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.

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
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

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
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

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
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 C_{max} par 21%, $AUC_{0\text{-}INF}$ – par 101% (2 reizes) un $AUC_{0\text{-}120}$ – 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 C_{max} par 41%, $AUC_{0\text{-}INF}$ – par 12% un $AUC_{0\text{-}120}$ – 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 pazeminināt brigatiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A induktori

Veseliem indivīdiem vienlaicīga vairāku 600 mg rifampicīna, spēcīga CYP3A induktora, devu lietošana ar vienu 180 mg brigatiniba devu pazemināja brigatiniba C_{max} par 60%, $AUC_{0\text{-}INF}$ par 80% (5 reizes) un $AUC_{0\text{-}120}$ 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 C_{max} samazinājās par 16%, $AUC_{0\text{-}INF}$ par 26% un $AUC_{0\text{-}last}$ 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	Pneimonija[a,b] Augšējo elpceļu infekcija	
	Bieži		Pneimonija[a]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija Limfocītu skaita samazināšanās APTT palielināšanās Leikocītu skaita samazināšanās Neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās	Limfocītu skaita samazināšanās
	Bieži	Trombocītu skaita samazināšanās	APTT palielināšanās Anēmija
	Retāk		Neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiperglikēmija Hiperinsulīnēmija[c] Hipofosfatēmija Hipomagnēmija Hiperkalcēmija Hiponatrēmija Hipokalēmija Samazināta ēstgriba	
	Bieži		Hipofosfatēmija Hiperglikēmija Hiponatriēmija Hipokaliēmija Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes[d] Perifēra neiropātija[e] Reibonis	
	Bieži	Atmiņas traucējumi Disgeizija	Galvassāpes[d] Perifēra neiropātija[e]
	Retāk		Reibonis
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Redzes traucējumi[f]	
	Bieži		Redzes traucējumi[f]

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

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības[†] Visas pakāpes	Nevēlamās blakusparādības 3.-4. pakāpe
	Bieži	Muskuļu-skeleta sāpes krūšukurvī Sāpes ekstremitātēs Skeleta-muskuļu stīvums	
	Retāk		Sāpes ekstremitātēs Muskuļu-skeleta sāpes krūšukurvī Mialģija[q]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums[r] Tūska[s] Drudzis	
	Bieži	Nekardiālas sāpes krūtīs Diskomforts krūtīs Sāpes	Nogurums[r]
	Retāk		Drudzis Tūska[s] Nekardiālas sāpes krūtīs
Izmeklējumi	Bieži	Holesterīna līmeņa paaugstināšanās asinīs[t] Ķermeņa 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 infekciju
[b] Ietver 5. pakāpes notikumus
[c] Stadija nav piemērojama
[d] Ietver galvassāpes, sinusa galvassāpes, diskomforta sajūtu, migrēnu, spriedzes galvassāpes
[e] Ietver parestēziju, perifēru sensoru neiropātiju, dizestēziju, hiperestēziju, hipoestēziju, neiralģiju, perifēru neiropātiju, neirotoksicitāti, perifēru motoru neiropātiju, polineiropātiju, dedzināšanas sajūtu, postherpētisku neiralģiju
[f] 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 bradikardiju
[h] Ietver sinusa tahikardiju, tahikardiju, priekškambaru tahikardiju, sirdsdarbības paātrināšanos
[i] Ietver asinsspiediena paaugstināšanos, diastolisko hipertensiju, hipertensiju, sistolisko hipertensiju
[j] Ietver aizdusu, aizdusu slodzes laikā
[k] Ietver intersticiālu plaušu slimību, pneimonītu
[l] Ietver diskomforta sajūtu vēderā, vēdera uzpūšanos, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēderā augšdaļā, diskomforta sajūtu epigastrijā
[m] Ietver aftozu stomatītu, stomatītu, aftozu čūlu, čūlas mutē, mutes dobuma gļotādas pūslīšus
[n] 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 izsitumus
[o] Ietver niezi, alerģisku niezi, vispārēju niezi, ģenitālu niezi, vulvovaginālu niezi
[p] Ietver fotosensitivitātes reakciju, polimorfus izsitumus gaismas iedarbības rezultātā, saules izraisītu dermatītu
[q] Ietver skeleta-muskuļu sāpes, mialģiju, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājumu, muskuļu raustīšanos, skeleta-muskuļu diskomfortu
[r] Ietver astēniju, nogurumu
[s] Ietver plakstiņu tūsku, sejas tūsku, perifēru tūsku, periorbitālu tūsku, sejas pietūkumu, ģeneralizētu tūsku, perifēru tūsku, angioedēmu, lūpu pietūkumu, periorbitālu pietūkumu, ādas pietūkumu, plakstiņu pietūkumu
[t] 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 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).

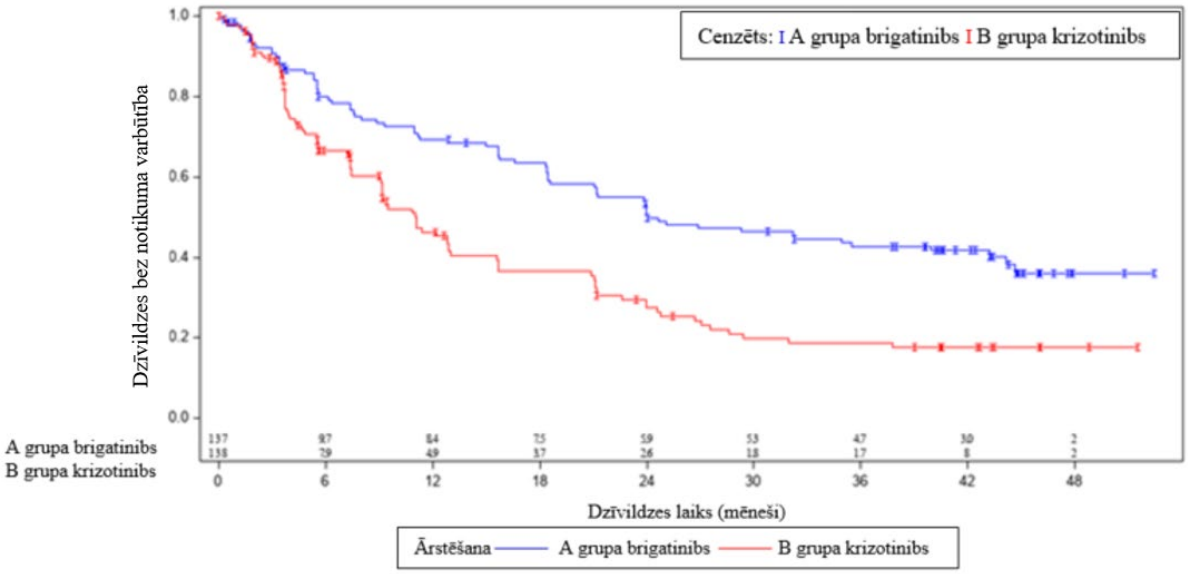
Protokolā noteiktās galīgās analīzes rezultāti ar pēdējā pacienta pēdējā kontakta datumu 2021. gada 29. janvārī, kas veikta, kad novērošanas ilguma mediāna Alunbrig grupā bija 40,4 mēneši, ir norādīti tālāk.

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 vērtība[d]	< 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 vērtība[d,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 dzīvildze[f]		
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 vērtība[d]	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 vērtība[a,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 vērtība[a,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 vērtība[a]	< 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.

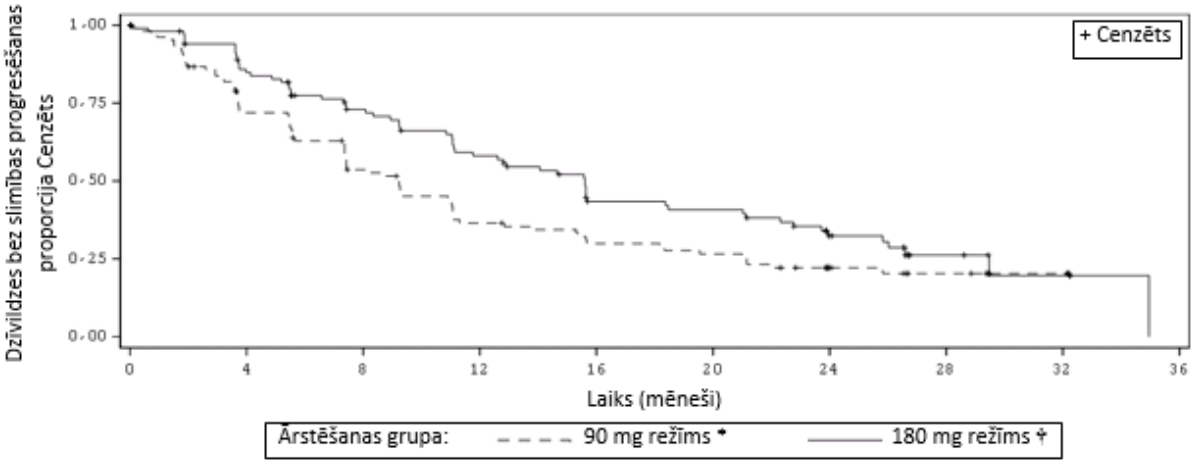
ALTA pētījuma analīzes efektivitātes rezultāti ir apkopoti 6. tabulā. Pētnieka novērtētās PFS Kaplana-Meijera (KM) līkne ir parādīta 2. attēlā.

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)
Intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums ‡,		
Mediāna (mēneši)	9,4	16,6
95% TI	(3,7; 24,9)	(3,7; NA)

% TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms.
* shēma 90 mg vienu reizi dienā.
† 180 mg vienu reizi dienā ar 7 dienu pāreju uz 90 mg vienu reizi dienā.
‡ Notikumi ietver intrakraniālu slimības progresēšanu (jaunus bojājumus, intrakraniāla mērķa bojājuma diametra palielināšanos ≥ 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 (T_{max}) mediāna bija 1-4 stundas pēc devas lietošanas. Pēc vienreizējas devas un līdzsvara stāvoklī sistēmiskā iedarbība bija proporcionāla devai, lietojot devu diapazonā no 60 mg līdz 240 mg vienu reizi dienā. Nelielu akumulāciju novēroja pēc atkārtotas devas lietošanas (ģeometriskā vidējā akumulācijas attiecība: no 1,9 līdz 2,4). Brigatiniba C_{max} ģeometriski vidējais līdzsvara stāvoklī, lietojot 90 mg un 180 mg devu vienu reizi dienā, bija attiecīgi 552 un 1452 ng/ml, un atbilstoši $AUC_{0-\tau}$ bija attiecīgi 8165 un 20276 h·ng/ml. Brigatinibs ir transportolbalumvielu P-gp un BCRP substrāts.

Veseliem indivīdiem augsta tauku satura maltīte, salīdzinot ar tukšu dūšu pēc nakts, samazina brigatiniba C_{max} par 13%, neietekmējot AUC. 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 (V_z/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 [^{14}C] brigatiniba devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem N-demetilēšana un cisteīna konjugācija bija divi galvenie metaboliskā klīrensa ceļi. Urīnā un fēcēs kopā attiecīgi 48%, 27% un 9,1% radioaktīvās devas izdalījās kā neizmainīts brigatinibs, N-desmetilbrigatinibs (AP26123) un brigatiniba cisteīna konjugāts. Neizmainīts brigatinibs kopā ar AP26123 (3,5%) bija galvenais cirkulējošais radioaktīvais komponents (92%), kā arī primārais metabolīts, kas novērots *in vitro.* Pacientiem, AP26123 plazmas AUC līdzsvara stāvoklī bija < 10% no brigatiniba iedarbības. *In vitro* kinēzes 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 [^{14}C] 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 $AUC0\text{-}_{INF}$ 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 $AUC_{0\text{-}INF}$ bija par 94% augstāks pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR < 30 ml/min, N = 6), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase un dzimums

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

Vecums, ķermeņa masa un albumīna koncentrācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Brigatiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Brigatinibs *in vitro* nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (*Ames*) vai zīdītāju šūnu hromosomu aberācijas testos, bet nedaudz palielināja 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, vai nozīmīgu (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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais kartona iepakojums:
PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
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

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 30 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S (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

Ārējais kartona iepakojums:
Alunbrig 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Ārējais kartona iepakojums
PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA ĀREJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alunbrig 90 mg apvalkotās tabletes
brigatinib

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

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg brigatiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
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

18. 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.
- 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.