PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 168 mg monohydrátu laktózy.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 336 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Okrúhla, biela až šedobiela filmom obalená tableta s priemerom približne 7 mm s označením „U3“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Oválna, biela až šedobiela filmom obalená tableta s dĺžkou približne 15 mm s označením „U7“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
Oválna, biela až šedobiela filmom obalená tableta s dĺžkou približne 19 mm s označením „U13“ vytlačeným na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Alunbrig je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) s pozitivitou kinázy anaplastického lymfómu (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK), ktorí predtým neboli liečení inhibítorom ALK.

Alunbrig je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s pozitivitou ALK predtým liečených krizotinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Alunbrigom má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

ALK pozitivita NSCLC sa má stanoviť pred začatím liečby Alunbrigom. Na výber pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC je potrebná validovaná metóda testovania ALK (pozri časť 5.1). Hodnotenie ALK pozitivity NSCLC sa má vykonávať v laboratóriách s preukázanou odbornou spôsobilosťou v používaní tejto špecifickej techniky.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka Alunbrigu je 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne.

Ak sa liečba Alunbrigom preruší na 14 dní alebo na dlhšie z iných dôvodov ako sú nežiaduce reakcie, liečba sa má znovu začať s 90 mg jedenkrát denne počas 7 dní pred zvýšením dávky na predchádzajúcu dobre znášanú dávku.

Ak pacient dávku vynechá alebo ak po užití dávky zvracia, nemá sa podať dodatočná dávka a ďalšia dávka sa má užiť v plánovanom čase.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos.

Úpravy dávkovania

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky.

Úrovne zníženia dávky Alunbrigu sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úrovne zníženia dávky Alunbrigu

Dávka	**Úrovne zníženia dávky**		
	Prvá	**Druhá**	**Tretia**
90 mg jedenkrát denne (prvých 7 dní)	znížiť na 60 mg jedenkrát denne	natrvalo ukončiť liečbu	neaplikovateľné
180 mg jedenkrát denne	znížiť na 120 mg jedenkrát denne	znížiť na 90 mg jedenkrát denne	znížiť na 60 mg jedenkrát denne

Ak pacient nie je schopný znášať dávku 60 mg jedenkrát denne, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Odporúčania pre úpravy dávok Alunbrigu na zvládnutie nežiaducich reakcií sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávok Alunbrigu kvôli nežiaducim reakciám

Nežiaduca reakcia	**Závažnosť***	**Úprava dávky**
Intersticiálne ochorenie pľúc (*Interstital Lung Disease*, ILD)/ pneumonitída	1. stupeň	• Ak sa príhoda vyskytne počas prvých 7 dní liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky a dávka sa nemá zvýšiť na 180 mg jedenkrát denne. • Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne po prvých 7 dňoch liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky. • Ak dôjde k opätovnému výskytu ILD/pneumonitídy, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
	2. stupeň	• Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne počas prvých 7 dní liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 a dávka sa nemá zvýšiť na 180 mg jedenkrát denne. • Ak sa ILD/pneumonitída vyskytne po prvých 7 dňoch liečby, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav. V liečbe Alunbrigom sa má pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1. • Ak dôjde k opätovnému výskytu ILD/pneumonitídy, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
	3. alebo 4. stupeň	• Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Hypertenzia	Hypertenzia 3. stupňa (STK ≥ 160 mmHg alebo DTK ≥ 100 mmHg, indikovaný lekársky zásah, indikované viac ako jedno antihypertenzívum alebo indikovaná intenzívnejšia liečba, ako bola predchádzajúca liečba)	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň ≤ 1 (STK < 140 mmHg a DTK < 90 mmHg), potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. • Ak dôjde k opätovnému výskytu hypertenzie 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň ≤ 1, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
	Hypertenzia 4. stupňa (život ohrozujúce následky, indikovaný súrny lekársky zásah)	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť, až kým sa hypertenzia nevráti na stupeň ≤ 1 (STK < 140 mmHg a DTK < 90 mmHg), potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť. • Ak dôjde k opätovnému výskytu hypertenzie 4. stupňa, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Nežiaduca reakcia	**Závažnosť***	**Úprava dávky**
Bradykardia (frekvencia srdcového rytmu menej ako 60 úderov/min.)	Syptomatická bradykardia	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu. • Ak sa identifikuje súbežne podávaný liek, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu, a preruší sa jeho podávanie alebo sa upraví jeho dávka, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať v rovnakej dávke. • Ak sa neidentifikuje žiadny súbežne podávaný liek, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu, alebo ak sa nepreruší podávanie ani neupraví dávka súbežne podávaných liekov prispievajúcich k bradykardii, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Bradykardia so život ohrozujúcimi následkami, indikovaný súrny lekársky zásah	• Ak sa identifikuje subežne podávaný liek prispievajúci k bradykardii a jeho podávanie sa preruší alebo sa upraví jeho dávka, v liečbe Alunbrigom sa má po úprave na asymptomatickú bradykardiu alebo na frekvenciu srdcového rytmu v pokojnom stave 60 úderov/min. alebo vyššiu pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 s častým sledovaním, ako je klinicky indikované. • Ak sa neidentifikuje žiadny súbežne podávaný liek prispievajúci k bradykardii, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť. • Ak dôjde k opätovnému výskytu, liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Zvýšenie koncentrácie CK	Zvýšenie koncentrácie CK 3. alebo 4. stupňa (> 5,0 × ULN) a bolesť svalov stupňa ≥ 2 alebo slabosť	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy zvýšenia CK na stupeň ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. • Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu koncentrácie CK 3. alebo 4. stupňa s bolesťou svalov stupňa ≥ 2 alebo slabosťou, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy zvýšenia CK na stupeň ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Zvýšenie koncentrácie lipázy alebo amylázy	Zvýšenie koncentrácie lipázy alebo amylázy 3. stupňa (> 2,0 × ULN)	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať v rovnakej dávke. • Ak dôjde k opätovnému zvýšeniu koncentrácie lipázy alebo amylázy 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Zvýšenie koncentrácie lipázy aleb amylázy 4. stupňa (> 5,0 × ULN)	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN), potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
Hepatotoxicita	Zvýšenie na stupeň ≥ 3 (> 5,0 × ULN) buď alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) s bilirubínom ≤ 2 × ULN	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav alebo na stav nižší alebo rovný 3 × ULN, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	Zvýšenie na stupeň ≥ 2 (> 3 × ULN) ALT alebo AST so súbežným zvýšením celkového bilirubínu > 2 × ULN bez prítomnosti cholestázy alebo hemolýzy	• Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.
Hyperglykémia	Pre 3. stupeň (viac ako 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l) alebo vyšší	• Ak nie je možné optimálnou liečbou dosiahnuť dostatočnú kontrolu hyperglykémie, liečba Alunbrigom sa má až do dosiahnutia dostatočnej kontroly hyperglykémie prerušiť. Po úprave sa môže v liečbe Alunbrigom buď pokračovať na najbližšej nižšej dávke podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
Poruchy videnia	2. alebo 3. stupeň	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na stupeň 1 alebo na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1.
	4. stupeň	• Liečba Alunbrigom sa má natrvalo ukončiť.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Iné nežiaduce reakcie	3. stupeň	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na rovnakej úrovni dávky. • Ak dôjde k opätovnému výskytu príhody 3. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na ďalšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
	4. stupeň	• Liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1. • Ak dôjde k opätovnému výskytu príhody 4. stupňa, liečba Alunbrigom sa má prerušiť až do úpravy na pôvodný stav, potom sa má v liečbe pokračovať na najbližšej nižšej úrovni dávky podľa tabuľky 1 alebo sa má liečba natrvalo ukončiť.
CK = kreatínfosfokináza, DTK = diastolický krvný tlak, STK = systolický krvný tlak, ULN = horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*)		

*Stupňované podľa bežných kritérií terminológie pre nežiaduce reakcie národného inštitútu pre nádorové ochorenia (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Verzia 4.0 (NCI CTCAE v4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
Obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti Alunbrigu u pacientov vo veku 65 rokov a starších naznačujú, že u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.8). Pre pacientov starších ako 85 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky Alunbrigu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa odporúča znížená začiatočná dávka 60 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 120 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) ≥ 30 ml/min.) nie je potrebná žiadna úprava dávky Alunbrigu.
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min.) sa odporúča znížená začiatočná dávka 60 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 90 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné pozorne sledovať ohľadne zhoršenia respiračných príznakov čo môže indikovať ILD/pneumonitídu (napr. dyspnoe, kašeľ, atď.), a to hlave počas prvého týždňa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Alunbrigu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Alunbrig je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a s vodou. Alunbrig sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Grapefruit alebo grapefruitová šťava môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu a treba sa im vyhnúť (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pľúcne nežiaduce reakcie

U pacientov liečených Alunbrigom sa môžu vyskytnúť ťažké, život ohrozujúce a smrteľné pľúcne nežiaduce reakcie, vrátane reakcií s charakteristikami zhodujúcimi sa s ILD/pneumonitídou (pozri časť 4.8).

Väčšina pľúcnych nežiaducich reakcií sa pozorovala počas prvých 7 dní liečby. Pľúcne nežiaduce reakcie 1. – 2. stupňa vymizli po prerušení liečby alebo úprave dávky. Vyšší vek a kratší interval (menej ako 7 dní) medzi poslednou dávkou krizotinibu a prvou dávkou Alunbrigu boli nezávisle od seba spájané so zvýšenou mierou výskytu týchto pľúcnych nežiaducich reakcií. Tieto faktory sa majú zohľadniť pri začatí liečby Alunbrigom. Pacienti s ILD alebo pneumonitídou spôsobenou liekmi v anamnéze boli vylúčení z pivotných skúšaní.

U niektorých pacientov sa pneumonitída vyskytla neskôr počas liečby Alunbrigom.

Pacientov je potrebné sledovať ohľadne nových alebo zhoršujúcich sa respiračných príznakov (napr. dyspnoe, kašeľ, atď.), a to hlavne počas prvého týždňa liečby. U každého pacienta so zhoršujúcimi sa respiračnými príznakmi sa majú neodkladne preskúmať dôkazy pneumonitídy. Ak existuje podozrenie na pneumonitídu, dávka Alunbrigu sa nemá podať a u pacienta sa majú vyhodnotiť iné príčiny príznakov (napr. pľúcna embólia, progresia nádorového ochorenia a infekčný zápal pľúc). Dávka sa má príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytla hypertenzia (pozri časť 4.8).

Počas liečby Alunbrigom sa má pravidelne sledovať krvný tlak. Hypertenzia sa má liečiť podľa štandardných postupov na kontrolu krvného tlaku. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, má sa u pacientov častejšie sledovať frekvencia srdcového rytmu. Pri ťažkej hypertenzii (≥ 3. stupeň) sa má liečba Alunbrigom prerušiť až do úpravy hypertenzie na 1. stupeň alebo na pôvodný stav. Dávka sa má príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Bradykardia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytla bradykardia (pozri časť 4.8). Pri podávaní Alunbrigu v kombinácii s inými látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú bradykardiu, treba postupovať opatrne. Pravidelne sa má sledovať frekvencia srdcového rytmu a krvný tlak.

Ak sa vyskytne symptomatická bradykardia, liečba Alunbrigom sa má prerušiť a má sa vyhondotiť podávanie súbežného lieku, o ktorom je známe, že spôsobuje bradykardiu. Po úprave stavu sa má dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).Ak sa v prípade život ohrozujúcej bradykardie neidentifikoval súbežne podávaný liek alebo ak dôjde k opätovnému výskytu, má sa liečba Alunbrigom prerušiť (pozri časť 4.2).

Poruchy videnia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli nežiaduce reakcie porúch videnia (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby hlásili akékoľvek príznaky týkajúce sa videnia. Pri nových alebo ťažkých príznakoch týkajúcich sa videnia sa má zvážiť oftalmologické vyšetrenie a zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK)

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie CK (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby hlásili akúkoľvek nevysvetlenú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov. Počas liečby Alunbrigom sa majú pravidelne sledovať koncentrácie CK. Podľa závažnosti zvýšenia koncentrácie CK a v prípade sprievodnej bolesti svalov alebo slabosti sa má prerušiť liečba Alunbrigom a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Zvýšenie hladín pankreatických enzýmov

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie amylázy a lipázy (pozri časť 4.8). Počas liečby Alunbrigom sa majú pravidelne sledovať koncentrácie lipázy a amylázy. Podľa závažnosti abnormalít laboratórnych hodnôt sa má liečba Alunbrigom prerušiť a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza) a bilirubín (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby Alunbrigom a následne každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby sa má vyhodnotiť funkcia pečene vrátane AST, ALT a celkového bilirubínu. Potom sa má sledovanie vykonávať pravidelne. Podľa závažnosti abnormalít laboratórnych hodnôt sa má liečba Alunbrigom prerušiť a dávka príslušne upraviť (pozri časť 4.2).

Hyperglykémia

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytli zvýšené koncentrácie glukózy v sére. Pre začatím liečby Alunbrigom sa majú vyhodnotiť koncentrácie glukózy v sére nalačno a následne sa majú pravidelne sledovať. Podľa potreby sa má začať alebo optimalizovať liečba liekmi na hyperglykémiu. Ak nie je možné optimálnou liečbou dosiahnuť dostatočnú kontrolu hyperglykémie, liečba Alunbrigom sa má až do dosiahnutia dostatočnej kontroly hyperglykémie prerušiť. Po úprave sa môže zvážiť zníženie dávky podľa tabuľky 1 alebo sa môže liečba Alunbrigom natrvalo ukončiť.

Liekové interakcie

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu Alunbrigu so silnými inhibítormi CYP3A. Ak sa súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A nedá vyhnúť, dávka Alunbrigu sa má znížiť zo 180 mg na 90 mg alebo z 90 mg na 60 mg. Po ukončení používania silného inhibítora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A.

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu Alunbrigu so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A nedá vyhnúť, je možné po 7 dňoch liečby súčasnou dávkou Alunbrigu dávku Alunbrigu postupne zvyšovať po 30 mg podľa toho, ako dobre je znášaná, až do maximálne dvojnásobku dávky Alunbrigu, ktorá bola dobre znášaná pre začatím liečby stredne silným induktorom CYP3A. Po ukončení používania stredne silného induktora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby stredne silným induktorom CYP3A.

Fotosenzitivita a fotodermatóza

U pacientov liečených Alunbrigom sa vyskytla fotosenzitivita na slnečné svetlo (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné poučiť, aby sa počas užívania Alunbrigu a najmenej 5 dní po ukončení liečby vyhýbali dlhšej slnečnej expozícii. Pacienti majú byť poučení, že ak sa zdržiavajú vonku, majú nosiť klobúk a ochranné oblečenie a používať opaľovací krém s s vysokým ochranným faktorom proti ultrafialovému A (UVA)/ultrafialovému B (UVB) žiareniu a balzam na pery (SPF ≥ 30), aby sa chránili pred možným spálením slnkom. Pri závažných fotosenzitívnych reakciách (≥ 3. stupeň) sa má liečba Alunbrigom prerušiť až do úpravy na pôvodný stav. Dávka sa má príslušným spôsobom upraviť (pozri časť 4.2).

Plodnosť

Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby Alunbrigom a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke. Mužov s partnerkami vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 3 mesiace po poslednej dávke Alunbrigu (pozri časť 4.6).

Laktóza

Alunbrig obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu

Inhibítory CYP3A

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib je substrátom CYP3A4/5. U zdravých jedincov zvýšilo súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A, dvakrát denne s jednorazovou 90 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 21 %, $AUC_{0\text{-}INF}$ o 101 % (2-násobne) a $AUC_{0\text{-}120}$ o 82 % (< 2-násobne) v porovnaní s 90 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného niektorých antivirotík (napr. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), makrolidových antibiotík (napr. klaritromycín, telitromycín, troleandomycín), antimykotík (napr. ketokonazol, vorikonazol) a nefazodónu. Ak sa súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A nedá vyhnúť, dávka Alunbrigu sa má znížiť o približne 50 % (t.j. zo 180 mg na 90 mg alebo z 90 mg na 60 mg). Po ukončení používania silného inhibítora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby silným inhibítorom CYP3A.

Podľa simulácií z farmakokinetického modelu na fyziologickom základe môžu stredne silné inhibítory CYP3A (napr. diltiazem a verapamil) zvýšiť hodnotu AUC brigatinibu o približne 40 %. Pri užívaní Alunbrigu v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Pri súbežnom podávaní Alunbrigu so stredne silnými inhibítormi CYP3A je potrebné pacientov pozorne sledovať.

Grapefruit alebo grapefruitová šťava tiež môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie brigatinibu a treba sa im vyhnúť (pozri časť 4.2).

Inhibítory CYP2C8

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib je substrátom CYP2C8. U zdravých jedincov znížilo súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok gemfibrozilu, silného inhibítora CYP2C8, dvakrát denne s jednorazovou 90 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 41 %, AUC_{0-INF} o 12 % a AUC_{0-120} o 15 % v porovnaní s 90 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Účinok gemfibrozilu na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu nie je klinicky významný a základný mechanizmus zníženia expozície brigatinibu nie je známy. Pri súbežnom užívaní so silnými inhibítormi CYP2C8 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Inhibítory P-gp a BCRP

In vitro je brigatinib substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Keďže brigatinib preukazuje vysokú rozpustnosť a vysokú permeabilitu, neočakáva sa, že inhibícia P-gp ani BCRP bude mať za následok klinicky významnú zmenu systémovej expozície brigatinibu. Pri súbežnom užívaní s inhibítormi P-gp a BCRP sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Alunbrigu.

Látky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie brigatinibu

Induktory CYP3A

U zdravých jedincov znížilo súbežné podávanie viacerých 600 mg denných dávok rifampicínu, silného induktora CYP3A, s jednorazovou 180 mg dávkou brigatinibu hodnoty brigatinibu C_{max} o 60 %, AUC_{0-INF} o 80 % (5-násobne) a AUC_{0-120} o 80 % (5-násobne) v porovnaní so 180 mg dávkou brigatinibu podanou samostatne. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného rifampicínu, karbamazepínu, fenytoínu, rifabutínu, fenobarbitalu a ľubovníka bodkovaného.

Podľa simulácií z farmakokinetického modelu na fyziologickom základe môžu stredne silné induktory CYP3A znížiť hodnotu AUC brigatinibu o približne 50 %. Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A s Alunbrigom, okrem iného efavirenzu, modafinilu, bosentanu, etravirinu a nafcilínu. Ak sa súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A nedá vyhnúť, je možné po 7 dňoch liečby súčasnou dávkou Alunbrigu dávku Alunbrigu postupne zvyšovať po 30 mg podľa toho, ako dobre je znášaná, až do maximálne dvojnásobku dávky Alunbrigu, ktorá bola dobre znášaná pre začatím liečby stredne silným induktorom CYP3A. Po ukončení používania stredne silného induktora CYP3A sa má v liečbe Alunbrigom pokračovať v dávke, ktorá bola dobre znášaná pred začatím liečby stredne silným induktorom CYP3A.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môže brigatinib zmeniť

Substráty CYP3A

In vitro štúdie ukázali, že brigatinib je induktorom CYP3A4. U pacientov s nádorovým ochorením súbežné podávanie viacnásobných 180 mg dávok Alunbrigu s jednou 3 mg perorálnou dávkou midazolamu, substrátu citlivého na CYP3A4, znížilo hodnotu midazolamu C_{max} o 16 %, AUC_{0-INF} o 26 % a AUC_{0-last} o 30 %, v porovnaní s 3 mg perorálnou dávkou midazolamu podávaného samostatne. Brigatinib znižuje plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú prevažne metabolizované CYP3A. Preto sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu Alunbrigu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, fentanyl, kvinidín, cyklosporín, sirolimus, takrolimus), keďže to môže znížiť ich účinnosť.

Alunbrig tiež môže indukovať iné enzýmy a transportéry (napr. CYP2C, P-gp) prostredníctvom rovnakého mechanizmu zodpovedného sa indukciu CYP3A (napr. aktivácia pregnánového X receptora).

Substráty transportérov

Súbežné podávanie brigatinibu so substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatran, kolchicín, pravastatín), BCRP (napr. metotrexát, rosuvastatín, sulfasalazín), transportérov organických katiónov 1 (*Organic Cation Transporter 1*, OCT1), multiliekových a toxíny vylučujúcich proteínov 1 (*Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1*, MATE1) a 2K (MATE2K) môže zvýšiť ich plazmatické koncentrácie. Pri súbežnom podávaní Alunbrigu so substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom (digoxín, dabigatran, metotrexát) je potrebné pacientov pozorne sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku liečené Alunbrigom treba poučiť o tom, aby neotehotneli, a mužov liečených Alunbrigom treba poučiť o tom, aby počas liečby nesplodili dieťa. Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby Alunbrigom a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke. Mužov s partnerkami vo fertilnom veku treba poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 3 mesiace po poslednej dávke Alunbrigu.

Gravidita

Alunbrig môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii údaje o použití Alunbrigu u gravidných žien. Alunbrig sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu. Ak sa Alunbrig užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, treba ju oboznámiť s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Alunbrig vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje nemôžu vylúčiť potenciál vylučovania do ľudského mlieka. Dojčenie má byť počas liečby Alunbrigom ukončené.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinkoch Alunbrigu na fertilitu u ľudí. Na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní u samcov zvierat môže Alunbrig spôsobiť zníženú fertilitu u mužov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto nálezov pre ľudskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alunbrig má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla a obsluhe strojov však majú byť pacienti opatrní, pretože sa u nich počas užívania Alunbrigu môžu objaviť poruchy videnia, závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 25 %) hlásenými u pacientov liečených Alunbrigom v odporúčanom dávkovacom režime boli zvýšená koncentrácia AST, zvýšená koncentrácia CK, hyperglykémia, zvýšená koncentrácia lipázy, hyperinzulinémia, hnačka, zvýšená koncentrácia ALT, zvýšená koncentrácia amylázy, anémia, nevoľnosť, únava, hypofosfatémia, znížený počet lymfocytov, kašeľ, zvýšená koncentrácia alkalickej fosfatázy, vyrážka, zvýšený APTT, myalgia, bolesť hlavy, hypertenzia, znížený počet bielych krviniek, dyspnoe a zvracanie.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami (≥ 2 %) inými ako príhody súvisiace s progresiou nádoru hlásenými u pacientov liečených Alunbrigom v odporúčanom dávkovacom režime boli zápal pľúc, pneumonitída, dyspnoe a horúčka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené údaje popisujú expozíciu Alunbrigu pri odporúčanom dávkovacom režime v troch klinických štúdiách: štúdia fázy 3 (ALTA 1L) u pacientov s pokročilým ALK pozitívnym NSCLC predtým neliečených inhibítorom ALK (N = 136), štúdia fázy 2 (ALTA) u pacientov liečených Alunbrigom s ALK pozitívnym NSCLC, ktorí predtým progredovali na krizotinibe (N = 110), a štúdiou fázy 1/2 s eskaláciou / expanziou dávky u pacientov s pokročilými malignitami (N = 28). V týchto štúdiách bola priemerná doba expozície u pacientov užívajúcich Alunbrig v odporúčanom dávkovacom režime 21,8 mesiacov.

Nežiaduce reakcie hlásené pri odporúčanom dávkovacom režime sú uvedené v tabuľke 3 a zoradené podľa triedy orgánových systémov, preferovaného termínu a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu sú veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v poradí frekvencie výskytu.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených Alunbrigom (podľa bežných terminologických kritérií pre nežiaduce príhody (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzia 4.03) v režime 180 mg (N = 274)

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Infekcie a nákazy	veľmi časté	zápal pľúc[a,b] infekcia horných dýchacích ciest	
	časté		zápal pľúc[a]
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	anémia znížený počet lymfocytov zvýšený APTT znížený počet bielych krvniek znížený počet neutrofilov	znížený počet lymfocytov
	časté	znížený počet trombocytov	zvýšený APTT anémia
	menej časté		znížený počet neutrofilov
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	hyperglykémia hyperinzulinémia[c] hypofosfatémia hypomagneziémia hyperkalciémia hyponatriémia hypokaliémia znížená chuť do jedla	
	časté		hypofosfatémia hyperglykémia hyponatriémia hypokaliémia znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	časté	nespavosť	

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy[d] periférna neuropatia[e] závrat	
	časté	poruchy pamäte dysgeúzia	bolesť hlavy[d] periférna neuropatia[e]
	menej časté		závrat
Poruchy oka	veľmi časté	poruchy videnia[f]	
	časté		poruchy videnia[f]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	bradykardia[g] predĺžený interval QT na elektrokardiograme tachykardia[h] palpitácie	predĺžený interval QT na elektrokardiograme
	menej časté		bradykardia[g]
Poruchy ciev	veľmi časté	hypertenzia[i]	hypertenzia[i]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	kašeľ dyspnoe[j]	
	časté	pneumonitída[k]	pneumonitída[k] dyspnoe[j]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	zvýšená koncentrácia lipázy hnačka zvýšená koncentrácia amylázy nevoľnosť zvracanie bolesť brucha[l] zápcha stomatitída[m]	zvýšená koncentrácia lipázy
	časté	sucho v ústach dyspepsia flatulencia	zvýšená koncentrácia amylázy nevoľnosť bolesť brucha[l] hnačka
	menej časté	pankreatitída	vracanie stomatitída[m] dyspepsia pankreatitída

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie† všetkých stupňov	Nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšená koncentrácia AST zvýšená koncentrácia ALT zvýšená koncentrácia alkalickej fosfatázy	
	časté	zvýšená koncentrácia laktátdehydrogenázy v krvi hyperbilirubinémia	zvýšená koncentrácia ALT zvýšená koncentrácia AST zvýšená koncentrácia alkalickej fosfatázy
	menej časté		hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka[n] pruritus[o]	
	časté	suchá koža fotosenzitívne reakcie[p]	vyrážka[n] fotosenzitívne reakcie[p]
	menej časté		suchá koža pruritus[o]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	zvýšená koncentrácia CK v krvi myalgia[q] artralgia	zvýšená koncentrácia CK v krvi
	časté	muskuloskeletálna bolesť hrudníka bolesť končatín stuhnutosť svalov a kĺbov	
	menej časté		bolesť končatín muskuloskeletálna bolesť hrudníka myalgia[q]
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté	zvýšený kreatinín v krvi	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava[r] edém[s] pyrexia	
	časté	nekardiálna bolesť na hrudníku diskomfort v hrudníku bolesť	únava[r]
	menej časté		pyrexia edém[s] nekardiálna bolesť na hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšený cholesterol v krvi[t] pokles telesnej hmotnosti	
	menej časté		pokles telesnej hmotnosti

† Frekvencie termínov nežiaducich liekových reakcií spojené so zmenami chemických a hematologických laboratórnych hodnôt sa určili na základe frekvencie abnormálnych posunov laboratórnych hodnôt od pôvodnej hodnoty.

[a] Zahŕňa atypický zápal pľúc, zápal pľúc, aspiračný zápal pľúc, kryptokokálny zápal pľúc, infekcie dolných dýchacích ciest, vírusové infekcie dolných dýchacích ciest, infekcie pľúc

[b] Zahŕňa udalosti 5. stupňa

[c] Stupeň sa nedá aplikovať

[d] Zahŕňa bolesť hlavy, bolesť hlavy pochádzajúcu z prínosových dutín, pocit diskomfortu hlavy, migrénu, bolesť hlavy s napätím

[e] Zahŕňa paraestéziu, periférnu senzorickú neuropatiu, dyzestéziu, hyperestéziu, hypoestéziu, neuralgiu, periférnu neuropatiu, neurotoxicitu, periférnu motorickú neuropatiu, polyneuropatiu, pocit pálenia, postherpetickú neuralgiu

[f] Zahŕňa zmenu vizuálneho vnímania hĺbky, kataraktu, získanú farbosleposť, diplopiu, glaukóm, zvýšený intraokulárny tlak, makulárny edém, fotofóbiu, fotopsiu, retinálny edém, rozmazané videnie, zníženú ostrosť zraku, poruchy zrakového poľa, poruchy videnia, oddelenie sklovca, plávajúce častice v sklovci, *amaurosis fugax*
[g] Zahŕňa bradykardiu, sínusovú bradykardiu
[h] Zahŕňa sínusovú tachykardiu, tachykardiu, predsieňovú tachykardiu, zvýšenú frekvenciu srdcového rytmu
[i] Zahŕňa zvýšený krvný tlak, diastolickú hypertenziu, hypertenziu, systolickú hypertenziu
[j] Zahŕňa dyspnoe, námahové dyspnoe
[k] Zahŕňa intersticiálnu chorobu pľúc, pneumonitídu
[l] Zahŕňa diskomfort v bruchu, abdominálnu distenziu, bolesť brucha, bolesť podbruška, bolesť hornej časti brucha, epigastrický diskomfort
[m] Zahŕňa aftóznu stomatitídu, stomatitídu, aftózny vred, vredy v ústach, pľuzgiere ústnej sliznice
[n] Zahŕňa akneiformnú dermatitídu, erytém, exfoliatívnu vyrážku, vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, svrbivú vyrážku, pustulárnu vyrážku, dermatitídu, alergickú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, generalizovaný erytém, folikulárnu vyrážku, urtikáriu, liekovú vyrážku, toxickú kožnú vyrážku
[o] Zahŕňa svrbenie, alergické svrbenie, generalizované svrbenie, genitálne svrbenie, vulvovaginálne svrbenie
[p] Zahŕňa fotosenzitívnu reakciu, polymorfnú svetelnú erupciu, solárnu dermatitídu
[q] Zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, svalové kŕče, stuhnutie svalov, svalové zášklby, muskuloskeletálny diskomfort
[r] Zahŕňa asténiu, únavu
[s] Zahŕňa edém očného viečka, edém tváre, periférny edém, periorbitálny edém, opuch tváre, generalizovaný edém, periférny opuch, angioedém, opuch pier, periorbitálny opuch, opuch kože, opuch očných viečok
[t] Zahŕňa zvýšený cholesterol v krvi, hypercholesterolémiu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pľúcne nežiaduce reakcie

V štúdii ALTA 1L sa u 2,9 % pacientov vyskytol niektorý stupeň ILD/pneumonitídy v ranej fáze liečby (v priebehu 8 dní), pričom u 2,2 % pacientov sa vyskytla ILD/pneumonitída 3. – 4. stupňa. Nevyskytla sa žiadna smrteľná ILD/pneumonitída. Okrem toho sa u 3,7 % pacientov vyskytla pneumonitída v neskoršej fáze liečby.

V štúdii ALTA sa u 6,4 % pacientov vyskytli pľúcne nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa, vrátane ILD/pneumonitídy, zápalu pľúc a dyspnoe v skorej fáze liečby (do 9 dní, medián začiatku výskytu: 2 dni). 2,7 % pacientov malo pľúcne nežiaduce reakcie 3. – 4. stupňa a u 1 pacienta (0,5 %) bol zápal pľúc smrteľný. Po výskyte pľúcnych nežiaducich reakcií 1. – 2. stupňa sa liečba Alunbrigom buď prerušila a následne sa v nej pokračovalo, alebo sa znížila dávka. Skoré pľúcne nežiaduce reakcie sa u pacientov vyskytli tiež v štúdii s eskaláciou dávky (N = 137) (Štúdia 101) vrátane troch smrteľných prípadov (hypoxia, syndróm akútnej respiračnej tiesne a zápal pľúc). Okrem toho sa u 2,3 % pacientov v štúdii ALTA vyskytla pneumonitída v neskoršej fáze liečby, pričom 2 pacienti mali pneumonitídu 3. stupňa (pozri časti 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Bola hlásená skorá pľúcna nežiaduca reakcia u 10,1 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s 3,1 % pacientov vo veku < 65 rokov.

Hypertenzia

Hypertenzia bola hlásená u 30 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, pričom 11 % pacientov malo hypertenziu 3. stupňa. K zníženiu dávky z dôvodu hypertenzie došlo u 1,5 % v režime 180 mg. Priemerný systolický a diastolický krvný tlak sa postupne zvýšil u všetkých pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Bradykardia

Bradykardia bola hlásená u 8,4 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg.

U 8,4 % pacientov v režime 180 mg sa hlásili frekvencie srdcového rytmu menej ako 50 úderov za minútu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poruchy videnia

Poruchy videnia boli hlásené ako nežiaduce reakcie u 14 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg. U týchto pacientov sa hlásili nežiaduce reakcie 3. stupňa (1,1 %) vrátane makulárneho edému a katarakty.

K zníženiu dávky z dôvodu porúch videnia došlo u dvoch pacientov (0,7 %) v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia bola hlásená ako nežiaduce reakcie u 20 % pacientov liečených režimom 180 mg. U 33 % pacientov všetky nežiaduce reakcie periférnej neuropatie vymizli. Medián trvania nežiaducich reakcií periférnej neuropatie bol 6,6 mesiaca s maximálnym trvaním 28,9 mesiaca.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK)

V štúdiách ALTA 1L a ALTA sa hlásili zvýšené koncentrácie CK u 64 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg. Výskyt zvýšenia koncentrácií CK 3. – 4. stupňa bol 18 %. Medián času do začiatku zvýšenia koncentrácií CK bol 28 dní.

K zníženiu dávky z dôvodu zvýšenej koncentrácie CK došlo u 10 % pacientov v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zvýšenie koncentrácií pankreatických enzýmov

Zvýšené koncentrácie amylázy a lipázy boli hlasené u 47 % a 54 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, v uvedenom poradí. Výskyt zvýšení 3. a 4. stupňa bol pre amylázu 7,7 % a pre lipázu 15 %. Medián času do začiatku zvýšenia koncentrácie amylázy bol 16 dní a koncentrácie lipázy 29 dní.

K zníženiu dávky z dôvodu zvýšenej koncentrácie lipázy došlo u 4,7 % a zvýšenej koncentrácie amylázy u 2,9 % pacientov v režime 180 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

V štúdii ALTA sa hlásili zvýšené koncentrácie ALT a AST u 49 % a 68 % pacientov liečených Alunbrigom v režime 180 mg, v uvedenom poradí. Výskyt zvýšení 3. a 4. stupňa bol pre ALT 4,7 % a pre AST 3,6 %.

V režime pri 180 mg došlo k zníženiu dávky jednotlivo u 0,7 % a 1,1 % pacientov pri zvýšení koncentrácie ALT a AST (pozrite si časti 4.2 a 4.4)

Hyperglykémia

U 61 % pacientov sa vyskytla hyperglykémia. Hyperglykémia 3. stupňa sa vyskytla u 6,6 % pacientov.

U žiadneho pacienta nedošlo k zníženiu dávky z dôvodu hyperglykémie.

Fotosenzitivita a fotodermatóza

Súhrnná analýza zo siedmich klinických štúdií s údajmi od 804 pacientov liečených Alunbrigom v rôznych dávkovacích režimoch ukázala, že fotosenzitivita a fotodermatóza boli hlásené u 5,8 % pacientov a 3.-4. stupeň sa vyskytol u 0,7 % pacientov. Ku zníženiu dávky došlo u 0,4 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie Alunbrigom. V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať ohľadne nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) a má sa poskytnúť vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01ED04

Mechanizmus účinku

Brigatinib je inhibítor tyrozínkinázy cielený voči ALK, c-ros onkogénu 1 (ROS1) a receptoru inzulínu podobnému rastovému faktoru 1 (IGF-1R). Brigatinib inhiboval autofosforyláciu ALK a fosforyláciu „*downstream*“ (t. j. regulovaného) signálneho proteínu STAT3 sprostredkovanú ALK v *in vitro* a *in vivo* analýzach.

Brigatinib inhiboval *in vitro* proliferáciu bunkových línií exprimujúcich fúzne proteíny EML4-ALK a NPM-ALK a preukazoval inhibíciu rastu EML4-ALK-pozitívneho NSCLC xenografu u myší závislú od dávky. Brigatinib inhiboval *in vitro* a *in vivo* životaschopnosť buniek exprimujúcich mutované formy EML4-ALK spojené s rezistenciou voči inhibítorom ALK, vrátane G1202R a L1196M.

Elektrofyziológia srdca

V štúdii 101 sa u 123 pacientov s malignitami v pokročilom štádiu hodnotil potenciál Alunbrigu predlžovať interval QT po dávke brigatinibu 30 mg až 240 mg podávanej jedenkrát denne. Maximálna priemerná zmena QTcF (QT upraveného podľa metódy Fridericia, *corrected QT by the Fridericia method*) oproti pôvodnému stavu bola menej ako 10 ms. Analýza expozície QT nenaznačovala žiadne predĺženie intervalu QTc v závislosti od koncentrácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia ALTA 1L

Bezpečnosť a účinnosť Alunbrigu bola hodnotená v randomizovanej (1:1), otvorenej, multicentrickej štúdii (ALTA 1L) u 275 dospelých pacientov s pokročilým ALK pozitívnym NSCLC, ktorým ešte nebola podávaná liečba zameraná na ALK. Kritériá vhodnosti povoľovali zahrnutie pacientov s dokumentovaným preskupením ALK na základe testovania podľa lokálnej normy a výkonnostného stavu ECOG 0 – 2. Pacienti mohli absolvovať najviac 1 predchádzajúci režim chemoterapie v lokálne pokročilom alebo metastatickom stave. Povolení boli aj neurologicky stabilní pacienti s liečenými alebo neliečenými metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) vrátane leptomeningeálnych metastáz. Pacienti s intersticiálnou chorobou pľúc, pneumonitídou súvisiacou s liekmi alebo pneumonitídou súvisiacou so žiarením v anamnéze boli vylúčení.

Pacienti boli v pomere 1:1 randomizovaní na užívanie Alunbrigu 180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne (N = 137) alebo na perorálne užívanie krizotinibu 250 mg dvakrát denne (N = 138). Randomizácia bola stratifikovaná podľa metastáz v mozgu (prítomné,

neprítomné) a podľa predchádzajúcej chemoterapie používanej pri lokálne pokročilom alebo metastatickom ochorení (áno, nie).

Pacientom v skupine s krizotinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia, bol ponúknutý prechod na liečbu Alunbrigom. Zo všetkých 121 pacientov randomizovaných do skupiny s krizotinibom, ktorí ukončili liečbu v štúdii v čase konečnej analýzy, dostalo následne 99 (82 %) pacientov inhibítory tyrozínkinázy (TKI) cielené voči ALK. 80 (66 %) pacientov randomizovaných do skupiny s krizotinibom následne dostalo liečbu Alunbrigom, vrátane 65 (54 %) pacientov, ktorí prešli na liečbu v priebehu štúdie.

Hlavným ukazovateľom výsledku bolo prežívanie bez progresie (*Progression Free Survival*, PFS) podľa Kritérií hodnotiacich odpoveď v solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) hodnotené zaslepenou nezávislou hodnotiacou komisiou (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC). Ďalšie ukazovatele výsledku, ktoré hodnotila komisia BIRC zahŕňali potvrdenú mieru objektívnej odpovede (*Objective Response Rate*, ORR), dĺžku trvania odpovede (*Duration Of Response,* DOR), čas do odpovede, mieru kontroly ochorenia (*Disease Control Rate*, DCR), intrakraniálnu ORR, intrakraniálne PFS a intrakraniálnu DOR. Výsledky hodnotené skúšajúcim zahŕňajú PFS a celkové prežívanie.

Základnými demografickými charakteristikami a charakteristikami ochorenia v štúdii ALTA 1L boli medián veku 59 rokov (rozsah 27 až 89, 32 % vo veku 65 rokov a starší), 59 % belochov a 39 % ázijskej rasy, 55 % žien, 39 % výkonnostný stav ECOG 0 a 56 % výkonnostný stav ECOG 1, 58 % nikdy nefajčilo, 93 % štádium IV, 96 % histológia adenokarcinómu, 30 % metastázy v CNS na začiatku štúdie, 14 % s predchádzajúcou radiačnou terapiou mozgu a 27 % s predchádzajúcou chemoterapiou. Miesta mimotorakálnych metastáz zahŕňali mozog (30 % pacientov), kosti (31 % pacientov) a pečeň (20 % pacientov). Medián relatívnej intenzity dávky bol 97 % pre Alunbrig a 99 % pre krizotinib.

Pri primárnej analýze vykonanej pri mediáne následnej kontroly v trvaní 11 mesiacov v skupine s Alunbrigom splnila štúdia ALTA 1L svoj primárny cieľový výsledok spočívajúci v preukázaní štatisticky významného zlepšenia PFS hodnoteného komisiou BIRC.

Vykonala sa priebežná analýza stanovená v protokole s dátumom ukončenia 28. júna 2019 pri mediáne následnej kontroly v trvaní 24,9 mesiaca v skupine s Alunbrigom. Medián PFS podľa komisie BIRC v populácii ITT bol 24 mesiacov v skupine s Alunbrigom a 11 mesiacov v skupine s krizotinibom (HR = 0,49 [95 % IS (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

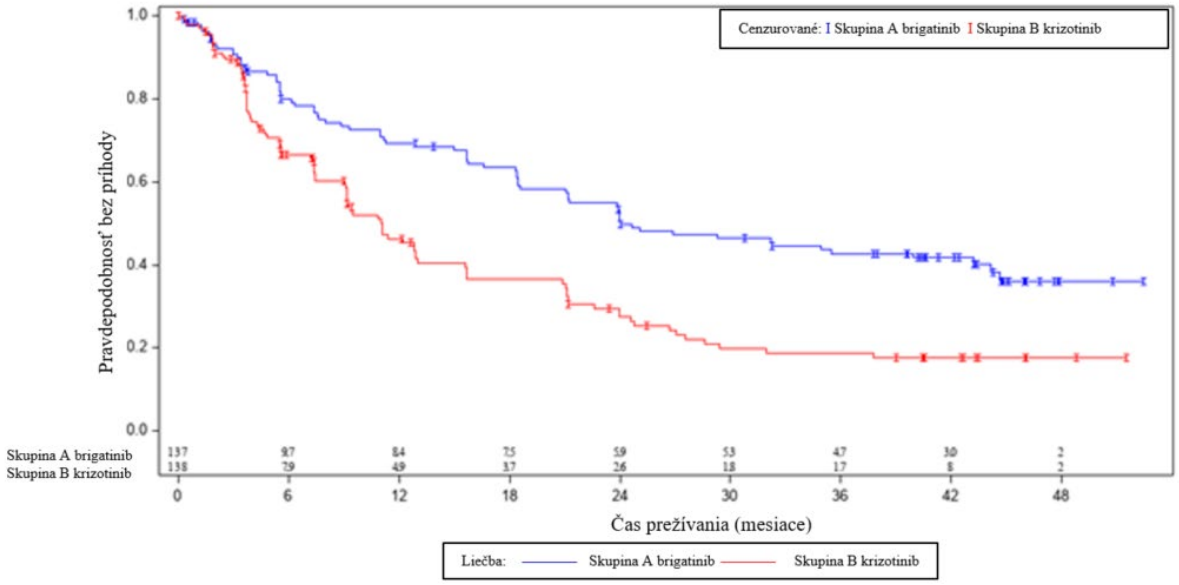
Výsledky konečnej analýzy stanovenej v protokole s dátumom posledného kontaktu s posledným pacientom 29. januára 2021 vykonanej pri mediáne následnej kontroly v trvaní 40,4 mesiaca v skupine s Alunbrigom sú uvedené nižšie.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdii ALTA IL (ITT populácia)

Parametre účinnosti	**Alunbrig N = 137**	**krizotinib N = 138**
Medián trvania následnej kontroly (mesiace)[a]	40,4 (rozsah: 0,0-52,4)	15,2 (rozsah: 0,1-51,7)
Primárne parametre účinnosti		
PFS (BIRC)		
Počet pacientov s udalosťami, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Progresívne ochorenie, n (%)	66 (48,2 %)[b]	88 (63,8 %)[c]
Úmrtie, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Medián (v mesiacoch) (95 % IS)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Miera rizika (95 % IS)	0,48 (0,35; 0,66)	
p-hodnota log-rank testu[d]	< 0,0001	
Sekundárne parametre účinnosti		
Potvrdená miera objektívnej odpovede (BIRC)		
Účastníci, n (%) (95 % IS)	102 (74,5 %) (66,3; 81,5)	86 (62,3 %) (53,7; 70,4)
p-hodnota[d,e]	0, 0330	
Úplná odpoveď, %	24,1 %	13,0 %
Čiastočná odpoveď, %	50,4 %	49,3 %
Trvanie potvrdenej odpovede (BIRC)		
Medián (v mesiacoch) (95 % IS)	33,2 (22,1; NE)	13,8 (10,4; 22,1)
Celkové prežitie[f]		
Počet udalostí, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Medián (v mesiacoch) (95 % IS)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Miera rizika (95 % IS)	0,81 (0,53; 1,22)	
p-hodnota log-rank testu[d]	0, 3311	
Celkové prežitie v 36. mesiaci	70,7 %	67,5 %

BIRC = zaslepená nezávislá hodnotiaca komisia; NE = nestanoviteľné; IS = interval spoľahlivosti
Výsledky v tejto tabuľke sa zakladajú na konečnej analýze účinnosti s dátumom posledného kontaktu s posledným pacientom 29. januára 2021.
[a] trvanie následnej kontroly počas celej štúdie
[b] zahŕňa 3 pacientov s paliatívnou radiačnou terapiou mozgu
[c] zahŕňa 9 pacientov s paliatívnou radiačnou terapiou mozgu
[d] Stratifikácia podľa výskytu metastáz v CNS na začiatku štúdie a predchádzajúcej chemoterapie v prípade lokálne pokročilej alebo metastatickej choroby jednotlivo pri log-rank teste a Cochranovom- Mantelovom-Haenszelovom teste
[e] Z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho testu
[f] Pacientom v skupine s krizotinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia, bol ponúknutý prechod na liečbu Alunbrigom.

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie ochorenia podľa BIRC v štúdii ALTA 1L



Výsledky na tomto obrázku sa zakladajú na konečnej analýze účinnosti s dátumom posledného kontaktu s posledným pacientom 29. januára 2021.

Zhrnutie hodnotenia intrakraniálnej účinnosti komisiou BIRC podľa kritérií RECIST v1.1 u pacientov s akýmikoľvek metastázami v mozgu a u pacientov s merateľnými metastázami v mozgu(s najdlhším priemerom ≥ 10 mm) na začiatku štúdie je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Intrakraniálna účinnosť u pacientov v štúdii ALTA 1L hodnotená komisiou BIRC

Parametre účinnosti	Pacienti s merateľnými metastázami v mozgu na začiatku štúdie	
	Alunbrig N = 18	**krizotinib N = 23**
Potvrdená miera intrakraniálnej objektívnej odpovede		
Účastníci, n (%) (95 % IS)	14 (77,8 %) (52,4; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2; 48,4)
p-hodnota[a,b]	0,0014	
Úplná odpoveď %	27,8 %	0,0 %
Čiastočná odpoveď %	50,0 %	26,1 %
Trvanie potvrdenej intrakraniálnej odpovede[a,b]		
Medián (mesiace) (95 % IS)	27,9 (5,7; NE)	9,2 (3,9; NE)
	Pacienti s akýmikoľvek metastázami v mozgu na začiatku štúdie	
	Alunbrig N = 47	**krizotinib N = 49**
Potvrdená miera intrakraniálnej objektívnej odpovede		
Účastníci, n (%) (95 % IS)	31 (66,0 %) (50,7; 79,1)	7 (14,3 %) (5,9; 27,2)
p-hodnota[a,b]	< 0,0001	
Úplná odpoveď %	44,7 %	2,0 %
Čiastočná odpoveď %	21,3 %	12,2 %
Trvanie potvrdenej intrakraniálnej odpovede[c]		
Medián (mesiace) (95 % IS)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NE)
Intrakraniálne PFS[d]		
Počet pacientov s udalosťami, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Progresívne ochorenie, n (%)	27 (57,4 %)[e]	32 (65,3 %)[f]
Úmrtie, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Medián (v mesiacoch) (95 % IS)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Miera rizika (95 % IS)	0,29 (0,17; 0,51)	
p-hodnota log-rank testu[a]	< 0,0001	

IS = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné
Výsledky v tejto tabuľke sa zakladajú na konečnej analýze účinnosti s dátumom posledného kontaktu s posledným pacientom 29. januára 2021.
[a]Stratifikácia podľa výskytu predchádzajúcej chemoterapie v prípade lokálne pokročilej alebo metastatickej choroby jednotlivo pri log-rank teste a Cochranovom- Mantelovom-Haenszelovom teste
[b] Z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho testu
[c] merané od dátumu prvej potvrdenej intrakraniálnej odpovede do dátumu progresie intrakraniálneho ochorenia (nové intrakraniálne lézie, rast priemeru intrakraniálnych lézií ≥ 20 % od nadiru alebo jednoznačná progresia intrakraniálnych necieľových lézií) alebo úmrtia, prípadne prehodnotenia
[d] merané od dátumu randomizácie do dátumu progresie intrakraniálneho ochorenia (nové intrakraniálne lézie, rast priemeru intrakraniálnych lézií ≥ 20 % od nadiru alebo jednoznačná progresia intrakraniálnych necieľových lézií) alebo úmrtia, prípadne prehodnotenia.
[e]zahŕňa 1 pacienta s paliatívnou radiačnou terapiou mozgu
[f]zahŕňa 3 pacientov s paliatívnou radiačnou terapiou mozgu

ALTA

Bezpečnosť a účinnosť Alunbrigu sa hodnotila v randomizovanej (1:1), otvorenej, multicentrickej štúdii (ALTA) u 222 dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým ALK-pozitívnym NSCLC, u ktorých došlo k progresii ochorenia pri liečbe krizotinibom. Kritériá vhodnosti povoľovali zahrnutie pacientov s dokumentovaným preskupením ALK na základe validovaného testu, výkonnostného stavu ECOG 0 – 2 a prechádzajúcej chemoterpie. Okrem toho boli zahrnutí pacienti s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) za predpokladu, že boli neurologicky stabilní a nevyžadovali zvýšené dávky kortikosteroidov. Pacienti s intersticiálnou chorobou pľúc alebo pneumonitídou súvisiacou s liekmi v anamnéze boli vylúčení.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie Alunbrigu v dávke buď 90 mg jedenkrát denne (režim 90 mg, N = 112) alebo 180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne (režim 180 mg, N = 110). Medián dĺžky sledovania bol 22,9 mesiacov. Randomizácia bola stratifikovaná s ohľadom na metastázy v mozgu (prítomné, neprítomné) a najlepšiu dosiahnutú odpoveď na predchádzajúcu liečbu krizotinibom (kompletná alebo parciálna odpoveď, akákoľvek iná odpoveď/neznáma odpoveď).

Hlavným ukazovateľom výsledku bola potvrdená miera objektívnej odpovede (*Objective Response Rate*, ORR) podľa Kritérií hodnotiacich odpoveď v solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) vyhodnotená skúšajúcim. Dodatočné ukazovatele výsledku zahŕňali potvrdenú ORR vyhodnotenú nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC), čas do odpovede, prežívanie bez progresie (*Progression Free Survival,* PFS), dĺžka trvania odpovede (*Duration Of Response,* DOR), celkové prežívanie a intrakraniálnu ORR a intrakraniálnu DOR vyhodnotené komisiou IRC.

Základnými demografickými charakteristikami a charakteristikami ochorenia v štúdii ALTA boli medián veku 54 rokov (rozsah 18 až 82, 23 % vo veku 65 rokov a starší), 67 % belochov a 31 % ázijskej rasy, 57 % žien, 36 % výkonnostný stav ECOG 0 a 57 % výkonnostný stav ECOG 1, 7 % výkonnostný stav ECOG 2, 60 % nikdy nefajčilo, 35 % bývalí fajčiari, 5 % súčasní fajčiari, 98 % štádium IV, 97 % adenokarcinóm a 74 % s predchádzajúcou chemoterapiou. Najčastejšie miesta mimotorakálnych metastáz zahŕňali 69 % mozog (z čoho 62 % predtým dostalo radiačnú terapiu mozgu), 39 % kosti a 26 % pečeň.

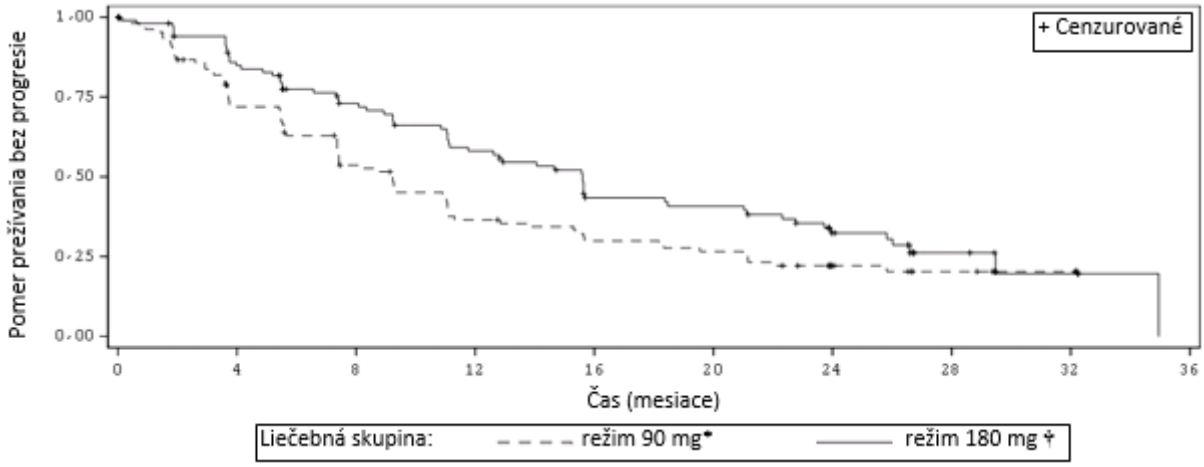
Výsledky účinnosti z analýz štúdie ALTA sú zhrnuté v tabuľke 6 a Kaplanovej-Meierovej (KM) krivke PFS vyhodnoteného skúšajúcim na obrázku 2.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v štúdii ALTA (ITT populácia)

Parameter účinnosti	**Vyhodnotenie skúšajúceho**		**Vyhodnotenie komisiou IRC**	
	Režim 90 mg* N = 112	**Režim 180 mg* N = 110**	**Režim 90 mg* N = 112**	**Režim 180 mg* N = 110**
Miera objektívnej odpovede				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IS‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Čas do odpovede				
Medián (mesiace)	1,8	1,9	1,8	1,9
Dĺžka trvania odpovede				
Medián (mesiace)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % IS	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Prežívanie bez progresie				
Medián (mesiace)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % IS	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Celkové prežívanie				
Medián (mesiace)	29,5	34,1	NA	NA
95 % IS	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
12-mesačná pravdepodobnosť prežívania (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

IS = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné; NA = neaplikovateľné
*režim 90 mg jedenkrát denne
†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne
‡Interval spoľahlivosti pre ORR vyhodnotenou skúšajúcim je 97,5 % a pre ORR vyhodnotenou komisiou IRC je 95 %

Obrázok 2: Systémové prežívanie bez progresie ochorenia hodnotené skúšajúcim: ITT populácia podľa liečebných skupín (ALTA)



Skratky: ITT = *Intent-to-treat* (populácia všetkých randomizovaných pacientov)
Poznámka: Prežívanie bez progresie ochorenia sa definovalo ako čas od začatia liečby do dátumu, kedy sa prvý krát zaznamenala progresia ochorenia alebo do dátumu úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo ako prvé.
*režim 90 mg jedenkrát denne
†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne

Vyhodnotenia intrakraniálnej ORR a trvania intrakraniálnej odpovede u pacientov zo štúdie ALTA s merateľnými metastázami v mozgu (s najdlhším priemerom ≥ 10 mm) komisiou IRC na začiatku štúdie sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Intrakraniálna účinnosť u pacientov s merateľnými metastázami v mozgu na začiatku štúdie v štúdii ALTA

Parameter účinnosti vyhodnotený komisiou IRC	Pacienti s merateľnými metastázami v mozgu na začiatku štúdie	
	Režim 90 mg* (N = 26)	Režim 180 mg† (N = 18)
Miera objektívnej intrakraniálnej odpovede		
(%)	50 %	67 %
95 % IS	(30, 70)	(41, 87)
Miera kontroly intrakraniálneho ochorenia		
(%)	85 %	83 %
95 % IS	(65, 96)	(59, 96)
Trvanie intrakraniálnej odpovede‡,		
Medián (mesiace)	9,4	16,6
95 % IS	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

% IS = interval spoľahlivosti, NE = nestanoviteľné
*režim 90 mg jedenkrát denne
†180 mg jedenkrát denne so 7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg jedenkrát denne
‡Príhody zahŕňajú progresiu intrakraniálneho ochorenia (nové lézie, rast priemeru intrakraniálnych cieľových lézií ≥ 20 % od nadiru alebo jednoznačná progresia intrakraniálnych necieľových lézií) alebo úmrtie pacienta.

U pacientov s akýmikoľvek metastázami v mozgu na začiatku štúdie bola kontrola intrakraniálneho ochorenia 77,8 % (95 % IS 67,2 – 86,3) v skupine s 90 mg (N = 81) a 85,1 % (95 % IS 75 – 92,3) v skupine so 180 mg (N = 74).

Štúdia 101

V oddelenej štúdii určovania dávky sa 25 pacientom s ALK pozitívnym NSCLC, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby krizotinibom, podával Alunbrig v dávke 180 mg jedenkrát denne so

7-dňovou úvodnou dávkou 90 mg v režime jedenkrát denne. Z nich malo 19 pacientov potvrdenú objektívnu odpoveď vyhodnotenú skúšajúcim (76 %; 95 % IS: 55, 91) a KM odhadovaný medián trvania odpovede u 19 pacientov odpovedajúcich na liečbu bol 26,1 mesiacov (95 % IS: 7,9; 26,1). KM medián PFS bol 16,3 mesiacov (95 % IS: 9,2; NE) a 12-mesačná pravdepodobnosť celkového prežívania bola 84,0 % (95 % IS: 62,8; 93,7).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Alunbrigom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pľúcny karcinóm (malobunkový a nemalobunkový karcinóm) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V Štúdii 101 bol po podaní jednorazovej perorálnej dávky brigatinibu (30 – 240 mg) pacientom medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) 1 – 4 hodiny po podaní dávky. Po jednorazovej dávke v ustálenom stave bola systémová expozícia priamo úmerná dávke v rozsahu dávok 60 – 240 mg jedenkrát denne. Po opakovanom dávkovaní sa pozorovala mierna akumulácia (geometrický priemer akumulačného pomeru: 1,9 ku 2,4). Geometrický priemer hodnoty C_{max} brigatinibu v ustálenom stave pri dávkach 90 mg a 180 mg jedenkrát denne bol 552 a 1 452 ng/ml, v uvedenom poradí, a príslušná hodnota AUC_{0-t} bola 8 165 a 20 276 h·ng/ml, v uvedenom poradí. Brigatinib je substrátom transportných proteínov P-gp a BCRP.

U zdravých jedincov znížilo jedlo s vysokým obsahom tukov, v porovnaní so stavom nalačno cez noc, hodnotu C_{max} brigatinibu o 13 % so žiadnym účinkom na hodnotu AUC. Brigatinib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Brigatinib sa stredne (91 %) viazal na ľudské plazmatické proteíny a väzba nezávisela od koncentrácie. Pomer koncentrácie krvi ku plazme je 0,69. U pacientov, ktorým sa podal brigatinib 180 mg jedenkrát denne, bol geometrický priemer zjavného distribučného objemu (Vz/F) brigatinibu v ustálenom stave 307 l, čo naznačuje strednú distribúciu do tkanív.

Biotransformácia

In vitro štúdie preukázali, že brigatinib sa primárne metabolizuje CYP2C8 a CYP3A4 a v oveľa nižšej miere CYP3A5.

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 180 mg [^{14}C]brigatinibu zdravým jedincom boli N-demetylácia a cysteínová konjugácia dvomi hlavnými metabolickými cestami vylučovania. V moči a stolici spoločne sa vylúčilo 48 %, 27 %, a 9,1 % rádioaktívnej dávky ako nezmenený brigatinib, N-desmetyl-brigatinib (AP26123) a cysteínový konjugát brigatinibu, v uvedenom poradí. Nezmenený brigatinib bol hlavnou rádioaktívnou zložkou v obehu (92 %) spolu s primárnym metabolitom AP26123 (3,5 %), tiež pozorovaným *in vitro*. U pacientov v ustálenom stave bola plazmatická hodnota AUV AP26123 < 10 % expozície brigatinibu. V *in vitro* bunkových a kinázových analýzach metabolit AP26123 inhiboval ALK s približne 3-násobne nižšou silou v porovnaní s brigatinibom.

Eliminácia

U pacientov, ktorým sa podával brigatinib 180 mg jedenkrát denne, bol geometrický priemer zjavného perorálneho klírensu (CL/F) brigatinibu v ustálenom stave 8,9 l/h a medián polčas eliminácie z plazmy bol 24 h.

Primárnou cestou vylučovania brigatinibu je vylučovanie stolicou. U 6 zdravých mužov sa po podaní jednorazovej 180 mg perorálnej dávky [^{14}C]brigatinibu 65 % podanej dávky vylúčilo stolicou a 25 % podanej dávky sa vylúčilo močom. Nezmenený brigatinib predstavoval 41 % celkovej rádioaktivity v stolici a 86 % v moči, pričom zvyšok predstavovali metabolity.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti brigatinibu sa charakterizovali u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene (N = 9) a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha, N = 6), stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha, N = 6) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha, N = 6). Farmakokinetické vlastnosti brigatinibu boli podobné u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou (trieda B podľa Childa-Pugha) funkcie pečene. Neviazaná hodnota $AUC_{0\text{-}INF}$ bola o 37 % vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačných farmakokinetických analýz sú farmakokinetické vlastnosti brigatinibu podobné u pacientov s normálnou funkciou obličiek a u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 ml/min.). Vo farmakokinetickej štúdii bola neviazaná hodnota $AUC_{0\text{-}INF}$ o 94 % vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min., N = 6) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min., N = 8) (pozri časť 4.2).

Rasová príslušnosť a pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že rasová príslušnosť a pohlavie nemajú žiadny vplyv na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu.

Vek, telesná hmotnosť a koncentrácie albumínu

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že telesná hmotnosť, vek a koncentrácia albumínu nemali žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti brigatinibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti s brigatinibom sa identifikoval potenciál pľúcnych účinkov (zmeny frekvencie dýchania, 1 – 2-násobok ľudskej hodnoty C_{max}), kardiovaskulárnych účinkov (zmena frekvencie srdcového rytmu a krvného tlaku, 0,5-násobok ľudskej hodnoty C_{max}) a účinkov na obličky (znížená funkcia obličiek, 1 – 2,5-násobok ľudskej hodnoty C_{max}), avšak tieto štúdie nenaznačovali žiadny potenciál predĺženia intervalu QT ani účinkov na nervovú funkciu.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým expozíciám a s možným významom pre klinické použitie, boli nasledujúce: gastrointestinálny systém, kostná dreň, oči, semenníky, pečeň, obličky, kosti a srdce. Tieto účinky boli vo všeobecnosti reverzibilné počas obdobia zotavovania bez podávania lieku, s dôležitou výnimkou účinkov na oči a semenníky, pri ktorých nedošlo k ich vymiznutiu.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa u opíc pri hodnotách ≥ 0,2 krát ľudských hodnôt AUC zaznamenali pľúcne zmeny (penové alveolárne makrofágy), avšak tie boli minimálne a podobné zmenám hláseným ako základné nálezy u neliečených opíc a u týchto opíc sa nepozoroval žiadny klinický dôkaz respiračnej tiesne.

S brigatinibom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Brigatinib nebol mutagénny v *in vitro* bakteriálnom teste reverznej mutácie (Ames) ani v teste chromozómových aberácií v bunkách cicavcov, avšak mierne zvýšil počet mikrojadier v teste mikrojadier kostnej drene potkanov. Mechanizmom indukcie mikrojadier bola abnormálna segregácia chromozómov (aneugenicita) a nie klastogénny účinok na chromozómy. Tento účinok sa pozoroval pri približne päťnásobku expozície u ľudí pri dávke 180 mg jedenkrát denne.

Brigatinib môže mať negatívne účinky na mužskú fertilitu. V zvieracích štúdiách po opakovanom podávaní sa pozorovala toxicita voči semenníkom. U potkanov nálezy zahŕňali nižšiu hmotnosť semenníkov, semenných vezikúl a prostaty a testikulárnu tubulárnu degeneráciu. Tieto účinky neboli počas obdobia zotavovania reverzibilné. U opíc nálezy zahŕňali zníženú veľkosť semenníkov spolu s mikroskopickým dôkazom hypospermatogenézy. Tieto účinky boli počas obdobia zotavovavnia reverzibilné.Vo všeobecnosti sa tieto účinky na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc vyskytovali pri expozíciách ≥ 0,2-násobku hodnoty AUC pozorovanej u pacientov pri dávke 180 mg jedenkrát denne. Vo všeobecných toxikologických štúdiách u potkanov a opíc sa nepozorovali žiadne zjavné nežiaduce účinky na samičie reprodukčné orgány.

V embryofetálnej vývojovej štúdii, v ktorej sa gravidným potkanom počas organogenézy podávali denné dávky brigatinibu, sa pozorovali kostrové abnormality závisiace od dávky už pri takých nízkych dávkach, ako je 0,7-násobok ľudskej expozície AUC pri dávke 180 mg jedenkrát denne. Nálezy zahŕňali úmrtnosť embryí, znížený rast plodu a kostrové zmeny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
laktóza, monohydrát
mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny
stearát horečnatý

Obal tablety
mastenec
makrogol
polyvinylalkohol
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce buď 60 alebo 120 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej buď 28, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce buď 7 alebo 30 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej buď 7 alebo 28 filmom obalených tabliet.

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

Fľaše s okrúhlym širokým otvorom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdielnym polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom s fóliovou indukčnou tesniacou vložkou obsahujúce 30 filmom obalených tabliet spolu s jednou HDPE nádobkou obsahujúcou molekulárne sitkové vysúšadlo.

Priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papierom laminovanou fóliou v škatuli obsahujúcej 28 filmom obalených tabliet.

Balenie na začatie liečby Alunbrig 90 mg a 180 mg filmom obalené tablety

Každé balenie obsahuje 2 vnútorné škatule vo vonkajšej škatuli:

- Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
  1 priesvitný, termoformovateľný, polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister s tepelne uzatvárateľnou, papier- laminovanou fóliou, uzatvorený v škatuli obsahujúcej 7 filmom obalených tabliet.
- Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
  3 priesvitné, termoformovateľné, polychlorotrifluoroetylénové (PCTFE) blistre s tepelne uzatvárateľnou, papier- laminovanou fóliou, uzatvorené v škatuli obsahujúcej 21 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacientov treba poučiť, aby nádobku s vysúšadlom nechali vo fľaši a aby vysúšadlo neprehĺtali.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/001	60 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/002	120 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/011	28 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/003	56 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/004	112 tabliet v škatuli

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/005	7 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/006	30 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/007	7 tabliet v škatuli
EU/1/18/1264/008	28 tabliet v škatuli

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1264/009	30 tabliet vo fľaši
EU/1/18/1264/010	28 tabliet v škatuli

Alunbrig balenie na začatie liečby

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabliet v škatuli

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Alunbrig na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s príslušným národným orgánom na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Alunbrig uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovníci, u ktorých sa predpokladá, že predpisujú a užívajú Alunbrig, mali prístup k edukačnému balíku:

- **Karta pacienta**

Karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové informácie**:**

- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta kedykoľvek, aj v naliehavých prípadoch, že pacient užíva Alunbrig
- Liečba Alunbrigom môže zvýšiť riziko predčasných pľúcnych udalostí (vrátane intersticiálnej pľúcnej choroby a pneumonitídy)
- Prejavy alebo príznaky bezpečnostných problémov a kedy je potrebné vyhľadať lekára
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho Alunbrig

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalené tablety
120 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Neprehĺtajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa:
PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety
56 filmom obalené tablety
112 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logo Takeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
7 filmom obalené tablety
30 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Neprehĺtajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa
PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
7 filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logoTakeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 90 mg filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
Jedna 180 mg filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
Balenie na začatie liečby
Každé balenie obsahuje 2 škatule vo vonkajšej škatuli.
7 filmom obalených tabliet Alunbrig 90 mg
21 filmom obalených tabliet Alunbrig 180 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

Alunbrig 90 mg jedenkrát denne počas prvých 7 dní a potom 180 mg jedenkrát denne.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY - 7 TABLIET, 90 MG – 7 - DŇOVÁ LIEČBA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
Balenie na začatie liečby.
Každé balenie obsahuje 7 filmom obalených tabliet Alunbrigu 90 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

1. až 7. deň

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 90 MG

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logoTakeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA NA BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY - 21 TABLIET, 180 MG
21 - DŇOVÁ LIEČBA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
Balenie na začatie liečby.
Každé balenie obsahuje 21 filmom obalených tabliet Alunbrigu 180 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Užívajte len jednu tabletu denne.

8. až 28. deň

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY – 180 MG

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logo Takeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA A OZNAČENIE FLIAŠ

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vonkajšia škatuľa:
Neprehĺtajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1264/009 30 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľa:
Alunbrig 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Vonkajšia škatuľa
PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
28 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1264/010 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Alunbrig 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logo Takeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Alunbrig 30 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
brigatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Alunbrig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alunbrig
3. Ako užívať Alunbrig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Alunbrig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Alunbrig a na čo sa používa

Alunbrig obsahuje liečivo brigatinib, liečivo na rakovinové ochorenie, nazývané inhibítor kinázy. Alunbrig sa používa na liečbu dospelých v pokročilom štádiu **rakoviny pľúc** nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc. Podáva sa pacientom, ktorých rakovina pľúc je spôsobená abnormalitou na rakovinovom géne nazývanom kináza anaplastického lymfómu (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK).

Ako Alunbrig účinkuje

Abnormálny gén produkuje proteín známy ako kináza, ktorý stimuluje rast rakovinových buniek. Alunbrig blokuje účinok tohto proteínu a tým spomaľuje rast a rozširovanie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Alunbrig

Neužívajte Alunbrig

- ak ste **alergický** na brigatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Alunbrig alebo počas liečby, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- **problémy s pľúcami alebo dýchaním**
  Problémy s pľúcami, niekedy závažné, sa vyskytujú častejšie počas prvých 7 dní liečby. Príznaky môžu byť podobné príznakom rakoviny pľúc. Povedzte svojmu lekárovi

o akýchkoľvek nových alebo zhoršujúcich sa príznakoch, vrátane nepohodlia pri dýchaní, dýchavičnosti, bolesti hrudníka, kašľa a horúčky.

- **vysoký krvný tlak**
- **pomalý srdcový tep (bradykardia).**
- **poruchy videnia:**
  Povedzte svojmu lekárovi o akýchkoľvek poruchách videnia, ktoré sa vyskytnú počas liečby, ako sú videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie alebo ak sú vaše oči citlivé na svetlo.
- **problémy so svalmi**
  Akúkoľvek neočakávanú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov hláste svojmu lekárovi.
- **problémy s pankreasom**
  Ak sa u vás vyskytne bolesť hornej časti brucha vrátane bolesti brucha, ktorá sa zhoršuje pri jedení a ktorá môže vyžarovať do chrbta, pokles telesnej hmotnosti alebo nevoľnosť, povedzte to svojmu lekárovi.
- **problémy s pečeňou**
  Ak sa u vás vyskytne bolesť na pravej strane v oblasti brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok alebo tmavý moč, povedzte to svojmu lekárovi.
- **vysoké hladiny cukru v krvi**
- **citlivosť na slnečné svetlo**
  Počas liečby a aspoň 5 dní po poslednej dávke obmedzte čas strávený na slnku. Ak ste na slnku, noste klobúk, ochranné oblečenie a používajte opaľovací krém s vysokým ochranným faktoromproti ultrafialovému A (UVA)/ultrafialovému B (UVB) žiareniu a balzam na pery s ochranným faktorom (SPF) 30 alebo vyšším. To vám pomôže chrániť sa pred možným spálením slnkom.

Ak máte problémy s obličkami alebo ak ste na dialýze, povedzte to svojmu lekárovi. Príznaky problémov s obličkami môžu zahŕňať nevoľnosť, zmenu objemu alebo frekvencie močenia, abnormálne výsledky krvných testov (pozri časť 4).

Môže byť potrebné, aby vám lekár upravil liečbu alebo dočasne prerušil alebo natrvalo ukončil liečbu Alunbrigom. Pozri tiež začiatok časti 4.

Deti a dospievajúci

Alunbrig sa neskúmal u detí ani u dospievajúcich. Liečba Alunbrigom sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Alunbrig

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť alebo môžu byť ovplyvnené Alunbrigom:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** lieky na liečbu plesňových infekcií,
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** lieky na liečbu HIV infekcie,
- **klaritromycín, telitromycín, troleandomycín:** lieky na liečbu bakteriálnych infekcií,
- **nefazodón:** liek na liečbu depresie,
- **ľubovník bodkovaný:** rastlinný prípravok na liečbu depresie,
- **karbamazepín:** liek na liečbu epilepsie, epizód eufórie/depresie a určitých stavov bolesti,
- **fenobarbital, fenytoín:** lieky na liečbu epilepsie,
- **rifabutín, rifampicín:** lieky na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií,
- **digoxín:** liek na liečbu problémov so srdcom,
- **dabigatran:** liek proti zrážaniu krvi,
- **kolchicín:** liek na liečbu záchvatov dny,
- **pravastatín, rosuvastatín:** lieky na zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu,
- **metotrexát:** liek na liečbu závažného zápalu kĺbov, rakoviny a kožnej choroby zvanej psoriáza,
- **sulfasalazín:** liek na liečbu závažného zápalu čreva a závažného reumatického zápalu kĺbov,

- **efavirenz, etravirín:** lieky na liečbu infekcie HIV,
- **modafinil:** liek na liečbu narkolepsie,
- **bosentan:** liek na liečbu pľúcnej hypertenzie,
- **nafcilín:** liek na liečbu bakteriálnych infekcií,
- **alfentanil, fentanyl:** lieky na liečbu bolesti,
- **kvinidín:** liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu,
- **cyklosporín, sirolimus, takrolimus:** lieky, ktoré potláčajú imunitný systém.

Alunbrig a jedlo a nápoje

Počas liečby sa vyhnite všetkým produktom obsahujúcim grapefruit, pretože môžu zmeniť množstvo brigatinibu v tele.

Tehotenstvo

Alunbrig sa **neodporúča** užívať počas tehotenstva, ak prínos neprevažuje riziko pre dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom o rizikách užívania Alunbrigu počas tehotenstva.

Ženy v plodnom veku, ktoré sú liečené Alunbrigom, majú zabrániť otehotneniu. Počas liečby a aspoň 4 mesiace po ukončení liečby Alunbrigom je potrebné používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu. Poraďte sa so svojim lekárom ohľadne pre vás vhodných metód antikoncepcie.

Dojčenie

Počas liečby Alunbrigom **nedojčite.** Nie je známe, či sa brigatinib vylučuje do materského mlieka a či môže ohroziť dieťa.

Plodnosť

Muži liečení Alunbrigom nemajú splodiť dieťa a majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Alunbrig môže spôsobiť poruchy videnia, závrat alebo únavu. Ak sa u vás vyskytnú takéto prejavy, neveďte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje.

Alunbrig obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Alunbrig obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Alunbrig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je

Jedna 90 mg tableta jedenkrát denne počas prvých 7 dní liečby, následne jedna 180 mg tableta jedenkrát denne. Nemeňte dávku bez toho, aby ste sa predtým neporadili so svojim lekárom. Váš lekár môže upraviť vašu dávku podľa vašich potrieb a na dosiahnutie novej odporúčanej dávky môže byť potrebné užívanie 30 mg tabliet.

Balenie na začatie liečby.

Na začiatku vašej liečby Alunbrigom vám váš lekár môže predpísať balenie na začatie liečby. Ako pomoc pri začatí liečby každé balenie na začatie liečby obsahuje vonkajšie balenie s dvoma vnútornými baleniami obsahujúcimi

- 7 filmom obalených tabliet Alunbrig 90 mg,
- 21 filmom obalených tabliet Alunbrig 180 mg.

Požadovaná dávka je vytlačená na balení na začatie liečby.

Spôsob používania

- Alunbrig užívajte jedenkrát denne v rovnaký čas.
- Tablety prehltnite celé, s pohárom vody. Tablety nedrvte ani nerozpúšťajte.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Ak po užití Alunbrigu vraciate, neužívajte ďalšie tablety až do vašej ďalšej plánovanej dávky.

Neprehĺtajte nádobku obsahujúcu vysúšadlo, ktorá sa nachádza vo fľaši.

Ak užijete viac Alunbrigu, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako sa odporúča, ihneď to oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Alunbrig

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Alunbrig

Neprestávajte užívať Alunbrig bez toho, aby ste sa predtým neporadili s vašim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- **vysoký krvný tlak**
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú bolesti hlavy, závrat, rozmazané videnie, bolesti hrudníka alebo dýchavičnosť.
- **problémy so zrakom**
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akákoľvek bporuchy videnia, ako sú videnie zábleskov svetla, rozmazané videnie alebo ak sú vaše oči citlivé na svetlo.
  Váš lekár môže ukončiť liečbu Alunbrig a odporučiť vás k očnému lekárovi.

- **zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy v krvných testoch** - môže byť prejavom poškodenia svalov, ako je napríklad srdcový sval. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne akákoľvek nevysvetlená bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov.
- **zvýšené hladiny amylázy alebo lipázy v krvných testoch** - môžu byť prejavom zápalu pankreasu.
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť hornej časti brucha, vrátane bolesti brucha zhoršujúcej sa pri jedení a bolesti, ktorá sa môže rozširovať do chrbta, strata telesnej hmotnosti alebo nevoľnosť.
- **zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy) v krvných testoch** - môžu byť prejavom poškodenia pečeňových buniek. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť pravej časti vášho brucha, zožltnutie kože alebo očných bielkov alebo tmavý moč.
- **zvýšená hladina cukru v krvi**
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite veľmi smädný, musíte močiť častejšie ako zvyčajne, ak sa cítite veľmi hladný, pociťujete žalúdkovú nevoľnosť, únavu alebo slabosť alebo zmätenosť.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- **zápal pľúc**
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa problémy s dýchaním vrátane bolesti hrudníka, kašľa a horúčky, a to hlavne počas prvého týždňa užívania Alunbrigu, pretože to môžu byť prejavy závažných problémov s pľúcami.
- **pomalý srdcový tep**
  Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť alebo pocit nepohodlia v hrudníku, zmeny srdcového tepu, závrat, točenie hlavy alebo omdlievanie.
- **citlivosť na slnečné svetlo**
  Ak sa u vás vyvinie kožná reakcia, povedzte to svojmu lekárovi.
  Pozri tiež časť 2 „Upozornenia a opatrenia“.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- zápal pankreasu, ktorý môže spôsobiť ťažkú a pretrvávajúcu bolesť brucha, spojenú s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich (pankreatitída)

Ďalšie možné vedľajšie účinky
Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektoré s nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- zápal pľúc (pneumónia),
- príznaky podobné nachladnutiu (infekcie horných dýchacích ciest),
- znížený počet červených krviniek (anémia), v krvných testoch,
- znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofily a lymfocytyv krvných testoch,
- predĺžený čas zrážania krvi, ktorý sa prejavil pri testovaní aktivovaného parciálneho tromboplastínového času,
- krvné testy môžu preukázať zvýšené krvné hladiny:
  - inzulínu,
  - vápnika,
- krvné testy môžu preukázať znížené krvné hladiny:
  - fosforu,
  - horčíka,
  - sodíka,
  - draslíka,
- znížená chuť do jedla,
- bolesť hlavy,
- príznaky ako stŕpnutie, brnenie, pocit pichania, slabosť alebo bolesť rúk alebo chodidiel (periférna neuropatia),

- závrat,
- kašeľ,
- dýchavičnosť,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- zvracanie,
- bolesť brucha (žalúdka),
- zápcha,
- zápal úst a pier (stomatitída),
- zvýšená hladina enzýmu nazývaného alkalická fosfatáza v krvných testoch - môže byť prejavom nesprávnej činnosti alebo poškodenia orgánov,
- vyrážka,
- svrbenie kože,
- bolesť kĺbov alebo svalov (vrátane svalových kŕčov),
- zvýšená hladina kreatinínu v krvných testoch - môže byť prejavom zníženej funkcie obličiek,
- únava,
- opuchy tkaniva spôsobené nadbytočnou tekutinou,
- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- nízky počet krvných doštičiek pri krvných testoch, ktorý môže zvýšiť riziko krvácania a vzniku podliatín,
- problémy so spaním (nespavosť),
- poruchy pamäti,
- zmeny pocitu chuti,
- neobvyklá elektrická aktivita srdca (predĺžený interval QT na elektrokardiograme),
- rýchly srdcový tep (tachykardia),
- palpitácie,
- sucho v ústach,
- tráviace ťažkosti,
- plynatosť,
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvných testoch - môže byť prejavom zvýšeného odbúravania tkaniva,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvných testoch,
- suchá koža,
- bolesti svalov a kostí hrudníka,
- bolesť rúk a nôh,
- stuhnutosť svalov a kĺbov,
- bolesť a pocit nepohodlia v hrudníku,
- bolesť,
- zvýšená hladina cholesterolu v krvných testoch,
- pokles telesnej hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Alunbrig

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše alebo blistra a na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Alunbrig obsahuje

- Liečivo je brigatinib.
  Jedna 30 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.
  Jedna 90 mg filmom obalená tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
  Jedna 180 mg filmom obalená tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.

- Ďalšie zložky sú laktóza, monohydrát; mikrokryštalická celulóza, karboxymetylškrob A, sodná soľ; oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny; stearát horečnatý; mastenec; makrogol, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (pozri tiež časť 2 „Alunbrig obsahuje laktózu“ a „Alunbrig obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Alunbrig a obsah balenia

Alunbrig filmom obalené tablety sú biele až šedobiele, oválne (90 mg a 180 mg) alebo okrúhle (30 mg). Tablety sú na vrchnej a spodnej strane vypuklé.

Alunbrig 30 mg:
- Jedna 30 mg tableta obsahuje 30 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety majú priemer približne 7 mm s označením „U3“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 90 mg:
- Jedna 90 mg tableta obsahuje 90 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety sú približne 15 mm dlhé s označením „U7“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig 180 mg:
- Jedna 180 mg tableta obsahuje 180 mg brigatinibu.
- Filmom obalené tablety sú približne 19 mm dlhé s označením „U13“ na jednej strane a na druhej strane bez označenia.

Alunbrig je dostupný vo fóliových pásových baleniach (blistroch) zabalených v škatuli s:
- Alunbrig 30 mg: 28, 56 alebo 112 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 90 mg: 7 alebo 28 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 180 mg: 28 filmom obalenými tabletami

Alunbrig je dostupný v plastových fľašiach s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom. Každá fľaša obsahuje nádobkou s vysúšadlom a je zabalená v škatuli s:
- Alunbrig 30 mg: 60 alebo 120 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 90 mg: 7 alebo 30 filmom obalenými tabletami
- Alunbrig 180 mg: 30 filmom obalenými tabletami

Nádobku s vysúšadlom uchovávajte vo fľaši

Alunbrig je dostupný ako balenie na začatie liečby. Každé balenie obsahuje vonkajšiu škatuľu s dvoma vnútornými škatuľami obsahujúcimi:

- Alunbrig 90 mg filmom obalené tablety
  1 umelohmotný fóliový pásik (blister) obsahujúci 7 filmom obalených tabliet
- Alunbrig 180 mg filmom obalené tablety
  3 umelohmotné fóliové pásiky (blistre) obsahujúce 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.