehon loppuanalysiin, jossa viimeiseen potilaaseen oltiin viimeisen kerran yhteydessä 29.1.2021.

^a Ositettu log-rank testiin ja Cochran Mantel Heanzel testiin aiemman paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiin saadun solunsalpaajahoidon perusteella

^b Cochran Mantel-Haenzel -testistä

^c mitattu ensimmäisen varmistetun intrakraniaalisen vasteen ajankohdasta intrakraniaalisen taudin etenemisen (uusi intrakraniaalinen leesio, intrakraniaalisen kohdeleesion läpimitan kasvu > 20 % nadiirista tai intrakraniaalisen ei-kohdeleesion yksiselitteinen eteneminen) ajankohtaan tai kuolemaan tai sensurointiin.

^d mitattu satunnaistamisajankohdasta intrakraniaalisen taudin etenemisen (uusi intrakraniaalinen leesio, intrakraniaalisen kohdeleesion läpimitan kasvu > 20 % nadiirista tai intrakraniaalisen ei-kohdeleesion yksiselitteinen eteneminen) ajankohtaan tai kuolemaan tai sensurointiin.

^e sisältää 1 potilaan, jolle annettu palliatiivista sädehoitoa aivoihin

^f sisältää 3 potilasta, joille annettu palliatiivista sädehoitoa aivoihin

ALTA

Alunbrig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa (1:1), avoimessa monikeskustutkimuksessa (ALTA) 222 aikuispotilaalla, joiden paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä oli edennyt kritsoinibihoidon aikana. Soveltuvuusstandardien mukaan tutkimukseen voitiin ottaa potilaita, joilla oli validoidun testin perusteella dokumentoitu ALK-uudelleenjärjestelmä, ECOG-toimintakykyluokka 0–2 ja jotka olivat saaneet solunsalpaajahoidon. Lisäksi mukaan otettiin potilaita, joilla oli keskushermostometastaaseja,

kunhan potilaan neurologinen tila oli vakaa eikä vaatinut kortikosteroidiannoksen suurentamista. Potilaat, joilla oli ollut interstitiaalinen keuhkosairaus tai lääkehoitoon liittyvä pneumoniitti, suljettiin pois.

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

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

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

ALTA-analyysin tehotulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 6 ja tutkijan arvioiman etenemisvapaa ajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 2.

Taulukko 6: ALTA-tutkimuksen tehotulokset (ITT populaatio)

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

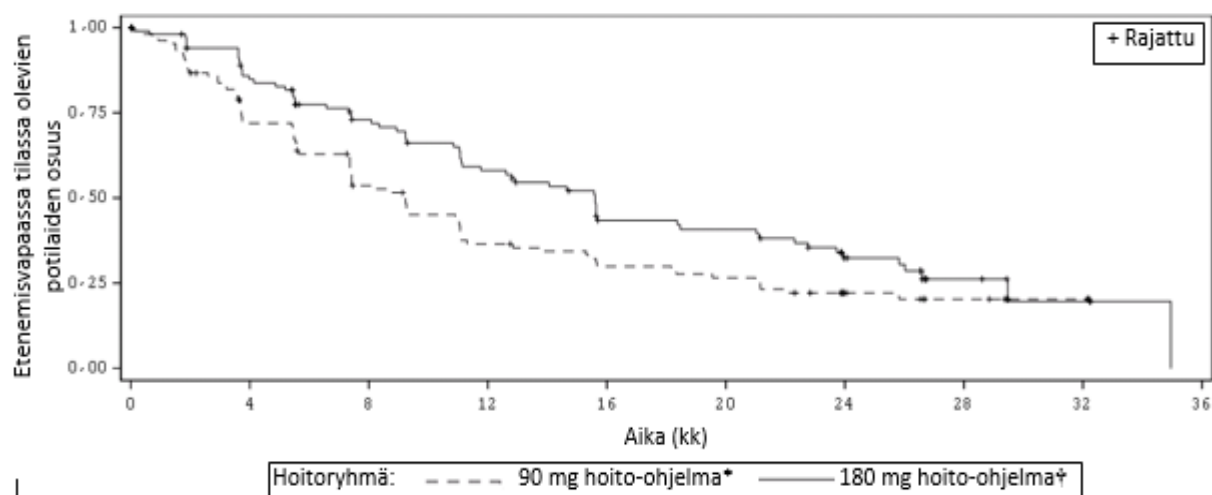
lv = luottamusväli; Ei arv. = ei arvioitavissa, NA = ei oleellinen

*90 mg kerran vuorokaudessa

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

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

Kuva 2: Tutkijan arvioima systeeminen etenemismvapaa aika: ITT-populaatio hoitoryhmän mukaan (ALTA)



Lyhenteet: ITT = hoitoaikkeen mukainen

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

*90 mg kerran vuorokaudessa

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

Riippumattoman arviointitoimikunnan arvio intrakraniaalisesta ORR:sta ja intrakraniaalisen vasteen kestosta ALTA-tutkimuksen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja (pisimmältä läpimitaltaan ≥ 10 mm) esitetään yhteenvetona taulukossa 7.

Taulukko 7: Intrakraniaalinen teho potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa olevia aivometastaaseja (ALTA)

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

Lv = luottamusväli; Ei arv. = Ei arvioitavissa

*90 mg kerran vuorokaudessa

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

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

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

Tutkimus 101

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimuksessa 101 suun kautta otettavan brigatinibin kerta-annoksen (30–240 mg) jälkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut mediaaniaika (T_{max}) oli 1–4 h annoksesta. Kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa systeeminen altistus oli suhteessa annokseen annosalueella 60–240 mg kerran vuorokaudessa. Vähäistä kumulaatiota havaittiin toistuvassa annostelussa (kumulaatiokertoimen geometrinen keskiarvo: 1,9–2,4). Brigatinibin vakaan tilan C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 90 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 552 ng/ml ja 180 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 1 452 ng/ml, kun taas 90 mg:n annoksella $AUC_{0-\tau}$ oli 8 165 h·ng/ml ja 180 mg annoksella 20 276 h·ng/ml. Brigatinibi on P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiinien substraatti.

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

Jakautuminen

Brigatinibi sitoutuu kohtalaisesti (91 %) ihmisen plasman proteiineihin. Sitoutumisaste ei riipu pitoisuudesta. Veressä ja plasmassa olevien pitoisuuksien suhde on 0,69. Kun potilaille annettiin 180 mg brigatinibia kerran vuorokaudessa, näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (V_z/F) oli vakaassa tilassa 307 l, mikä viittaa kohtalaiseen jakautumiseen kudoksiin.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Potilailla, joille annettiin 180 mg brigatinibia kerran vuorokaudessa, näennäisen oraalisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli 8,9 l/h ja eliminaation puoliintumisaika plasmasta (mediaani) 24 h.

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysien mukaan brigatinibin farmakokinetiikka on samankaltainen munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 ml/min). Farmakokinetiikan tutkimuksessa sitoutumaton AUC_{0–INF} oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min, N = 6) sairastavilla 94 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta ja sukupuoli

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

Ikä, paino ja albumiinipitoisuudet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Brigatinibin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Tabletin päällyste

Talkki
Makrogoli
Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, leveäsuinen HDPE-purkki, jossa on kaksiosainen, polypropeeninen lapsiturvallinen kierresuljin ja folioinduktiotiiviste, sisältää joko 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia ja yhden HDPE-säiliön, jossa on molekyyliuodatinperiaatteella toimivaa kuivausainetta.

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

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, leveäsuinen HDPE-purkki, jossa on kaksiosainen, polypropeeninen lapsiturvallinen kierrekorkki ja folioinduktiotiiviste, sisältää joko 7 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yhden HDPE-säiliön, jossa on molekyyliuodatinperiaatteella toimivaa kuivausainetta.

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

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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

Hoidon aloituspakkaus Alunbrig 90 mg ja 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pakkaus koostuu ulkopakkauksesta ja kahdesta sisäpakkauksesta, jotka sisältävät:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Alunbrig hoidon aloituspakkaus

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 marraskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Alunbrig-valmisteen tuontia markkinoille, on myyntiluvan haltijan jokaisessa jäsenvaltiossa sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta (mukaan lukien viestintävälineet, jakelun modaliteetti ja muut koulutusohjelmaan liittyvät yksityiskohdat) kyseisen valtion paikallisen viranomaisen kanssa.

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

- **Potilaskortti**

Potilaskortista on käytävä ilmi seuraavat pääviestit:

- Varoitusviesti potilasta kulloinkin hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle (mukaan lukien ensiaputilanteet), jossa kerrotaan potilaan käyttävän Alunbrig-lääkettä.
- Tieto, että Alunbrig-hoito saattaa lisätä varhain alkavien keuhkoreaktioiden riskiä (mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus ja pneumoniitti)
- Tiedot turvallisuushuolta aiheuttavista merkeistä ja oireista sekä siitä, milloin on haettava terveydenhuollon ammattilaisen apua
- Alunbrig-lääkettä määränneen lääkärin yhteystiedot

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Purkissassa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ulkopakkaus:
Alunbrig 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus:
PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Alunbrig 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
7 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Purkissa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ulkopakkaus:
Alunbrig 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus
PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
7 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Alunbrig 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

Hoidon aloituspakkaus

Yksi pakkaus koostuu kahdesta kotelosta, jotka on pakattu ulkopakkaukseen.

Alunbrig 90 mg: 7 kalvopäällysteistä tablettia,

Alunbrig 180 mg: 21 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

Päivä 1 – päivä 7

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Alunbrig 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUS - HOIDON ALOITUSPAKKAUS – 90 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Ota vain yksi tabletti vuorokaudessa.

Päivä 8 – päivä 28

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Alunbrig 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS - HOIDON ALOITUSPAKKAUS – 180 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS JA PURKINETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ulkopakkaus:
Purkissassa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1264/009 30 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ulkopakkaus:
Alunbrig 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ulkopakkaus
PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1264/010 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Alunbrig 180 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alunbrig 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
brigatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Alunbrig on ja mihin sitä käytetään

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

Miten Alunbrig vaikuttaa

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

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

Älä ota Alunbrig-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

- **keuhkosairaus tai hengitysvaikeudet**
Keuhkosairaudet, joskus vakavat, ovat yleisimpiä ensimmäisten 7 hoitopäivän aikana. Oireet voivat muistuttaa keuhkosyövän oireita. Kerro lääkärille, jos sinulla on uusia tai pahenevia oireita, mukaan lukien hengitysvaikeutta, hengenahdistusta, rintakipua, yskää tai kuumetta.

- **kohonnut verenpaine**
- **hidas sydämen syke (bradykardia)**
- **näköhäiriöt**
Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana mitä tahansa näköhäiriöitä, kuten valonvälähdyksen näkemistä, näön hämärtymistä tai valon aiheuttamaa silmäkipua.
- **lihasset**
Ilmoita mahdollisesta selittämättömästä lihaskivusta tai lihasten arkuudesta tai heikkoudesta lääkärille.
- **haimavaivat**
Kerro lääkärille, jos sinulla on kipua ylävatsalla, mukaan lukien vatsakipu, joka pahenee syödessä ja voi levitä selkään, painon laskua tai pahoinvointia.
- **maksavaivat**
Kerro lääkärille, jos sinulla on kipua vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai virtsan tummuutta.
- **korkeat verensokeriarvot**
- **herkkyys auringonvalolle**
Rajoita auringossa oleskelua hoidon aikana ja vähintään 5 päivän ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Kun olet auringossa, käytä hattua, suojaavaa vaatetusta sekä laajakirjoista UVA/UVB-aurinkosuojavoidetta (ultraviolettia A- ja B-säteet) ja huulirasvaa, jonka suojakerroin (SPF) on vähintään 30. Näiden avulla suojaudut mahdolliselta auringonpolttamalta.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on munuaisvaivoja tai saat dialyysihoitoa. Munuaisvaivojen oireita voivat olla esimerkiksi pahoinvointi, virtsan määrän ja virtsaamistiheyden muutokset, epänormaalit verikokeiden tulokset (ks. kohta 4).

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Alunbrig

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

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

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

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

Alunbrig ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Alunbrig sisältää laktoosia

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

Alunbrig sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Alunbrig-valmistetta otetaan

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

Suosittelut annos on

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

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

Hoidon aloituspakkaus

Alunbrig-hoidon alussa lääkäri saattaa määrätä sinulle hoidon aloituspakkauksen. Hoidon aloituksen helpottamiseksi kukin hoidon aloituspakkaus koostuu ulkopakkauksesta, jossa on kaksi sisäpakkausta sisältäen

- 7 kalvopäällysteistä Alunbrig 90 mg -tablettia
- 21 kalvopäällysteistä Alunbrig 180 mg -tablettia

Vaadittu annos on painettu hoidon aloituspakkaukseen.

Antotapa

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

Purkissa olevaa kuivausainesäiliötä ei saa niellä.

Jos otat enemmän Alunbrig-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Alunbrig-valmistetta

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

Jos lopetat Alunbrig-valmisteen oton

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- **kohonnut verenpaine**
Kerro lääkärillesi, jos sinulla on päänsärkyä, huimausta, näön hämärtymistä, rintakipua tai hengenahdistusta.
- **näköhäiriöt**
Kerro lääkärillesi, jos koet minkäänlaisia näköhäiriöitä, kuten esim. valonvälähdyksen näkemistä, näön hämärtymistä tai valon aiheuttamaa silmäkipua. Lääkäri voi lopettaa Alunbrig-hoidon ja ohjata sinut silmälääkärille.

- **veren kreatiinifosfokinaasin määrän kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)** – voi viitata lihasvaurioon, esim. sydänlihaksen vaurioon. Kerro lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, lihasten arkuutta tai heikkoutta.
- **veren amylaasi- tai lipaasiarvojen kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)**– voi viitata haimatulehdukseen. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ylävatsakipua, mukaan lukien vatsakipu, joka pahenee syödessä ja voi levitä selkään, tai painon laskua tai pahoinvointia.
- **veren maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen (laboratoriokokeiden perusteella)** – voi viitata maksasoluvaurioon. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on kipua vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai virtsan tummuutta.
- **verensokeriarvojen kohoaminen**
Kerro lääkärillesi, jos olet tavallista janoisempi tai joudut virtsaamaan tavallista useammin, jos olet nälkäisempi kuin tavallisesti tai jos sinulla on pahoinvointia, heikotusta, väsymystä tai sekavuutta.

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

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

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

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

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista

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

- keuhkotulehdus (keuhkokuume)
- flunssankaltaiset oireet (ylähengitystieinfektio)
- veren punasolujen vähyys (anemia), verikokeissa
- veren valkosolujen (neutrofiilien ja lymfosyyttien) määrän pieneneminen (laboratoriokokeiden perusteella)
- veren hyytymisajan piteneminen, todetaan määrittämällä ns. aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (laboratoriokokeiden perusteella)
- verikokeissa voi näkyä seuraavia kohonneita arvoja:
 - insuliini
 - kalsium
- verikokeissa voi näkyä seuraavia pienentyneitä arvoja:
 - fosfori
 - magnesium
 - natrium
 - kalium
- ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky
- oireet kuten käsien ja jalkojen puutuminen, kihelmöinti, pistely, heikkous tai kipu (perifeerinen neuropatia)
- huimaus
- yskä

- hengenahdistus
- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ummetus
- suun ja huulten tulehdus (stomatiitti)
- alkalisen fosfataasin (AFOS) arvon kohoaminen verikokeissa – voi viitata elinten vajaatoimintaan tai vaurioon
- ihottuma
- ihon kutina
- lihas- tai nivelkipu (mukaan lukien lihaskouristukset)
- kreatiniiniarvojen kohoaminen verikokeissa – voi viitata munuaisten vajaatoimintaan
- väsymys
- kudosturvotus, joka johtuu liiasta nesteen kertymisestä
- kuume

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

- verihiutalearvojen lasku (laboratoriokokeiden perusteella), joka voi altistaa verenvuodoille ja mustelmille
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- muistin heikkeneminen
- makuaistin muutokset
- poikkeavuudet sydämen sähköisessä toiminnassa (pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä)
- nopea sydämen syke (takykardia)
- sydämentykytys
- suun kuivuus
- ruuansulatusvaivat
- ilmavaivat
- laktaattidehydrogenaasiarvojen kohoaminen verikokeissa – voi viitata kudosten hajoamiseen
- bilirubiinipitoisuuden kohoaminen verikokeissa
- ihon kuivuus
- tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu
- kipu raajoissa
- lihasten ja nivelten jäykkyys
- rintakipu ja epämukava tunne
- kipu
- kolesteroliarvon kohoaminen verikokeissa
- painon lasku

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Alunbrig-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alunbrig sisältää

- Vaikuttava aine on brigatinibi.
Yksi 30 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg brigatinibia.
Yksi 90 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg brigatinibia.
Yksi 180 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg brigatinibia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydrofobinen kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, talkki, makrogoli, polyvinyylialkoholi ja titaanidioksidi (ks. myös kohta 2 'Alunbrig sisältää laktoosia' ja 'Alunbrig sisältää natriumia').

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Alunbrig 30 mg:

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

Alunbrig 90 mg:

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

Alunbrig 180 mg:

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

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

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

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

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

Säilytä kuivausainesäiliö purkissa.

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

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