Šis dokuments ir apstiprināta <zāļu nosaukums> zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/004248/R/0049).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>

**I PIELIKUMS**

# ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

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

*Palīgviela(‑s) ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 56 mg laktozes monohidrāta.

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

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

*Palīgviela(‑s) ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 168 mg laktozes monohidrāta.

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

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

*Palīgviela(‑s) ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 336 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

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

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

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

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

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

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

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

Alunbrig ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar ALK pozitīvu progresējošu NSŠPV, kas iepriekš ārstēts ar krizotinibu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

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

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

Devas

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

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

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

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums.

*Devas pielāgošana*

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

Alunbrig devas samazināšanas līmeņi ir apkopoti 1. tabulā.

**1. tabula. Ieteicamie Alunbrig devas samazināšanas līmeņi**

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

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

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

**2. tabula. Ieteicamā Alunbrig devas pielāgošana blakusparādību kontrolei**

| **Nevēlamā blakusparādība** | **Smaguma pakāpe\*** | **Devas pielāgošana** |
| --- | --- | --- |
| Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts | 1. pakāpe | * Ja pirmajās 7 ārstēšanas dienās rodas kāda blakusparādība, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz atjaunojās sākotnējais stāvoklis, pēc tam atsākot ar tādu pašu devu un nepārsniedzot 180 mg vienu reizi dienā.
* Ja pēc pirmajām 7 ārstēšanas dienām rodas IPS/pneimonīts, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot ar tādu pašu devu.
* Ja IPS/pneimonīts atkārtojas, Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
 |
| 2. pakāpe  | * Ja pirmajās 7 ārstēšanas dienās rodas IPS/pneimonīts, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot ar zemāko devu, kā aprakstīts 1. tabulā, nepalielinot to līdz 180 mg vienu reizi dienā.
* Ja IPS/pneimonīts rodas pēc pirmajām 7 ārstēšanas dienām, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim. Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni, kā aprakstīts 1. tabulā.
* Ja IPS/pneimonīts atkārtojas, Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
 |
| 3. vai 4. pakāpe | * Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
 |
| Hipertensija | 3. pakāpes hipertensija(SAS ≥ 160 mmHg vai DAS ≥ 100 mmHg, indicēta medicīniska iejaukšanās, vairāk nekā vienas antihipertensīvas zāles vai intensīvāka terapija, nekā iepriekš noteiktā) | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei (SAS < 140 mmHg un DAS < 90 mmHg), pēc tam atsākot ar to pašu devu.
* Ja 3. pakāpes hipertensija atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākot ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
 |
| 4. pakāpes hipertensija(dzīvībai bīstamas sekas, nepieciešama steidzama iejaukšanās) | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad hipertensija ir mazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei (SAS < 140 mmHg un DAS < 90 mmHg), pēc tam atsākot ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošana pilnīgi jāpārtrauc.
* Ja 4. pakāpes hipertensija atkārtojas, Alunbrig lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.
 |
| Bradikardija (sirdsdarbības ātrums mazāks par 60 sm) | Simptomātiska bradikardija  | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc, līdz mazinās asimptomātiska bradikardija vai sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir 60 sitieni minūtē vai vairāk.
* Ja ir indentificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta, vai to deva ir pielāgota, pēc tam, kad bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai, vai sirdsdarbības ātrums ir palielinājies līdz 60 sitieniem minūtē vai vairāk miera stāvoklī, jāatsāk Alunbrig lietošana iepriekšējā devā.
* Ja nav identificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, vai ja vienlaicīgi lietoto zāļu lietošana nav pārtraukta vai deva nav pielāgota, Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā līdz bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai vai sirdsdarbības ātrums ir vismaz 60 sitieni minūtē vai vairāk miera stāvoklī
 |
| Bradikardija ar dzīvībai bīstamām sekām, indicēta neatliekama iejaukšanās | * Ja ir indentificētas vienlaicīgi lietotas bradikardiju veicinošas zāles, un to lietošana ir pārtraukta, vai to deva ir pielāgota, Alunbrig lietošana jāatsāk ar nākamo zemāko devas līmeni kā norādīts 1. tabulā līdz bradikardija ir samazinājusies līdz asimptomātiskai vai sirdsdarbības ātrums ir vismaz 60 sitieni minūtē vai vairāk miera stāvoklī, pacientu bieži kontrolējot kā klīniski indicēts.
* Alunbrig lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja nav indentificētas vienlaicīgi lietotās bradikardiju veicinošās zāles.
* Atkārtošanās gadījumā Alunbrig lietošana jāpārtrauc pilnīgi
 |
| KFK līmeņa paaugstināšanās | KFK 3. vai 4. pakāpes līmeņa paaugstināšanās (> 5,0 × NAR) ar ≥ 2. pakāpes muskuļu sāpēm vai vājumu | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz KFK līmeņa paaugstināšanās ≤ 1. pakāpei (≤ 2,5 × NAR) vai sākuma stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā.
* Ja atkārtojas 3. vai 4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās ar ≥ 2. pakāpes muskuļu sāpēm vai vājumu, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz KFK līmeņa paaugstināšanās ≤ 1. pakāpei (≤ 2,5 × NAR) vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā
 |
| Lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās | 3. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās (> 2,0 × NAR) | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1. pakāpei (≤ 1,5 × NAR) vai sākuma stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā.
* Ja 3. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1. pakāpei (≤ 1,5 × NAR) vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā
 |
| 4. pakāpes lipāzes vai amilāzes līmeņa paaugstināšanās (> 5,0 × NAR) | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz ≤ 1. pakāpei (≤ 1,5 × NAR), pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā
 |
| Hepatotoksicitāte | ≥ 3. pakāpes alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās (> 5,0 × NAR) ar bilirubīnu ≤ 2 × NAR | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim vai vismaz līdz 3 × NAR vai zemāk, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā
 |
|  **≥** 2. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās (> 3 × NAR) ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos > 2 × NAR, bez holestāzes vai hemolīzes  | * Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc
 |
| Hiperglikēmija | 3. pakāpe (lielāka par 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l) vai lielāka | * Ja ar optimālu medicīnisko ārstēšanu nav iespējams panākt adekvātu hiperglikēmijas kontroli, Alunbrig lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz tiek panākta adekvāta hiperglikēmijas kontrole. Pēc uzlabošanās Alunbrig lietošanu var atsākt vai nu ar nākamo zemāko devu kā norādīts 1. tabulā vai tā lietošana jāpārtrauc pilnīgi
 |
| Redzes traucējumi | 2. vai 3. pakāpe | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz 1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā
 |
| 4. pakāpe | * Alunbrig lietošana pilnīgi jāpārtrauc
 |
| Citas nevēlamās blakusparādības | 3. pakāpe | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu tādā pašā devā.
* Ja 3. pakāpes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošanu pilnīgi pārtrauc
 |
| 4. pakāpe | * Alunbrig lietošana jāpārtrauc uz laiku, līdz notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā.
* Ja 4. pakāpes līmeņa paaugstināšanās atkārtojas, Alunbrig lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek atjaunošanās līdz sākotnējam stāvoklim, pēc tam atsākot lietošanu ar nākamo zemākās devas līmeni kā norādīts 1. tabulā vai lietošanu pilnīgi pārtrauc
 |
| sm = sitieni minūtē; KFK = kreatīna fosfokināze; DAS = diastoliskais asinsspiediens; SAS = sistoliskais asinsspiediens; NAR = normas augšējā robeža |

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

*Īpašas pacientu grupas*

*Gados vecāki pacienti*

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

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Nieru darbības traucējumi*

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

*Pediatriskā populācija*

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

Lietošanas veids

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

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

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pulmonālās blakusparādības

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

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

Dažiem pacientiem pneimonīts radās vēlāk ārstēšanas laikā ar Alunbrig.

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

Hipertensija

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

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

Bradikardija

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

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

Redzes traucējumi

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

Kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar Alunbrig, ir paaugstinājies KFK līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka ziņot par jebkādām neizskaidrotām muskuļu sāpēm, saspringumu vai vājumu. Alunbrig terapijas laikā regulāri jākontrolē KFK līmenis. Pamatojoties uz KFK līmeņa paaugstināšanās pakāpi un, ja tas ir saistīts ar muskuļu sāpēm vai vājumu, ārstēšana ar Alunbrig uz laiku jāpārtrauc, un attiecīgi jāpielāgo deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās

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

Hepatotoksicitāte

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

Hiperglikēmija

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

Zāļu mijiedarbība

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

Jāizvairās Alunbrig lietošanas laikā lietot spēcīgus un vidēji spēcīgus CYP3A induktorus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas, Alunbrig devu var palielināt par 30 mg pēc 7 dienu ilgas ārstēšanas ar pašreizējo Alunbrig devu, kas panesama, maksimāli līdz divreiz lielākai par Alunbrig devu, kas bija panesama pirms vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas uzsākšanas. Pēc vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas pārtraukšanas Alunbrig lietošana jāatsāk ar devu, kas bija panesama pirms vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas uzsākšanas.

Fotosensitivitāte un fotodermatoze

Ar Alunbrig ārstētiem pacientiem ir novērota fotosensitivitāte pret saules gaismu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izvairīties no ilgstošas saules iedarbības Alunbrig lietošanas laikā un vismaz 5 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Atrodoties ārpus telpām, pacientiem jāiesaka valkāt cepuri un aizsargtērpu, kā arī lietot plaša spektra ultravioleto A (UVA)/ ultravioleto B (UVB) sauļošanās aizsarglīdzekli un lūpu balzamu (SPF ≥ 30), lai palīdzētu aizsargāties pret iespējamu saules apdegumu. Novērojot smagas fotosensitivitātes reakcijas (≥ 3. pakāpe), Alunbrig lietošana jāpārtrauc līdz atlabšanai kā sākotnējā stāvoklī. Deva attiecīgi jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fertilitāte

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

Laktoze

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, ‑ būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Zāles, kas var paaugstināt brigatiniba koncentrāciju plazmā

*CYP3A inhibitori*

*In vitro* pētījumi pierādīja, ka brigatinibs ir CYP3A4/5 substrāts. Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 200 mg itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, devu divreiz dienā lietošana, ar brigatiniba monoterapijas devu 90 mg paaugstināja brigatiniba Cmax par 21%, AUC0‑INF – par 101% (2 reizes) un AUC0‑120 – par 82% (< 2 reizes), salīdzinot ar brigatiniba 90 mg devas lietošanu monoterapijā. Jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru, tai skaitā, bet ne tikai, dažu pretvīrusu līdzekļu (piemēram, indinavīra, nelfinavīra, ritonavīra, sakvinavīra), makrolīdu antibiotiku (piemēram, klaritromicīna, telitromicīna, troleandomicīna), pretsēnīšu līdzekļu (piemēram, ketokonazola, vorikonazola) un nefazodona, lietošanas kopā ar Alunbrig. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas, Alunbrig deva jāsamazina par aptuveni 50% (t.i., no 180 mg līdz 90 mg vai no 90 mg līdz 60 mg). Pēc spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas pārtraukšanas Alunbrig lietošana jāatsāk ar devu, kas bija panesama pirms spēcīga CYP3A inhibitora lietošanas uzsākšanas.

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

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

*CYP2C8 inhibitori*

*In vitro* pētījumi pierādīja, ka brigatinibs ir CYP2C8 substrāts. Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 600 mg gemfibrozila, spēcīgā CYP2C8 inhibitora, devu lietošana divas reizes dienā ar vienu 90 mg brigatiniba devu pazemināja brigatiniba Cmax par 41%, AUC0‑INF – par 12% un AUC0‑120 – par 15%, salīdzinot ar 90 mg brigatiniba devas lietošanu monoterapijā. Gemfibrozila ietekme uz brigatiniba farmakokinētiku nav klīniski nozīmīga, un brigatiniba iedarbības samazināšanas pamatmehānisms nav zināms. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

*P‑gp un BCRP inhibitori*

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

Zāles, kas var pazemināt brigatiniba koncentrāciju plazmā

*CYP3A induktori*

Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 600 mg rifampicīna, spēcīga CYP3A induktora, devu lietošana ar vienu 180 mg brigatiniba devu pazemināja brigatiniba Cmax par 60%, AUC0‑INF par 80% (5 reizes) un AUC0‑120 par 80% (5 reizes), salīdzinot ar brigatiniba 180 mg devas lietošanu monoterapijā. Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru, tai skaitā, bet ne tikai, rifampicīna, karbamazepīna, fenitoīna, rifabutīna, fenobarbitāla un asinszāles, vienlaicīgas lietošanas ar Alunbrig.

Vidēji spēcīgi CYP3A induktori var samazināt brigatiniba AUC par aptuveni 50%, pamatojoties uz simulācijām, kas iegūtas no fizioloģiski pamatota farmakokinētiskā modeļa. Jāizvairās no vidēji spēcīgu CYP3A induktoru, tai skaitā, bet ne tikai, efavirenza, modafinila, bosentāna, etravirīna un nafcilīna, lietošanas kopā ar Alunbrig. Ja nevar izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A vienlaicīgas induktoru lietošanas, Alunbrig devu var palielināt par 30 mg pēc 7 dienu ilgas ārstēšanas ar pašreizējo Alunbrig devu, kas panesama, maksimāli līdz divreiz lielākai par Alunbrig devu, kas bija panesama pirms vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas uzsākšanas. Pēc vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas pārtraukšanas Alunbrig lietošana jāatsāk ar devu, kas bija panesama pirms vidēji spēcīga CYP3A induktora lietošanas uzsākšanas.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt brigatinibs

*CYP3A substrāti*

*In vitro* pētījumi hepatocītos liecina, ka brigatinibs ir CYP3A4 induktors. Pacientiem ar vēzi, lietojot vairākas 180 mg Alunbrig dienas devas vienlaicīgi ar vienu iekšķīgi lietojamu 3 mg midazolāma devu, kas ir jutīgs CYP3A substrāts, midazolāma Cmax samazinājās par 16%, AUC0‑INF par 26% un AUC0‑last par 30%, salīdzinot ar iekšķīgi lietojamu 3 mg midazolāma devu, ko lieto atsevišķi. Brigatinibs pazemina tādu vienlaicīgi lietotu zāļu, kuras galvenokārt metabolizē CYP3A, koncentrāciju plazmā. Tādēļ jāizvairās no Alunbrig vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A substrātiem, kam raksturīgs šaurs terapeitisks indekss (piemēram, alfentanilu, fentanilu, hinidīnu, ciklosporīnu, sirolimu, takrolimu), jo to efektivitāte var būt samazināta.

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

*Transportolbaltumvielu substrāti*

Brigatiniba lietošana vienlaicīgi ar P‑gp substrātiem (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu, kolhicīnu, pravastatīnu), BCRP (piemēram, metotreksātu, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu), organisko katjonu transportolbaltumvielu 1 (OCT1), vairākām zālēm un toksīnu ekstrūzijas proteīnu 1 (MATE1), un 2K (MATE2K) var paaugstināt tā koncentrāciju plazmā. Lietojot Alunbrig kopā ar šo transportolbaltumvielu substrātiem, kam ir šaurs terapeitisks indekss (piemēram, digoksīnu, dabigatrānu, metotreksātu), pacienti rūpīgi jākontrolē.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 25%), par kurām tika ziņots pacientiem, kuri tika ārstēti ar Alunbrig ieteicamo devu shēmu, bija ASAT līmeņa paaugstināšanās, KFK līmeņa paaugstināšanās, hiperglikēmija, lipāzes līmeņa paaugstināšanās, hiperinsulinēmija, caureja, ALAT līmeņa paaugstināšanās, amilāzes līmeņa paaugstināšanās, anēmija, slikta dūša, nogurums, hipofosfatēmija, samazināts limfocītu skaits, klepus, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, izsitumi, APTT paaugstināšanās, mialģija, galvassāpes, hipertensija, leikocītu skaita samazināšanās, aizdusa un vemšana.

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības (≥ 2%), par kurām tika ziņots pacientiem, kuri tika ārstēti ar Alunbrig ieteicamo devu shēmu, izņemot gadījumus, kas saistīti ar audzēja progresēšanu, bija pneimonija, pneimonīts, aizdusa un drudzis.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk aprakstītie dati atspoguļo Alunbrig lietošanu atbilstoši ieteicamajai devu shēmai trīs klīniskajos pētījumos: 3. fāzes pētījumā (ALTA 1L) pacientiem ar progresējošu ALK pozitīvu NSŠPV, kas iepriekš nav ārstēts ar ALK inhibitoru (N = 136), 2. fāzes pētījumā (ALTA) pacientiem ar ALK pozitīvu NSŠPV, ko ārstēja ar Alunbrig un kas iepriekš, lietojot krizotinibu, bija progresējis (N = 110), un 1./2. fāzes devas palielināšanas/paplašinājuma pētījumā pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem (N = 28). Šajos pētījumos Alunbrig lietošanas atbilstoši ieteicamajai devu shēmai ilguma mediāna bija 21,8 mēneši.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, ir norādītas 3. tabulā un uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas ir: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to sastopamības biežuma secībā.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar Alunbrig ārstētiem pacientiem (pēc vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), 4.03 versija) 180 mg shēmā (N = 274)**

| **Orgānu sistēmas klasifikācija** | **Biežuma kategorija** | **Nevēlamās blakusparādības†** **Visas pakāpes** | **Nevēlamās blakusparādības 3.‑4. pakāpe** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcijas un infestācijas | Ļoti bieži | Pneimonijaa,bAugšējo elpceļu infekcija |  |
| Bieži |  | Pneimonijaa |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | AnēmijaLimfocītu skaita samazināšanāsAPTT palielināšanāsLeikocītu skaita samazināšanāsNeitrofilo leikocītu skaita samazināšanās | Limfocītu skaita samazināšanās |
| Bieži | Trombocītu skaita samazināšanās | APTT palielināšanāsAnēmija |
| Retāk |  | Neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Ļoti bieži | HiperglikēmijaHiperinsulīnēmijacHipofosfatēmijaHipomagnēmijaHiperkalcēmijaHiponatrēmijaHipokalēmijaSamazināta ēstgriba |  |
| Bieži |  | HipofosfatēmijaHiperglikēmijaHiponatriēmijaHipokaliēmijaSamazināta ēstgriba |
| Psihiskie traucējumi | Bieži | Bezmiegs |  |
| Nervu sistēmas traucējumi  | Ļoti bieži | GalvassāpesdPerifēra neiropātijaeReibonis |  |
| Bieži | Atmiņas traucējumiDisgeizija | GalvassāpesdPerifēra neiropātijae |
| Retāk |  | Reibonis |
| Acu bojājumi | Ļoti bieži | Redzes traucējumif |  |
| Bieži |  | Redzes traucējumif |
| Sirds funkcijas traucējumi  | Bieži | BradikardijagPagarināts QT intervāls elektrokardiogrammāTahikardijahPalpitācija | Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā |
| Retāk |  | Bradikardijag |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | Hipertensijai | Hipertensijai |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Ļoti bieži | KlepusAizdusaj |  |
| Bieži | Pneimonītsk | PneimonītskAizdusaj |
| Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi | Ļoti bieži | Lipāzes līmeņa paaugstināšanāsCaurejaAmilāzes līmeņa paaugstināšanāsSlikta dūšaVemšanaSāpes vēderālAizcietējumiStomatītsm | Lipāzes līmeņa paaugstināšanās |
| Bieži | Sausa muteDispepsijaMeteorisms | Amilāzes līmeņa paaugstināšanāsSlikta dūšaSāpes vēderālCaureja |
| Retāk | Pankreatīts | VemšanaStomatītsmDispepsijaPankreatīts |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | Ļoti bieži | ASAT līmeņa paaugstināšanāsALAT līmeņa paaugstināšanāsSārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās |  |
| Bieži | Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīsHiperbilirubinēmija | ASAT līmeņa paaugstināšanāsALAT līmeņa paaugstināšanāsSārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās |
| Retāk |  | Hiperbilirubinēmija |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Ļoti bieži | IzsituminNiezeo |  |
| Bieži | Sausa ādaFotosensitivitātes reakcijap | IzsituminFotosensitivitātes reakcijap |
| Retāk |  | Sausa ādaNiezeo |
| Skeleta‑muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Ļoti bieži | Paaugstināts KFK līmenis asinīsMialģijaqArtralģija | Paaugstināts KFK līmenis asinīs |
| Bieži | Muskuļu‑skeleta sāpes krūšukurvīSāpes ekstremitātēsSkeleta‑muskuļu stīvums |  |
| Retāk |  | Sāpes ekstremitātēsMuskuļu‑skeleta sāpes krūšukurvīMialģijaq |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | Ļoti bieži  | Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs |  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži | NogurumsrTūskasDrudzis |  |
| Bieži | Nekardiālas sāpes krūtīsDiskomforts krūtīsSāpes | Nogurumsr |
| Retāk |  | DrudzisTūskasNekardiālas sāpes krūtīs |
| Izmeklējumi | Bieži | Holesterīna līmeņa paaugstināšanās asinīstĶermeņa masas samazināšanās |  |
| Retāk |  | Ķermeņa masas samazināšanās |
| † Ar bioķīmisko un hematoloģisko laboratorisko rādītāju izmaiņām saistītais nevēlamo blakusparādību terminu biežums tika noteikts, pamatojoties uz patoloģisko laboratorisko rādītāju izmaiņu biežumu no sākotnējā stāvokļa.a Ietver netipisku pneimoniju, pneimoniju, aspirācijas pneimoniju, kriptokoku pneimoniju, apakšējo elpceļu infekciju, apakšējo elpceļu vīrusu infekciju, plaušu infekcijub Ietver 5. pakāpes notikumusc Stadija nav piemērojamad Ietver galvassāpes, sinusa galvassāpes, diskomforta sajūtu, migrēnu, spriedzes galvassāpese Ietver parestēziju, perifēru sensoru neiropātiju, dizestēziju, hiperestēziju, hipoestēziju, neiralģiju, perifēru neiropātiju, neirotoksicitāti, perifēru motoru neiropātiju, polineiropātiju, dedzināšanas sajūtu, postherpētisku neiralģijuf Ietver izmainītu dziļuma redzes uztveri, kataraktu, krāsu aklumu, diplopiju, glaukomu, paaugstinātu acs iekšējo spiedienu, makulas tūsku, fotofobiju, fotopsiju, tīklenes tūsku, neskaidru redzi, redzes asuma samazināšanos, redzes lauka defektu, redzes traucējumus, stiklveida ķermeņa atslāņošanos, peldoši objekti stiklveida ķermenī, *amaurosis fugax*g Ietver bradikardiju, sinusa bradikardijuh Ietver sinusa tahikardiju, tahikardiju, priekškambaru tahikardiju, sirdsdarbības paātrināšanosi Ietver asinsspiediena paaugstināšanos, diastolisko hipertensiju, hipertensiju, sistolisko hipertensijuj Ietver aizdusu, aizdusu slodzes laikāk Ietver intersticiālu plaušu slimību, pneimonītul Ietver diskomforta sajūtu vēderā, vēdera uzpūšanos, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēderā augšdaļā, diskomforta sajūtu epigastrijām Ietver aftozu stomatītu, stomatītu, aftozu čūlu, čūlas mutē, mutes dobuma gļotādas pūslīšusn Ietver aknes veida dermatītu, eritēmu, eksfoliatīvus izsitumus, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulo‑papulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezi, pustulozus izsitumus, dermatītu, alerģisku dermatītu, kontaktdermatītu, ģeneralizētu eritēmu, eritēmu, folikulārus izsitumus, nātreni, zāļu izraisītus izsitumus, toksiskus izsitumuso Ietver niezi, alerģisku niezi, vispārēju niezi, ģenitālu niezi, vulvovaginālu niezip Ietver fotosensitivitātes reakciju, polimorfus izsitumus gaismas iedarbības rezultātā, saules izraisītu dermatītuq Ietver skeleta‑muskuļu sāpes, mialģiju, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājumu, muskuļu raustīšanos, skeleta‑muskuļu diskomfortur Ietver astēniju, nogurumus Ietver plakstiņu tūsku, sejas tūsku, perifēru tūsku, periorbitālu tūsku, sejas pietūkumu, ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, angioedēmu, lūpu pietūkumu, periorbitālu pietūkumu, ādas pietūkumu, plakstiņu pietūkumut Ietver holesterīna līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperholesterolēmiju |

Atsevišķu blakusparādību apraksts

*Pulmonālās blakusparādības*

ALTA 1L pētījumā ārstēšanas sākumā (8 dienu laikā) 2,9% pacientu bija jebkādas pakāpes IPS/pneimonīts, 3.‑4. pakāpes IPS/pneimonīts bija 2,2% pacientu. IPS/pneimonīta gadījumu ar letālu iznākumu nebija. Turklāt 3,7% pacientu vēlāk ārstēšanas laikā bija pneimonīts.

ALTA pētījumā ārstēšanas sākumā (9 dienu laikā, sākuma laika mediāna: 2 dienas) 6,4% pacientu bija jebkādas pakāpes pulmonālās blakusparādības, tai skaitā IPS/pneimonīts, pneimonija un aizdusa; 2,7% pacientu bija 3.‑4. pakāpes plaušu bojājumi un 1 pacientam (0,5%) bija pneimonija ar letālām sekām. Pēc 1.‑2. pakāpes pulmonālām blakusparādībām ārstēšana ar Alunbrig tika vai nu pārtraukta un pēc tam atsākta, vai tika samazināta deva. Pacientiem (N = 137) devas palielināšanas pētījumā (pētījums 101) bija arī agrīnas pulmonālas blakusparādības, tai skaitā trīs letāli gadījumi (hipoksija, akūts respiratorā distresa sindroms un pneimonija). Turklāt 2,3% pacientu ALTA pētījumā vēlāk ārstēšanas laikā bija pneimonīts, 2 pacientiem bija 3. pakāpes pneimonīts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Par agrīnām pulmonālām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 10,1% pacientu ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar 3,1% pacientu < 65 gadu vecumā.

*Hipertensija*

Par hipertensiju ziņoja 30% pacientu, kuri ārstēti ar Alunbrig 180 mg devu shēmu, un 11% pacientu bija 3. pakāpes hipertensija. Hipertensijas dēļ devu samazināja 1,5% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu. Vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens visiem pacientiem laika gaitā paaugstinājās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Bradikardija*

Par bradikardiju ziņoja 8,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu.

Sirdsdarbības ātrums mazāks par 50 sitieniem minūtē (sm) tika ziņots 8,4% pacientu, kuri lietoja 180 mg shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Redzes traucējumi*

Par redzes traucējumu blakusparādībām ziņoja 14% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. No tiem tika ziņots par trim 3. pakāpes blakusparādībām (1,1%), tai skaitā makulas tūsku un kataraktu.

Diviem pacientiem (0,7%), lietojot 180 mg devas shēmu, redzes traucējumu dēļ tika samazināta deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Perifēra neiropātija*

Par perifērās neiropātijas blakusparādībām tika ziņots 20% pacientu, kuri tika ārstēti ar 180 mg devas shēmu. Trīsdesmit trīs procentiem pacientu izzuda visas perifērās neiropātijas blakusparādības. Perifērās neiropātijas blakusparādību ilguma mediāna bija 6,6 mēneši, maksimālais ilgums bija 28,9 mēneši.

*Kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās*

ALTA 1L un ALTA pētījumā par KFK līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 64% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3.‑4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija 18%. Laika mediāna līdz KFK līmeņa paaugstināšanās bija 28 dienas.

KFK līmeņa paaugstināšanās dēļ devu samazināja 10% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās*

Par amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 47% un 54% pacientu, kuri lietoja Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3. un 4. pakāpes amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija attiecīgi 7,7% un 15%. Laika mediāna līdz amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās bija attiecīgi 16 dienas un 29 dienas.

Lipāzes un amilāzes līmeņa paaugstināšanās dēļ devu samazināja attiecīgi 4,7% un 2,9% pacientu, kuri lietoja 180 mg devas shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*

Par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 49% un 68% pacientu, kuri tika ārstēti ar Alunbrig 180 mg devas shēmu. 3. un 4. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās sastopamība bija attiecīgi 4,7% un 3,6%.

ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās dēļ deva tika samazināta attiecīgi 0,7% un 1,1% pacientu 180 mg shēmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

*Hiperglikēmija*

Sešdesmit vienam procentam pacientu bija hiperglikēmija. 3 pakāpes hiperglikēmija bija 6,6% pacientu.

Nevienam pacientam hiperglikēmijas dēļ deva netika samazināta.

*Fotosensitivitāte un fotodermatoze*

Septiņu klīnisko pētījumu apvienotā analīze ar datiem par 804 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Alunbrig dažādās dozēšanas shēmās, parādīja, ka par fotosensitivitāti un fotodermatozi ziņots 5,8% pacientu, un 3.–4. pakāpes gadījumu novēroja 0,7% pacientu. Deva tika samazināta 0,4% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01ED04

Darbības mehānisms

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

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

Sirds elektrofizioloģija

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*ALTA 1L*

Alunbrig drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā (1:1), atklātā, daudzcentru pētījumā (ALTA 1L) 275 pieaugušiem pacientiem ar progresējošu ALK pozitīvu NSŠPV, kuri iepriekš nebija saņēmuši uz ALK mērķētas terapijas kursu. Atbilstības kritēriji ļāva iesaistīt pacientus ar dokumentētu ALK pārkārtošanos, pamatojoties uz vietēju standarta aprūpes pārbaudi un ECOG 0–2 funkcionālo stāvokli. Pacienti drīkstēja būt saņēmuši līdz 1 iepriekšējam ķīmijterapijas kursam, ja vēzis bija lokāli progresējošs vai metastātisks. Neiroloģiski stabili pacienti, kuriem bija vai nebija ārstētas metastāzes centrālajā nervu sistēmā (CNS), tajā skaitā leptomeningeālas metastāzes, bija piemēroti dalībai pētījumā. Tika izslēgti pacienti ar intersticiālu plaušu slimību, ar zāļu lietošanu saistītu pneimonītu vai staru pneimonītu anamnēzē.

Pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā, lai saņemtu Alunbrig 180 mg vienu reizi dienā, 7 dienās sasniedzot 90 mg vienreiz dienā (N = 137), vai krizotinibu 250 mg iekšķīgi divreiz dienā (N = 138). Randomizācija tika stratificēta pēc metastāzēm smadzenēs (ir, nav) un iepriekšējas ķīmijterapijas izmantošanas lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības gadījumā (jā, nē).

Pacientiem krizotiniba grupā, kuriem slimība progresēja, tika piedāvāts pāriet uz ārstēšanu ar Alunbrig. No kopumā 121 pacienta, kuri tika randomizēti krizotiniba grupā un kuriem pētījuma ārstēšana bija pārtraukta līdz galīgās analīzes laikam, 99 (82%) pacienti saņēma turpmāk ALK tirozīnkināzes inhibitorus (TKI). Astoņdesmit (66%) pacienti, kuri tika randomizēti krizotiniba grupā, saņēma turpmāku ārstēšanu ar Alunbrig, tajā skaitā 65 (54%) pacienti, kuri pētījumā pārgāja uz šo ārstēšanu.

Galvenais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression‑free survival* – PFS) saskaņā ar atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (RECIST v1.1), ko izvērtēja maskēta neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Blinded Independent Review Committee* – BIRC). Papildu mērķa kritēriji, ko izvērtēja BIRC, ietver apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītāju (*objective response rate* – ORR), atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response* – DOR), laiku līdz atbildes reakcijai, slimības kontroles rādītāju (*disease control rate* – DCR), intrakraniālu ORR, intrakraniālu PFS un intrakraniālu DOR. Pētnieka izvērtēti mērķa kritēriji ietver PFS un kopējo dzīvildzi.

ALTA 1L pētījuma sākumā demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija vecuma mediāna – 59 gadi (diapazonā no 27 līdz 89 gadiem; 32% – 65 gadi un vecāki), 59% baltās rases un 39% aziātu, 55% sieviešu, 39% ECOG FS 0 un 56% ECOG FS 1, 58% nekad nebija smēķējuši, 93% IV stadijas slimība, 96% adenokarcinomas histoloģija, 30% sākotnējā stāvoklī bija metastāzes CNS, 14% iepriekš bija staru terapija smadzenēm un 27% iepriekš bija ķīmijterapija. Ārpus krūškurvja metastāžu lokalizācijas ietvēra smadzenes (30% pacientu), kaulus (31% pacientu) un aknas (20% pacientu). Relatīvās devas intensitātes mediāna bija 97% Alunbrig un 99% krizotinibam.

Primārās analīzes brīdī par mediānā novērošanas perioda ilgumu 11 mēnešiem Alunbrig grupā ALTA 1L pētījums atbilda tā primārajam mērķa kritērijam, uzrādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos atbilstoši BIRC.

Protokolā norādītā starpposma analīze ar datu apkopošanas beigu datumu 2019. gada 28. jūniju tika veikta, kad novērošanas perioda ilguma mediāna Alunbrig grupā bija 24,9 mēneši. PFS mediāna pēc BIRC ITT populācijā bija 24 mēneši Alunbrig grupā un 11 mēneši krizotiniba grupā (RA = 0,49 [95% TI (0,35, 0,68)], p < 0,0001).

Protokolā noteiktās galīgās analīzes rezultāti ar pēdējā pacienta pēdējā kontakta datumu 2021. gada 29. janvārī, kas veikta, kad novērošanas ilguma mediāna Alunbrig grupā bija 40,4 mēneši, ir norādīti tālāk.

|

|  |
| --- |
| **4. tabula. Efektivitātes rezultāti ALTA IL pētījumā (ITT populācija)** |
| **Efektivitātes rādītāji** | **Alunbrig****N = 137** | **Krizotinibs****N = 138** |
| **Novērošanas perioda ilguma mediāna (mēneši)a** | 40,4(diapazons: 0,0–52,4) | 15,2(diapazons: 0,1–51,7) |
| ***Primārie efektivitātes rādītāji*** |
| **PFS (BIRC)** |
| Pacientu skaits, kuriem bija notikumi, n (%) | 73 (53,3%) | 93 (67,4%) |
| Progresējoša slimība, n (%) | 66 (48,2%)b | 88 (63,8%)c |
| Nāve, n (%) | 7 (5,1%) | 5 (3,6%) |
| Mediāna (mēnešos) (95% TI) | 24.0 (18,5; 43,2) | 11,1 (9,1; 13,0) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,48 (0,35; 0,66) |
| *Log* rangu p vērtībad | < 0,0001 |
| ***Sekundārie efektivitātes rādītāji*** |  |  |
| **Apstiprināts objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (BIRC)** |
| Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)(95% TI) | 102 (74,5%)(66,3; 81,5) | 86 (62,3%)(53,7; 70,4) |
| p vērtībad,e | 0,0330 |
|  Pilnīga atbildes reakcija, % | 24,1% | 13,0% |
|  Daļēja atbildes reakcija, % | 50,4% | 49,3% |
| **Apstiprinātas atbildes reakcijas ilgums (BIRC)** |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 33,2 (22,1; NA) | 13,8 (10,4; 22,1) |
| **Kopējā dzīvildzef** |
| Gadījumu skaits, n (%) | 41 (29.9%) | 51 (37,0%)  |
| Mediāna (mēnešos) (95% TI) | NA (NA; NA) | NA (NA; NA) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,81 (0,53; 1,22) |
| *Log* rangu p vērtībad | 0,3311 |
| Kopējā dzīvildze pēc 36 mēnešiem | 70,7% | 67,5% |
| BIRC = maskēta neatkarīga izvērtēšanas komiteja; NA = nav aprēķināms; TI = ticamības intervāls. Rezultāti šajā tabulā pamatojas uz galīgo efektivitātes analīzi ar pēdējā pacienta pēdējā kontakta datumu 2021. gada 29. janvārī.a Novērošanas perioda ilgums visa pētījuma laikā.b Ietver 3 pacientus ar paliatīvu staru terapiju smadzenēm.c Ietver 9 pacientus ar paliatīvu staru terapiju smadzenēm.d Stratificēts pēc iCNS metastāžu klātbūtnes sākumstāvoklī un iepriekšējas ķīmijterapijas lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības gadījumā attiecīgi *log* rangu testam un Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran‑Mantel‑Haenszel*) testam.e No Kokreina–Menteļa–Henšela testa. f Pacientiem krizotiniba grupā, kuriem slimība progresēja, tika piedāvāts pāriet uz ārstēšanu ar Alunbrig. |

 |

**1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana–Meijera līkne atbilstoši BIRC ALTA 1L pētījumā**



Rezultāti šajā attēlā pamatojas uz galīgo efektivitātes analīzi ar pēdējā pacienta pēdējā kontakta datumu 2021. gada 29. janvārī.

Intrakraniālās efektivitātes BIRC novērtējums atbilstoši RECIST v1.1 pacientiem ar jebkādām metastāzēm smadzenēs un pacientiem ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs (≥ 10 mm garākajā diametrā) sākotnējā stāvoklī ir apkopots 5. tabulā.

| 5. tabula. BIRC novērtētā intrakraniālā efektivitāte pacientiem ALTA 1L pētījumā |
| --- |
| **Efektivitātes rādītāji** | **Pacienti ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs sākotnējā stāvoklī** |
| **Alunbrig****N = 18** | **Krizotinibs****N = 23** |
| **Apstiprināts intrakraniālas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs** |
| Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)(95% TI) | 14 (77,8%)(52,4; 93,6) | 6 (26,1%)(10,2; 48,4) |
|  p vērtībaa,b | 0,0014 |
|  Pilnīga atbildes reakcija % | 27,8% | 0,0% |
| Daļēja atbildes reakcija % | 50% | 26,1% |
| **Apstiprinātas intrakraniālas atbildes reakcijas ilgums**c |
|  Mediāna (mēneši) (95% TI) | 27,9 (5,7; NA) | 9,2 (3,9; NA) |
|  | **Pacienti ar jebkādām metastāzēm smadzenēs sākotnējā stāvoklī** |
| **Alunbrig** **N = 47** | **Krizotinibs****N = 49** |
| **Apstiprināts intrakraniālas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs** |
| Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)(95% TI) | 31 (66,0%)(50,7; 79,1) | 7 (14,3%)(5,9; 27,2) |
| p vērtībaa,b | < 0,0001 |
|  Pilnīga atbildes reakcija (%) | 44,7% | 2,0% |
| Daļēja atbildes reakcija (%) | 21,3% | 12,2% |
| **Apstiprinātas intrakraniālas atbildes reakcijas ilgums**c |
|  Mediāna (mēneši) (95% TI) | 27,1 (16,9; 42,8) | 9,2 (3,9; NA) |
| **Intrakraniāla PFS**d |  |  |
| Pacientu skaits, kuriem bija notikumi, n (%) | 27 (57,4%)  | 35 (71,4%) |
|  Progresējoša slimība, n (%) | 27 (57,4%)e | 32 (65,3%)f |
|  Nāve, n (%) | 0 (0,0%) | 3 (6,1%) |
| Mediāna (mēnešos) (95% TI) | 24,0 (12,93; 30,8) | 5,5 (3,7; 7,5) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,29 (0,17; 0,51) |
| *Log* rangu p vērtībaa | < 0,0001 |
| TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms. Rezultāti šajā tabulā ir balstīti uz galīgo efektivitātes analīzi ar pēdējā pacienta pēdējā kontakta datumu 2021. gada 29. janvārī.a Stratificēts pēc iepriekšējas ķīmijterapijas lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības gadījumā attiecīgi *log* rangu testam un Kokreina–Menteļa–Henšela testam.b No Kokreina–Menteļa–Henšela testa.c Mērīts no pirmās apstiprinātās intrakraniālās atbildes reakcijas datuma līdz intrakraniālas slimības progresēšanas datumam (jauni intrakraniāli bojājumi, intrakraniāla mērķa bojājuma diametra palielināšanās ≥ 20% no minimālās pakāpes vai intrakraniāla nemērķa bojājumu nepārprotama progresēšana) vai nāvei, vai cenzēšanai.d Mērīts no randomizācijas datuma līdz intrakraniālas slimības progresēšanas datumam (jauni intrakraniāli bojājumi, intrakraniāla mērķa bojājuma diametra palielināšanās ≥ 20% no minimālās pakāpes vai intrakraniāla nemērķa bojājumu nepārprotama progresēšana) vai nāvei, vai cenzēšanai.e Ietver 1 pacientu ar paliatīvu staru terapiju smadzenēm.f Ietver 3 pacientus ar paliatīvu staru terapiju smadzenēm. |

*ALTA*

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

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

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

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

ALTA pētījuma analīzes efektivitātes rezultāti ir apkopoti 6. tabulā. Pētnieka novērtētās PFS Kaplana‑Meijera (KM) līkne ir parādīta 2. attēlā.

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti ALTA pētījumā (ITT populācija)**

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

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

\* 90 mg vienu reizi dienā.

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

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

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



Saīsinājumi: ITT *(Intent‑to‑treat)* = ārstēt paredzēto pacientu skaits.

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

\* 90 mg vienu reizi dienā.

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

Intrakraniālās ORR IRC novērtējumi un intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums pacientiem ALTA pētījumā ar izmērāmām metastāzēm smadzenēs (≥ 10 mm garākā diametrā) sākotnējā stāvoklī ir apkopoti 7. tabulā.

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

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

% TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms.

\* shēma 90 mg vienu reizi dienā.

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

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

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

*Pētījums 101*

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

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pētījumā 101 pēc vienreizējas perorālās brigatiniba devas (30‑240 mg) lietošanas pacientiem laika līdz maksimālajai koncentrācijai (Tmax) mediāna bija 1‑4 stundas pēc devas lietošanas. Pēc vienreizējas devas un līdzsvara stāvoklī sistēmiskā iedarbība bija proporcionāla devai, lietojot devu diapazonā no 60 mg līdz 240 mg vienu reizi dienā. Nelielu akumulāciju novēroja pēc atkārtotas devas lietošanas (ģeometriskā vidējā akumulācijas attiecība: no 1,9 līdz 2,4). Brigatiniba Cmax ģeometriski vidējais līdzsvara stāvoklī, lietojot 90 mg un 180 mg devu vienu reizi dienā, bija attiecīgi 552 un 1452 ng/ml, un atbilstoši AUC0‑τ bija attiecīgi 8165 un 20276 h∙ng/ml. Brigatinibs ir transportolbalumvielu P‑gp un BCRP substrāts.

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

Izkliede

Brigatinibs vidēji spēcīgi saistās (91%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un saistīšanās nebija atkarīga no koncentrācijas. Asins un plazmas koncentrācijas attiecība ir 0,69. Pacientiem, kuri lietoja brigatinibu 180 mg vienu reizi dienā, brigatiniba izkliedes ģeometriskais vidējais šķietamais izkliedes tilpums (Vz/F) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija 307 l, kas norāda uz vidēju izkliedi audos.

Biotransformācija

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

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

Eliminācija

Pacientiem, kuri saņēma brigatinibu 180 mg vienu reizi dienā, brigatiniba ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) līdzsvara stāvoklī bija 8,9 l/st, un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 24 stundas.

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

Īpašas pacientu grupas

*Aknu darbības traucējumi*

Brigatiniba farmakokinētika tika raksturota veseliem indivīdiem ar normālu aknu darbību (N = 9) un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas, N = 6), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas, N = 6) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas; N = 6). Brigatiniba farmakokinētika bija līdzīga veseliem cilvēkiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Nesaistītā AUC0‑INF bija par 37% augstāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, brigatiniba farmakokinētika pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR ≥ 30 ml/min) ir līdzīga. Farmakokinētikas pētījumā nesaistītā AUC0‑INF bija par 94% augstāks pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR < 30 ml/min, N = 6), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8 ) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Rase un dzimums*

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

*Vecums, ķermeņa masa un albumīna koncentrācija*

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

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

Brigatiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Brigatinibs *in vitro* nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (*Ames*) vai zīdītāju šūnu hromosomu aberācijas testos, bet nedaudz palielināja mikrokodolu skaitu žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā. Mikrokodolu indukcijas mehānisms bija patoloģiska hromosomu segregācija (aneugenitāte), nevis klastogēna ietekme uz hromosomām. Šo iedarbību novēroja apmēram piecas reizes lielākas iedarbības uz cilvēku, lietojot 180 mg vienu reizi dienā, gadījumā.

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

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

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Hidrofobais koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Talks

Makrogols

Polivinilspirts

Titāna dioksīds

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

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

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

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

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

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

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

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

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

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums Alunbrig 90 mg un 180 mg apvalkotās tabletes

Katrs iepakojums satur divas kastītes, kas satur:

* Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

1 caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteris ar piekausētu papīra‑laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir 7 apvalkotās tabletes.

* Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

3 caurspīdīgs termoformējams polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteros ar piekausētu papīra‑laminētas folijas pārklājumu kartona kastītē, kurā ir 21 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/001 60 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/002 120 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/011 28 tabletes kartona kastītē

EU/1/18/1264/003 56 tabletes kartona kastītē

EU/1/18/1264/004 112 tabletes kartona kastītē

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/005 7 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/006 30 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/007 7 tabletes kartona kastītē

EU/1/18/1264/008 28 tabletes kartona kastītē

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1264/009 30 tabletes pudelē

EU/1/18/1264/010 28 tabletes kartona kastītē

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 22. novembrī

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

# A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Austria GmbH

St. Peter‑Strasse 25

4020 Linz

Austrija

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

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

# B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

# C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS (PSUR)

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

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

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

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

Nav piemērojams.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

# A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

120 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Ārējais kartona iepakojums:

Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/001 60 tabletes

EU/1/18/1264/002 120 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ārējais kartona iepakojums:

Alunbrig 30 mg

* 1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

* 1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Ārējais kartona iepakojums:

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

112 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/011 28 tabletes

EU/1/18/1264/003 56 tabletes

EU/1/18/1264/004 112 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 30 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Ārējais kartona iepakojums:

Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**  |

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/005 7 tabletes

EU/1/18/1264/006 30 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Āŗējais kartona iepakojums:

Alunbrig 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Ārējais kartona iepakojums

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA ĀREJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

7 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/007 7 tabletes

EU/1/18/1264/008 28 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM (IESKAITOT *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra 90 mg apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

Katra 180 mg apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

Katrs iepakojums satur divas kastītes.

7 Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

21 Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

Katra kastīte satur 7 Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

No 1. dienas līdz 7. dienai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**  |

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

1. **UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS ‑ ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS. – 90 MG**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda Pharma A/S. (kā Takeda logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM – 21 TABLETE, 180 MG – 21 DIENAS ĀRSTĒŠANAI (BEZ *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums.

Katra kastīte satur 21 Alunbrig 180 mg apvalkoto tableti

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet tikai vienu tableti dienā.

No 8. dienas līdz 28. dienai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

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

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**  |

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS ‑ ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS. – 180 MG**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS** |

Ārējais kartona iepakojums:

Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

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

|  |
| --- |
| **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**  |

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/009 30 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ārējais kartona iepakojums:

Alunbrig 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Ārējais kartona iepakojums

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(‑I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

EXP

|  |
| --- |
| **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI** |

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(‑I)**

EU/1/18/1264/010 28 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

|  |
| --- |
| **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA** |

|  |
| --- |
| **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU** |

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alunbrig 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

brigatinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

# B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes**

**Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes**

**Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes**

brigatinib

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

1. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Alunbrig un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Alunbrig lietošanas

3. Kā lietot Alunbrig

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Alunbrig

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Alunbrig un kādam nolūkam to lieto**

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

**Kā Alunbrig darbojas**

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

**2. Kas Jums jāzina pirms Alunbrig lietošanas**

**Nelietojiet Alunbrig šādos gadījumos:**

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

* **plaušu darbības vai elpošanas traucējumi**

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

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

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

* **muskuļu problēmas**

Informējiet savu ārstam par jebkādām neskaidrām muskuļu sāpēm, saspringumu vai vājumu;

* **aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi**

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera augšdaļā, tajā skaitā sāpes vēderā, kas pastiprinās ēšanas laikā un var izstarot uz muguru, ķermeņa masas zudums vai slikta dūša;

* **aknu darbības traucējumi**

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzelte vai tumšs urīns;

* **augsts cukura līmenis asinīs;**
* **pastiprināta jutība pret saules gaismu.**

Ierobežojiet laiku, ko uzturieties saulē ārstēšanas laikā un vismaz 5 dienas pēc pēdējās devas. Atrodoties saulē, valkājiet cepuri un aizsargājošu apģērbu, lietojiet plaša spektra ultravioleto A (UVA)/ ultravioleto B (UVB) staru saules aizsargkrēmu un lūpu balzamu ar saules aizsardzības faktoru (SPF) 30 vai augstāku. Tie palīdzēs aizsargāties pret iespējamu saules apdegumu.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai arī Jums tiek veikta dialīze. Nieru darbības traucējumu simptomi var būt slikta dūša, urinēšanas apjoma vai biežuma izmaiņas, novirzes asins analīzēs (skatīt 4.punktu).

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

**Bērni un pusaudži**

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

**Citas zāles un Alunbrig**

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

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

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

**Alunbrig kopā ar uzturu un dzērienu**

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

**Grūtniecība**

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

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

**Barošana ar krūti**

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

**Fertilitāte**

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

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

**Alunbrig satur laktozi**

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

**Alunbrig satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, ‑ būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Alunbrig**

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

**Ieteicamā deva ir**

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

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

**Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums**

Ārstēšanas ar Alunbrig sākumā, ārsts iespējams Jums izrakstīs ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu. Lai palīdzētu uzsākt ārstēšanu, katrs ārstēšanas uzsākšanas iepakojums sastāv no ārējā iepakojuma ar diviem iekšējiem iepakojumiem, kas satur:

* + 7 Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes;
	+ 21 Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes.

Nepieciešamā deva ir uzdrukāta uz ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma.

**Lietošanas veids**

* Lietojiet Alunbrig vienu reizi dienā katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
* Tabletes norijiet veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nekošļājiet vai nešķīdiniet tabletes.
* Tabletes var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.
* Ja pēc Alunbrig lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet vairāk tabletes līdz nākošās paredzētās devas lietošanas laikam.

Nenorijiet desikanta iepakojumu, kas ir pudelē.

**Ja esat lietojis Alunbrig vairāk nekā noteikts**

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

**Ja esat aizmirsis lietot Alunbrig**

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

**Ja pārtraucat lietot Alunbrig**

Nepārtrauciet Alunbrig lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu.

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

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

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

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

* **augsts asinsspiediens**

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas galvassāpes, reibonis, neskaidra redze, sāpes krūtīs vai elpas trūkums;

* **redzes traucējumi**

Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās redzes traucējumi, piemēram, gaismas zibšņi, neskaidra redze

vai gaisma, kuras laikā Jums sāp acis.

Ārsts var pārtraukt Alunbrig terapiju un nosūtīt Jūs pie acu ārsta;

* **analīzēs** **paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs** ‑ var liecināt par muskuļu bojājumu, piemēram, sirds. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums;
* **analīzēs** **paaugstināts amilāzes vai lipāzes līmenis asinīs** ‑ var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera augšdaļā, tai skaitā sāpes vēderā, kas pasliktinās ēšanas laikā, kas izplatīties arī uz muguru, svara zudums vai slikta dūša;

* **analīzēs paaugstināts aknu enzīmu (aspartāta aminotransferāzes, alanīnaminotransferāzes) līmenis asinīs** ‑ var liecināt par aknu šūnu bojājumiem. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes vēdera labajā pusē, Jūsu āda vai acu baltumi kļūst dzelteni, vai urīns ir tumšs;
* **paaugstināts cukura līmenis asinīs**

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir izteiktas slāpes, urinēšana biežāk nekā parasti, jūtaties ļoti izsalcis, slikta sajūta vēderā, vājums vai nogurums vai apjukums.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* **plaušu iekaisums**

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

* **lēna sirdsdarbība**

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

* **jutība pret saules gaismu**

Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās kāda ādas reakcija.

Skatīt arī 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība".

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var izraisīt smagas un ilgstošas sāpes vēderā ar sliktu dūšu un vemšanu vai bez tās (pankreatīts).

**Citas iespējamās blakusparādības ir šādas.**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām

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

* plaušu infekcija (pneimonija);
* gripai līdzīgi simptomi (augšējo elpceļu infekcija);
* samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija) asins analīzēs;
* analīzēs samazināts balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem leikocītiem un limfocītiem, skaits;
* paaugstināts asins recēšanas laiks aktivētā parciālā tromboplastīna laika analīzēs;
* asins analīzēs var novērot paaugstinātu:

- insulīna līmeni;

- kalcija līmeni;

* asins analīzēs var novērot pazeminātu:

- fosfora līmeni;

- magnija līmeni;

- nātrija līmeni;

- kālija līmeni

* samazināta ēstgriba;
* galvassāpes;
* tādi simptomi kā nejūtīgums, tirpšana, durstīšanas sajūta, vājums vai sāpes rokās vai kājās (perifēra neiropātija);
* reibonis;
* klepus;
* elpas trūkums;
* caureja;
* slikta dūša;
* vemšana;
* sāpes vēderā;
* aizcietējumi;
* mutes un lūpu iekaisums (stomatīts);
* paaugstināts fermenta, sārmainās fosfatāzes, līmenis asins analīzēs ‑ var norādīt uz orgānu darbības traucējumiem vai ievainojumiem;
* izsitumi;
* ādas nieze;
* locītavu vai muskuļu sāpes (ietverot muskuļu spazmas);
* paaugstināts kreatinīna līmenis asins analīzēs ‑ var norādīt uz samazinātu nieru darbību;
* nogurums;
* audu pietūkums, ko izraisa liekā šķidruma uzkrāšanās;
* drudzis.

**Biež**i (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* asins analīzēs zems trombocītu skaits, kas var paaugstināt asiņošanas un asinsizplūduma risku;
* miega traucējumi (bezmiegs);
* atmiņas traucējumi;
* izmainīta garšas sajūta;
* patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā);
* ātra sirdsdarbība (tahikardija);
* sirdsklauves;
* sausa mute;
* gremošanas traucējumi;
* gāzu uzkrāšanās;
* paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asins analīzēs ‑ var liecināt par audu bojājumu;
* paaugstināts bilirubīna līmenis asins analīzēs;
* sausa āda;
* krūškurvja muskuļu un skeleta sāpes;
* sāpes rokās un kājās;
* muskuļu un locītavu stīvums;
* sāpes un diskomforta sajūta krūtīs;
* sāpes;
* paaugstināts holesterīna līmenis asins analīzēs;
* ķermeņa masas zudums.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Alunbrig**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Alunbrig satur**

* Aktīvā viela ir brigatinibs.

Katra 30 mg apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

Katra 90 mg apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

Katra 180 mg apvalkotā tablete satur 180 mg brigatiniba.

* Citas palīgvielas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), hidrofobais koloidālais silīcija dioksīds, magnija stearāts, talks, makrogols, polivinilspirts un titāna dioksīds (skatīt arī 2.punktu "Alunbrig satur laktozi" un "Alunbrig satur nātriju").

**Alunbrig ārējais izskats un iepakojums**

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

Alunbrig 30 mg:

* Katra 30 mg tablete satur 30 mg brigatiniba.

Apvalkotās tabletes ir aptuveni 7 mm diametrā, ar "U3" vienā pusē un gludu otru pusi.

Alunbrig 90 mg:

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

Alunbrig 180 mg:

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

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

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

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

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

Uzglabājiet desikanta iepakojumu pudelē.

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

* Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes

1 plastmasas folija plāksnīti (blisteris) ar 7 apvalkotām tabletēm

* Alunbrig 180 mg apvalkotās tabletes

3 plastmasas folija plāksnītes (blisteri) ar 21 apvalkoto tableti

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**Ražotājs**

Takeda Austria GmbH

St. Peter‑Strasse 25

4020 Linz

Austrija

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**Takeda, UABTel: +370 521 09 070medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**Такеда България ЕООДТел.: +359 2 958 27 36medinfoEMEA@takeda.com  | **Luxembourg/Luxemburg**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11medinfoEMEA@takeda.com  |
| **Česká republika**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.Tel: +420 234 722 722medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**Takeda Pharma Kft.Tel.: +36 1 270 7030medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**Takeda Pharma A/STlf: +45 46 77 10 10medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**Drugsales Ltd Tel: +356 21419070 safety@drugsalesltd.com |
| **Deutschland**Takeda GmbHTel: +49 (0)800 825 3325medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**Takeda Nederland B.V.Tel: +31 20 203 5492medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**Takeda Pharma ASTel: +372 6177 669medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**Takeda ASTlf: +47 800 800 30medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Tηλ: +30 210 6387800medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800‑20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**Takeda Farmacéutica España, S.A.Tel: +34 917 90 42 22medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**Takeda Pharma Sp. z o.o.Tel.: +48223062447medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**Takeda France SASTél: + 33 1 40 67 33 00medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.Tel: + 351 21 120 1457medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.Tel: +385 1 377 88 96medinfoEMEA@takeda.com | **România**Takeda Pharmaceuticals SRLTel: +40 21 335 03 91medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ireland**Takeda Products Ireland LtdTel: 1800 937 970medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenija**Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.Tel: + 386 (0) 59 082 480medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.Tel: +421 (2) 20 602 600medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**Takeda Italia S.p.A.Tel: +39 06 502601medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**Takeda OyPuh/Tel: 0800 774 051medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**A.POTAMITIS MEDICARE LTDΤηλ: +357 22583333a.potamitismedicare@cytanet.com.cy | **Sverige**Takeda Pharma ABTel: 020 795 079medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**Takeda Latvia SIATel: +371 67840082medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Takeda UK LtdTel: +44 (0) 3333 000 181medinfoEMEA@takeda.com |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).