

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter
Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukken tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukken tablet indeholder 168 mg lactosemonohydrat.

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukken tablet indeholder 336 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid til offwhite filmovertrukken tablet med en diameter på ca. 7 mm, med "U3" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid til offwhite filmovertrukken tablet med en længde på ca. 15 mm, med "U7" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid til offwhite filmovertrukken tablet med en længde på ca. 19 mm, med "U13" præget på den ene side og intet på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alunbrig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden anaplastisk lymfom-kinase(ALK)-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som tidligere har fået behandling med crizotinib.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Alunbrig skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i brug af lægemidler til behandling af cancer.

Status for ALK-positiv NSCLC skal være kendt, inden indledning af behandling med Alunbrig. Der kræves en valideret ALK-analysemetode som grundlag for udvælgelse af ALK-positive NSCLC-patienter (se pkt. 5.1). Vurderingen af ALK-positiv NSCLC skal udføres af laboratorier med dokumenterede kompetencer i brugen af den specifikke teknologi, der bliver anvendt.

Dosering

Den anbefalede startdosis af Alunbrig er 90 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 180 mg en gang daglig.

Hvis behandling med Alunbrig afbrydes i 14 dage eller længere tid, af andre årsager end bivirkninger, genoptages behandlingen med 90 mg en gang daglig i 7 dage, inden den øges til den tidligere tolererede dosis.

Hvis en dosis springes over, eller hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis, må der ikke administreres en ny dosis. Den næste dosis skal tages på det næste planlagte tidspunkt.

Behandling bør videreføres, så længe der er kliniske fordele.

Dosisjustering

Det kan være nødvendigt at afbryde og/eller reducere dosis på baggrund af sikkerhed og tolerabilitet hos den enkelte patient.

Dosisreduktioner for Alunbrig er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede reduktionstrin for dosering af Alunbrig

Anbefalet dosis	Dosisreduktionstrin		
	Første trin	Andet trin	Tredje trin
90 mg en gang daglig (de første 7 dage)	reducer til 60 mg en gang daglig	seponer behandlingen	ikke relevant
180 mg en gang daglig	reducer til 120 mg en gang daglig	reducer til 90 mg en gang daglig	reducer til 60 mg en gang daglig

Behandlingen med Alunbrig skal seponeres, hvis en patient ikke tolererer en dosis på 60 mg en gang daglig.

Anbefalet dosisreduktion for Alunbrig ved forekomst af bivirkninger er anført i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalet dosisændringer for Alunbrig ved forekomst af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis hændelsen forekommer inden for de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med samme dosis uden at eskalere til 180 mg daglig. • Hvis ILD/pneumonitis forekommer efter de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med samme dosis. • Hvis ILD/pneumonitis opstår igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis ILD/pneumonitis forekommer inden for de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med det nærmeste lavere dosistrin, som beskrevet i tabel 1 uden at eskalere til 180 mg daglig. • Hvis ILD/pneumonitis forekommer efter de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået. Behandling med Alunbrig skal genoptages med det nærmeste lavere dosistrin, som beskrevet i tabel 1. • Hvis ILD/pneumonitis forekommer igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig seponeres.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Hypertension	Grad 3-hypertension (SYS \geq 160 mmHg eller DIA \geq 100 mmHg, medicinsk behandling indiceret, mere end ét antihypertensivum eller mere intensiv behandling end tidligere indiceret anvendt)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil bedring af hypertension til Grad \leq 1 (SYS < 140 mmHg og DIA < 90 mmHg) og derefter genoptages behandling med samme dosis. • Hvis Grad 3-hypertension forekommer igen, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring af hypertension til Grad \leq 1 og derefter enten genoptages behandling med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller behandlingen seponeres.
	Grad 4-hypertension (livstruende konsekvenser, akut behandling indiceret)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes, indtil bedring af hypertension til Grad \leq 1 (SYS < 140 mmHg og DIA < 90 mmHg) og derefter enten genoptages med nærmeste lavere dosisniveau iht. tabel 1 eller behandlingen seponeres. • Hvis Grad 4 hypertension forekommer igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
Bradykardi (HF under 60 bpm)	Symptomatisk bradykardi	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd behandling med Alunbrig indtil opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hvilepuls på 60 bpm eller derover. • Hvis et samtidigt anvendt lægemiddel, der vides at forårsage bradykardi, er identificeret og seponeret. Eller hvis dosis af dette lægemiddel er justeret, skal behandling med Alunbrig genoptages med samme dosis efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller en hvilepuls på 60 bpm eller derover. • Hvis der ikke er identificeret et samtidigt anvendt lægemiddel, der vides at forårsage bradykardi, eller hvis bidragende samtidigt anvendt medicin ikke seponeres, eller dosis af disse ikke justeres, skal behandling med Alunbrig genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hvilepuls på 60 bpm eller derover.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
	Bradykardi med livstruende konsekvenser, akut behandling indiceret	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis et bidragende samtidigt anvendt lægemiddel identificeres og seponeres, eller hvis dosis af dette lægemiddel justeres, skal behandling med Alunbrig genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller en hvilepuls på 60 bpm eller derover. Hyppig overvågning som klinisk indiceret. • Behandling med Alunbrig skal seponeres, hvis der ikke er identificeret andre bidragende samtidigt anvendte lægemidler. • Behandling med Alunbrig skal seponeres i tilfælde af recidiv.
Forhøjet CK	Grad 3-forhøjet CK ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosis. • I tilfælde af recidiv af grad 3-forhøjet CK skal behandling med Alunbrig afbrydes indtil bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med nærmeste lavere dosisniveau iht. tabel 1.
	Grad 4-forhøjet CK ($> 10,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring af hypertension til Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
Forhøjet lipase eller amylase	Grad 3-forhøjet lipase eller amylase ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosis. • I tilfælde af recidiv af Grad 3-forhøjet lipase eller amylase skal behandling med Alunbrig afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
	Grad 4-forhøjet lipase eller amylase ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) og derefter skal den genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Hepatotoksicitet	Grad ≥ 3 -forhøjet ($> 5,0 \times \text{ULN}$) enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> eller mindre end eller lig $3 \times \text{ULN}$ og derefter genoptages dosering med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
	Grad ≥ 2 -forhøjet ($> 3 \times \text{ULN}$) ALAT eller ASAT med samtidig forhøjet total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ ved fravær af cholestase eller hæmolyse	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal seponeres.
Hyperglykæmi	Ved Grad 3 (over 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) eller højere	<ul style="list-style-type: none"> Ved utilstrækkelig glykæmisk kontrol med optimal medicinsk behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil der er opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Efter bedring kan behandling med Alunbrig enten genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.
	Grad 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
Andre bivirkninger	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal seponeres.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosisniveau. Hvis Grad 3 genopstår, skal behandling med Alunbrig indstilles indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter kan den enten genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1. Hvis der opstår en Grad 4-hændelse igen, skal behandling med Alunbrig enten afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.

bpm = slag pr. minut, CK = kreatinkinase, DIA = diastolisk blodtryk, HF = hjertefrekvens, SYS = systolisk blodtryk, ULN = øvre grænse for normal

*Klassificeret iht. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

Særlige populationer

Ældre patienter

De begrænsede data vedrørende sikkerhed og virkning af Alunbrig hos patienter i alderen 65 år og ældre tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 4.8). Der foreligger ingen data om patienter over 85 år.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Alunbrig for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B). Der anbefales en reduceret startdosis på 60 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 120 mg en gang daglig for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering af Alunbrig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) \geq 30 ml/min.). Der anbefales en reduceret startdosis på 60 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 90 mg en gang daglig for patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR $<$ 30 ml/min.) (se pkt. 5.2).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje, især i den første uge, for nye eller forværrede åndedrætssymptomer (for eksempel dyspnø, hoste osv.), da de kan være tegn på ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Alunbrigs sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Alunbrig er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele sammen med et glas vand. Alunbrig kan tages sammen med eller uden mad.

Grapefrugt eller grapefrugtjuice kan øge plasmakoncentrationerne af brigatinib og skal undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pulmonale bivirkninger

Der kan forekomme svære, livstruende og letale pulmonale bivirkninger hos patienter i behandling med Alunbrig, herunder symptomer overensstemmende med ILD/pneumonitis (se pkt. 4.8).

De fleste pulmonale bivirkninger blev observeret inden for de første 7 dages behandling. Pulmonale bivirkninger af Grad 1-2 forsvandt med afbrydelse af behandling eller en dosisjustering. Høj alder og kortere intervaller (under 7 dage) mellem den sidst indtagede dosis crizotinib og første indtagede dosis Alunbrig blev uafhængigt af hinanden forbundet med en øget forekomst af disse pulmonale bivirkninger. Disse faktorer skal tages med i betragtning ved indledning af behandling med Alunbrig. Patienter med tidligere ILD eller lægemiddelinduceret pneumonitis i anamnesen blev udelukket fra det pivotale kliniske forsøg.

Nogle patienter fik pneumonitis senere i behandlingsforløb med Alunbrig.

Især i den første behandlingsuge, skal patienter overvåges nøje for nye eller forværrede åndedrætssymptomer (for eksempel dyspnø, hoste osv.). Tegn på pneumonitis skal straks udredes hos enhver patient med symptomer på forværret åndedræt. Ved mistanke om pneumonitis skal behandling

med Alunbrig tilbageholdes og patienten skal evalueres for andre årsager til symptomer (for eksempel lungeemboli, tumorprogression og infektøs pneumoni). Dosis skal tilsvarende tilpasses (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der er set hypertension hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8).

Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Hypertension skal behandles i henhold til rekommandationer og retningslinjer for kontrol af blodtryk. Hjerterefrekvensen skal overvåges hyppigere hos patienter, der samtidigt behandles med lægemidler, som vides at forårsage bradykardi, hvis brugen af disse lægemidler ikke kan undgås.

Ved svær hypertension (\geq Grad 3) skal behandling med Alunbrig indstilles indtil opnået bedring til Grad 1 eller til *baseline*. Dosis skal tilpasses tilsvarende (se pkt. 4.2).

Bradykardi

Der er set forekomst af bradykardi hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved administration af Alunbrig i kombination med andre stoffer, der vides at forårsage bradykardi. Hjerterefrekvens og blodtryk skal overvåges og måles regelmæssigt.

Hvis der opstår symptomatisk bradykardi, skal behandling med Alunbrig afbrydes, og samtidig brug af lægemidler, der vides at forårsage bradykardi, skal reevalueres. Efter bedring skal dosis ændres tilsvarende (se pkt. 4.2). I tilfælde af livstruende bradykardi, hvor der ikke identificeres andre bidragende samtidigt indtagede lægemidler, skal behandling med Alunbrig seponeres (se pkt. 4.2).

Synsforstyrrelser

Der er set synsforstyrrelser som bivirkning hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Patienter skal instrueres i at indberette alle synsrelaterede symptomer. Ved nye eller forværrede svære synsrelaterede symptomer skal det overvejes at foretage en oftalmologisk evaluering og reduktion af dosis skal overvejes (se pkt. 4.2).

Forhøjet kreatinkinase (CK)

Der er forekommet forhøjede CK-værdier hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Patienter skal instrueres i at indberette alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse. CK-værdier skal vurderes regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Med baggrund i sværhedsgraden af en forhøjet CK-værdi, skal behandling med Alunbrig tilbageholdes og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Forhøjede pancreaszymer

Der er forekommet forhøjede amylase- og lipaseværdier hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Niveauerne af lipase og amylase skal overvåges regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Alt efter sværhedsgraden af afvigende laboratorieværdier skal behandling med Alunbrig afbrydes og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Der er forekommet forhøjede leverenzymmer (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) og bilirubin hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Leverfunktion, herunder ASAT, ALAT og total bilirubin, skal vurderes inden indledning af behandling med Alunbrig og derefter hver 2. uge under de første 3 måneders behandling. Derefter skal testning gennemføres regelmæssigt. Alt efter sværhedsgraden af afvigende resultater af laboratorieprøver skal behandlingen indstilles og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Forhøjet serumglukoseværdier er set hos patienter i behandling med Alunbrig. Inden indledning af behandling med Alunbrig skal serumglukose under faste evalueres og derefter overvåges regelmæssigt. Antihyperglykæmisk behandling skal opstartes eller optimeres efter behov. I tilfælde af utilstrækkelig glykæmisk kontrol med optimal medicinsk behandling, skal behandling med Alunbrig indstilles indtil der er opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Efter bedring kan det overvejes at reducere dosis som beskrevet i tabel 1 eller at seponere behandling med Alunbrig permanent.

Lægemedelinteraktioner

Samtidig brug af Alunbrig og kraftige CYP3A-hæmmere skal undgås. Hvis samtidig brug af kraftige CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal dosis af Alunbrig reduceres fra 180 mg til 90 mg eller fra 90 mg til 60 mg. Efter seponering af en kraftig CYP3A-hæmmer skal behandling med Alunbrig genoptages med den dosis, der blev tolereret inden indledning af behandling med den kraftige CYP3A-hæmmer.

Samtidig brug af Alunbrig og kraftige og moderate CYP3A-induktorer bør undgås (se pkt. 4.5).

Fertilitet

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at bruge effektiv ikke-hormonel kontraktion under behandlingen med Alunbrig og i mindst 4 måneder efter den sidst indtagne dosis. Mænd med kvindelig partner i fødedygtig alder, skal rådes til at bruge effektiv kontraktion under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidst indtagne dosis Alunbrig (se pkt. 4.6).

Lactose

Alunbrig indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationerne af brigatinib

CYP3A-hæmmere

In vitro-forsøg har påvist, at brigatinib er et substrat af CYP3A4/5. Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser på 200 mg itraconazol, en stærk CYP3A-hæmmer to gange daglig sammen med en enkelt dosis på 90 mg brigatinib, en forøgelse af brigatinib C_{max} med 21 %, AUC_{0-INF} med 101 % (fordobling) og AUC_{0-120} med 82 % (< fordobling) i forhold til en dosis på 90 mg brigatinib administreret alene. Samtidigt indtag af kraftige CYP3A-hæmmere og Alunbrig, herunder men ikke begrænset til visse antivirale lægemidler (f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), makrolide antibiotika (f.eks. clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), antimykotika (f.eks. ketoconazol, voriconazol), mibefradil og nefazodon, skal undgås. Hvis samtidig brug af kraftige CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal dosis af Alunbrig reduceres med ca. 50 % (dvs. fra 180 mg til 90 mg eller fra 90 mg til 60 mg). Efter afbrydelse af behandling med en kraftig CYP3A-hæmmer skal behandling med Alunbrig igangsættes med den dosis, der blev tolereret inden indledning af behandling med den kraftige CYP3A-hæmmer.

Moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øge AUC for brigatinib med ca. 40 % baseret på simuleringer fra en fysiologisk baseret farmakokinetisk model. Der kræves ingen dosisjustering for Alunbrig i kombination med moderate CYP3A-hæmmere. Patienter skal overvåges tæt ved samtidig administration af Alunbrig og moderate CYP3A-hæmmere.

Grapefrugt eller grapefrugtjuice kan også øge plasmakoncentrationen for brigatinib og bør undgås (se pkt. 4.2).

CYP2C8-hæmmere

In vitro-forsøg har påvist, at brigatinib er et substrat af CYP2C8. Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser på 600 mg gemfibrozil, en kraftig CYP2C8-hæmmer to gange daglig med en enkelt dosis på 90 mg brigatinib en reduktion af brigatinib C_{max} med 41 %, AUC_{0-INF} med 12 % og AUC_{0-120} med 15 % i forhold til en dosis på 90 mg brigatinib administreret alene. Virkningen af gemfibrozil på farmakokinetikken for brigatinib er ikke klinisk betydningsfuld, og den underliggende mekanisme for reduceret eksponering for brigatinib er ukendt. Der kræves ingen dosisjustering ved samtidig administration med kraftige CYP2C8-hæmmere.

P-gp- og BCRP-hæmmere

Brigatinib er et substrat af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) *in vitro*. Under forudsætning af, at brigatinib udviser høj opløselighed og høj permeabilitet, forventes hæmning af P-gp og BCRP ikke at medføre klinisk relevante ændringer i den systemiske eksponering af brigatinib. Der kræves ingen dosisjustering for Alunbrig ved samtidig administration af P-gp- og BCRP-hæmmere.

Stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationerne af brigatinib

CYP3A-induktorer

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser 600 mg rifampicin, en kraftig CYP3A- induktor, en gang daglig med en enkelt dosis på 180 mg brigatinib, en reduktion af brigatinib C_{max} med 60 %, AUC_{0-INF} med 80 % (femdobling) og AUC_{0-120} med 80 % (femdobling) i forhold til en dosis på 180 mg brigatinib administreret alene. Samtidigt brug af kraftige CYP3A-induktorer sammen med Alunbrig, herunder men ikke begrænset til rifampicin, carbamazepin, phenytoin, rifabutin, phenobarbital og perikon, bør undgås.

Moderate CYP3A-induktorer kan reducere brigatinibs AUC med ca. 50 % baseret på simuleringer fra en fysiologisk baseret farmakokinetisk model. Samtidig brug af moderate CYP3A-induktorer sammen med Alunbrig, herunder men ikke begrænset til efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin, og nafcillin, bør undgås.

Stoffer, hvis plasmakoncentrationer kan påvirkes af brigatinib

CYP3A-substrater

In vitro-forsøg i hepatocytter har påvist, at brigatinib er induktor af CYP3A4. Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsforsøg med CYP3A-følsomme substrater. Brigatinib kan reducere plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Derfor skal samtidig administration af Alunbrig og CYP3A-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, fentanyl, quinidin, ciclosporin, sirolimus, tacrolimus) undgås, da deres virkning kan blive hæmmet.

Alunbrig kan også inducere andre enzymer og transportører (f.eks. CYP2C, P-gp) via de samme mekanismer, der er ansvarlige for induktion af CYP3A (f.eks. pregnan X-receptor-aktivering).

Transportørsubstrater

Samtidig administration af brigatinib og substrater af P-gp (f.eks. digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin), BCRP (f.eks. methotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin), OCT1 (*organic cation transporter 1*), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*) og MATE2K kan øge deres plasmakoncentrationer. Patienter skal overvåges tæt ved samtidig administration af Alunbrig og substrater af disse transportører, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, dabigatran, methotrexat).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i fødedygtig alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder, som er i behandling med Alunbrig, skal instrueres i at undgå graviditet, og mænd, som er i behandling med Alunbrig, skal instrueres i at undgå at gøre en kvinde gravid, så længe de er i behandling. Fertile kvinder skal rådes til at benytte en effektiv ikke-hormonel kontraception under behandling med Alunbrig og minimum 4 måneder efter den sidst indtagede dosis. Mænd med fertile kvindelige partnere skal rådes til at bruge effektiv kontraception under behandlingen og minimum 3 måneder efter den sidste dosis Alunbrig er indtaget.

Graviditet

Alunbrig kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er ingen kliniske data fra anvendelse af Alunbrig til gravide kvinder. Alunbrig bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling. Hvis Alunbrig anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, under behandling med dette lægemiddel, skal patienten informeres om den potentielle risiko for et foster.

Amning

Det er ukendt, om Alunbrig udskilles i human mælk. Tilgængelige data kan ikke udelukke potentiel udskillelse i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med Alunbrig.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om Alunbrigs virkning på fertilitet. På baggrund af toksicitetsundersøgelser med flere doser hos handyr kan Alunbrig medføre nedsat fertilitet hos handyr (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund for human fertilitet er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alunbrig påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal dog udvises forsigtighed, hvis patienten fører motorkøretøj eller betjener maskiner, da der kan forekomme synsforstyrrelser, svimmelhed eller træthed under behandling med Alunbrig.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, er identificeret i to kliniske forsøg:

Studie 201 (ALTA): Et randomiseret, åbent multicenterforsøg med patienter i behandling med Alunbrig (N = 219) med ALK + NSCLC, som tidligere progredierede med crizotinib. Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til at få Alunbrig med en dosis på enten 90 mg en gang daglig kontinuerligt (90 mg-regime) eller 180 mg en gang daglig med en 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig (180 mg-regime).

Studie 101: Et åbent fase 1/2-multicenterforsøg med dosiseskalering/udvidelse med patienter med fremskredne maligniteter.

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$), som blev rapporteret hos patienter i behandling med det anbefalede doseringregime for Alunbrig, var forhøjet ASAT, hyperglykæmi, hyperinsulinæmi, anæmi, forhøjet CK, kvalme, forhøjet lipase, nedsat lymfocytaltal, forhøjet ALAT, diarré, forhøjet amylase, træthed, hoste, hovedpine, forhøjet alkalisk phosphatase, hypophosphatæmi, forhøjet APTT, udslæt, opkastning, dyspnø, hypertension, nedsat leukocytaltal, myalgi og perifer neuropati.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$), der blev rapporteret hos patienter i behandling med det anbefalede dosisregime for Alunbrig, bortset fra hændelser relateret til tumorprogression, var pneumonitis, pneumoni og dyspnø.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i ALTA og Studie 101 ved det anbefalede doseringsregime er vist i tabel 3 og er anført efter systemorganklasse, foretrukken term og hyppighed. Hyppighedskategorierne er meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). De mest hyppige bivirkninger er anført først i hver gruppe.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med Alunbrig i ALTA og Studie 101 (iht. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0*)

Systemorgan-klasse	Hyppigheds-kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni ^a Infektion i de øvre luftveje	
	Almindelig		Pneumoni ^a
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat lymfocytaltal Øget APTT Nedsat leukocytaltal Nedsat neutrofilital Nedsat trombocytaltal	Nedsat lymfocytaltal
	Almindelig		Øget APTT Anæmi Nedsat neutrofilital
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyperglykæmi Hyperinsulinæmi ^b Hypophosphatæmi Nedsat appetit Hypokaliæmi Hypomagnesiæmi Hyponatriæmi Hypercalcæmi	
	Almindelig		Hypophosphatæmi Hyperglykæmi Hyponatriæmi Hypokaliæmi Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Insomni	
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ^c Perifer neuropati ^d Svimmelhed	
	Almindelig	Hukommelsesbesvær Dysgeusi	Perifer neuropati ^d Hovedpine ^c
Øjne	Meget almindelig	Synsforstyrrelser ^e	
	Almindelig		Synsforstyrrelser ^e
Hjerte	Almindelig	Takykardi ^f Forlænget QT på elektrokardiogram Bradykardi ^g Palpitationer	
	Ikke almindelig		Forlænget QT på elektrokardiogram
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste Dyspnø ^h	
	Almindelig	Pneumonitis ⁱ	Pneumonitis ⁱ Dyspnø ^h

Systemorgan- klasse	Hyppigheds- kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Mave-tarm- kanalen	Meget almindelig	Forhøjet lipase Kvalme Diarré ^j Forhøjet amylase Opkastning Forstoppelse Abdominalsmerter ^k Mundtørhed Stomatit ^l	Forhøjet lipase
	Almindelig	Dyspepsi Flatulens	Forhøjet amylase Abdominalsmerter ^k
	Ikke almindelig	Pankreatit	Kvalme Dyspepsi Pankreatit
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet ASAT Forhøjet ALAT Forhøjet alkalisk phosphatase	
	Almindelig	Forhøjet lactatdehydrogenase i blodet Hyperbilirubinæmi	Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT Forhøjet alkalisk phosphatase Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ^m Pruritus	
	Almindelig	Tør hud Lysfølsomhed	Udslæt ^m Lysfølsomhed
	Ikke almindelig		Tør hud
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Forhøjet CK i blodet Myalgi ⁿ Artralgi Muskel- og knoglesmerter i brystet	Forhøjet CK i blodet
	Almindelig	Smerter i ekstremitet Muskel- og knoglestivhed	Smerter i ekstremitet
	Ikke almindelig		Myalgi ⁿ
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Meget almindelig	Træthed ^o Ødem ^p Pyreksi	
	Almindelig	Smerter Smerter i brystet, der ikke stammer fra hjertet Ubehag i brystet	Træthed ^o
	Ikke almindelig		Smerter i brystet, der ikke stammer fra hjertet Pyreksi

Systemorgan-klasse	Hyppigheds-kategori	Bivirkninger [†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab	
	Ikke almindelig		Vægttab

^a Omfatter atypisk pneumoni, pneumoni, aspirationspneumoni, pneumoni forårsaget af Pseudomonas, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de nedre luftveje, lungeinfektion

^b Grad ikke relevant

^c Omfatter hovedpine, bihulerelateret hovedpine, hovedrelateret ubehag, migræne, spændingshovedpine

^d Omfatter paræstesi, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, neuralgi, perifer neuropati, neurotoksicitet, perifer motorisk neuropati, polyneuropati

^e Omfatter ændret dybdesyn, astenopi, katarakt, tilegnet farveblindhed, diplopi, glaukom, forhøjet intraokulært tryk, maculødem, fotofobi, fotopsi, retinaødem, sløret syn, nedsat synsevne, defekter i synsfeltet, nedsat syn, glaslegemeløsning, uklarheder i glaslegemet, amaurosis fugax

^f Omfatter sinustakykardi, takykardi

^g Omfatter bradykardi, sinusbradykardi

^h Omfatter dyspnø, belastningsdyspnø

ⁱ Omfatter interstitiel lungesygdom, pneumonitis

^j Omfatter diarré, infektøs diarré

^k Omfatter abdominalt ubehag, abdominal distension, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, ubehag i epigastriet

^l Omfatter aftøs stomatitis, stomatitis, aftøst sår, mundsår, blæredannelse i mundslimhinden

^m Omfatter acneiform dermatitis, erytem, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, dermatitis, allergisk dermatitis, generaliseret erytem, follikulært udslæt, urticaria

ⁿ Omfatter smerter i muskler og knogler, myalgi, muskelkramper, muskelstramhed, muskelkontraktioner, ubehag i muskler og knogler

^o Omfatter asteni, træthed

^p Omfatter øjenlågødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem, perifert ødem, hævelser i ansigtet, generaliseret ødem, perifere hævelser

[†] Hyppighederne af bivirknings-termer forbundet med kemiske og hæmatologiske laboratorieændringer blev fastlagt på baggrund af hyppigheden af unormale ændringer af laboratorie-værdier i forhold til *baseline*.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pulmonale bivirkninger

I ALTA fik 6,4 % af patienterne pulmonale bivirkninger uanset Grad, herunder ILD/pneumonitis, pneumoni og dyspnø, tidligt i behandlingen (inden for 9 dage, median debut: 2 dage), 2,7 % af patienterne fik pulmonale bivirkninger af Grad 3-4 og 1 patient (0,5 %) fik letal pneumoni. Efter pulmonale bivirkninger af Grad 1-2 blev behandling med Alunbrig enten afbrudt og derefter genopstartet, eller dosis blev reduceret. Der opstod også tidlige pulmonale bivirkninger i et dosiseskaleringsforsøg med patienter (N = 137) (Studie 101), herunder tre letale tilfælde (hypoksi, ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) og pneumoni).

Desuden fik 2,3 % af patienterne i ALTA pneumonitis senere i behandlingen, og 2 patienter fik Grad 3-pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre

I ALTA fik 13,5 % af patienterne ≥ 65 år en tidlig pulmonal bivirkning sammenlignet med 4,2 % af patienter < 65 år.

Hypertension

I ALTA blev hypertension rapporteret hos 28 % af patienterne i behandling med Alunbrig med 180 mg-regimet, hvoraf 10 % fik Grad 3-hypertension. Dosis blev reduceret ved hypertension for 0,9 % behandlet med 180 mg-regimet. Det systoliske og diastoliske middelblodtryk forhøjedes med tiden hos alle patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bradykardi

I ALTA blev bradykardi rapporteret hos 4,5 % af patienterne i behandling med Alunbrig med 180 mg-regimet.

Hjertefrekvenser på under 50 slag i minuttet (bpm) blev rapporteret hos 8,2 % af patienterne behandlet med 180 mg-regimet. (Se pkt. 4.2 og 4.4).

Synsforstyrrelser

I ALTA blev synsforstyrrelser rapporteret hos 18 % af patienterne i behandling med Alunbrig behandlet med 180 mg-regimet. Af disse blev der rapporteret tre Grad 3-bivirkninger (2,7 %), herunder maculaødem og katarakt.

Dosis blev nedsat på grund af synsforstyrrelser for to patienter (1,8 %) behandlet i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Perifer neuropati

I ALTA blev perifer neuropati rapporteret hos 27,3 % af patienterne i behandling med 180 mg-regimet. Hos tredive procent af patienterne gik alle bivirkninger med perifer neuropati over igen. Den mediane varighed af bivirkninger med perifer neuropati var 4,5 måneder, og den maksimale varighed var 28,7 måneder.

Forhøjet kreatinkinase (CK)

I ALTA blev forhøjet CK rapporteret hos 50 % af patienterne i behandling med Alunbrig i behandling med 180 mg-regimet. Forekomsten af Grad 3-4-forhøjet CK var 13,6 %. Mediantiden til debut af forhøjet CK var 27 dage.

Dosis blev nedsat på grund af forhøjet CK for 6,4 % af patienterne i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forhøjede pancreasenzymmer

I ALTA blev forhøjede amylase- og lipaseværdier rapporteret hos henholdsvis 43 % og 50 % af patienterne i behandling med Alunbrig behandlet i 180 mg-regimet. Forhøjelser i amylase- og lipaseværdier af Grad 3 og 4 var henholdsvis 8,2 % og 10 %. Mediantiden til debut for forhøjet amylase og lipase var henholdsvis 17 dage og 29 dage.

Dosis blev nedsat på grund af forhøjet lipase og amylase hos henholdsvis 1,8 % og 0,9 % af patienterne i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forhøjede leverenzymmer

I ALTA blev forhøjet ALAT og ASAT rapporteret hos henholdsvis 46 % og 65 % af patienterne i behandling med Alunbrig med 180 mg-regimet. Forekomsten af forhøjede ALAT- og ASAT-værdier af Grad 3 og 4 var henholdsvis 5,5 % og 3,6 %.

Ingen patienter fik dosisreduktion som følge af forhøjet ALAT eller ASAT.

Hyperglykæmi

I ALTA fik 69 % af patienterne hyperglykæmi. Grad 3-hyperglykæmi forekom hos 7,3 % af patienterne.

Ingen patienter fik dosisreduktion som følge af hyperglykæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er ingen specifikt antidot mod en overdosis af Alunbrig. I tilfælde af en overdosis skal patienten overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.8), og der skal ydes passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01XE43

Virkningsmekanisme

Brigatinib er en tyrosinkinase-hæmmer, som er målrettet ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1), og insulin-lignende vækstfaktor 1-receptor (IGF-1R). Brigatinib hæmmede autophosphorylering af ALK og ALK-medieret phosphorylering af det nedstrøms-signalerings protein STAT3 i *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Brigatinib hæmmede *in vitro*-proliferation af cellelinjer, der udtrykker EML4-ALK og NPM-ALK fusionsproteiner, og udviste dosis-afhængig hæmning vækst af EML4-ALK-positiv NSCLC-xenotransplantation i mus. Brigatinib hæmmede levedygtigheden *in vitro* og *in vivo* af celler, der udtrykker mutantformer af EML4-ALK forbundet med resistens over for ALK-hæmmere, herunder G1202R og L1196M.

Hjerteekrofysiologi

I Studie 101 blev Alunbrigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet vurderet hos 123 patienter med fremskredne maligniteter efter doser af 30 mg til 240 mg brigatinib en gang daglig. Ændringen i den maksimale middel-QTcF (QT korrigeret med Fridericia-metoden) fra *baseline* var under 10 msec. En QT-eksponeringsanalyse tydede ikke på en koncentrations-afhængig forlængelse af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALTA

Alunbrigs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret (1:1), åbent multicenterforsøg (ALTA) med 222 voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ALK-positiv NSCLC, som havde progredieret på crizotinib. Udvælgelseskriterierne gav mulighed for at medtage patienter med dokumenteret ALK-omarrangering på baggrund af en valideret test, ECOG-performancestatus på 0-2 og tidligere kemoterapi. Desuden blev patienter med metastaser til centralnervesystemet (CNS) medtaget, hvis de var neurologisk stabile og ikke krævede en stigende dosis kortikosteroider. Patienter med interstitiel lungesygdom eller lægemiddel-relateret pneumonitis blev udelukket.

Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til at få Alunbrig med en dosis på enten 90 mg en gang daglig (90 mg-regime, N = 112) eller 180 mg en gang daglig med en 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig (180 mg-regime, N = 110). Den mediane varighed af opfølgning var 22,9 måneder. Randomiseringen blev opdelt efter hjernemetastaser (til stede, fraværende) og bedste tidligere respons på crizotinib-behandling (komplet eller delvist respons, ethvert andet respons/ukendt).

Det primære effektmål var bekræftet objektiv responsrate (ORR) i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) som bedømt af investigator. Yderligere effektmål omfattede bekræftet ORR som bedømt af en uafhængig undersøgelseskomité (IRC), tid til respons, progressionsfri overlevelse (PFS), varighed af respons (DOR), samlet overlevelse samt intrakranielt ORR og intrakranielt DOR som bedømt af en IRC.

Baseline-demografi og sygdomskaraktistika i ALTA var en medianalder på 54 år (interval 18 til 82; 23 % 65 og ældre), 67 % var hvide og 31 % var asiater, 57 % var kvinder, 36 % havde ECOG PS 0 og 57 % havde ECOG PS 1, 7 % havde ECOG PS2, 60 % havde aldrig røget, 35 % var tidligere rygere, 5 % var rygere, 98 % havde stadie IV, 97 % havde adenokarcinom og 74 % havde tidligere fået kemoterapi. De fleste ekstra-torakale metastaser var i hjernen (69 %, hvoraf 62 % tidligere havde fået strålebehandling af hjernen), 39 % var i knoglerne og 26 % var i leveren.

Tabel 4 viser en oversigt over effektresultater fra ALTA-analyser, og figur 1 viser Kaplan-Meier-kurven (KM) for investigator-bedømt PFS.

Tabel 4: Effektresultater i ALTA (ITT-population)

Effektparameter	Investigatorbedømmelse		IRC-bedømmelse	
	90 mg-regime* N = 112	180 mg-regime† N = 110	90 mg-regime* N = 112	180 mg-regime† N = 110
Objektiv responsrate				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
CI‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Tid til respons				
Median (måneder)	1,8	1,9	1,8	1,9
Varighed af respons				
Median (måneder)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % CI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Progressionsfri overlevelse				
Median (måneder)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % CI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Samlet overlevelse				
Median (måneder)	29,5	34,1	NA	NA
95 % CI	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
12-måneders sandsynlighed for overlevelse (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

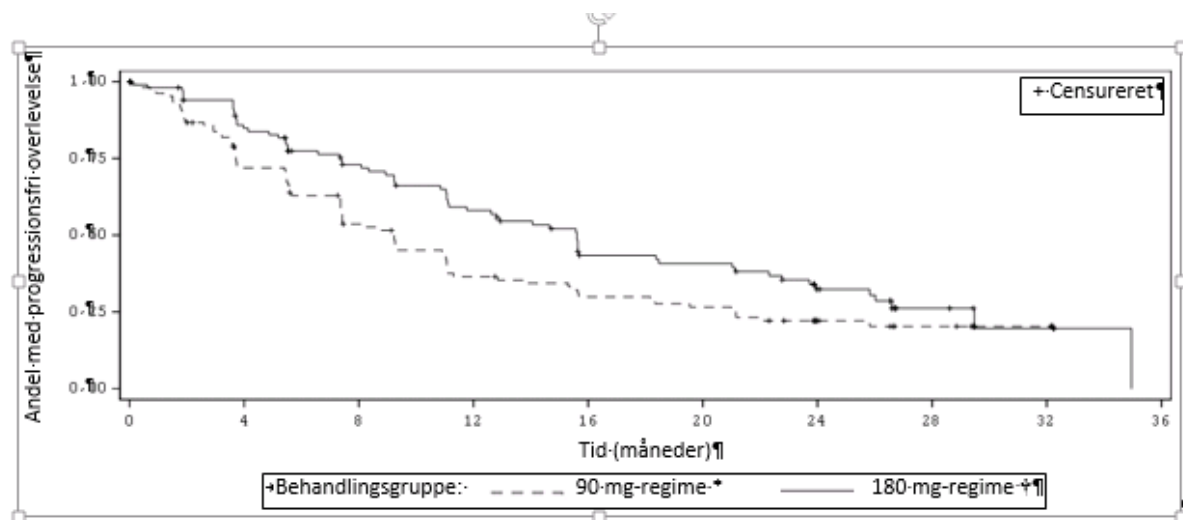
CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres, NA = ikke relevant

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

‡Konfidensintervallet er 97,5 % for investigator-bedømt ORR og 95 % for IRC-bedømt ORR.

Figur 1: Investigator-bedømt systemisk progressionsfri overlevelse: ITT-population efter behandlingsarm (ALTA)



Forkortelser: ITT = *Intent-to-treat*

Bemærk: Progressionsfri overlevelse blev defineret som tiden fra indledning af behandlingen indtil den dato, hvor sygdomsprogression første gang blev tydelig, eller dødsfald (første værdi gælder).

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

IRC-bedømmelse af intrakranielt ORR og varighed af intrakranielt respons hos patienter i ALTA med målbare hjernemetastaser (længste diameter ≥ 10 mm) ved *baseline* er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5: Intrakraniel effekt hos patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline* i ALTA

IRC-bedømt effektparameter	Patienter med målbare hjernemetastaser ved <i>baseline</i>	
	90 mg regime* (N = 26)	180 mg regime† (N = 18)
Intrakraniel objektiv responsrate		
(%)	50 %	67 %
95 % CI	(30; 70)	(41; 87)
Intrakraniel sygdomskontrolrate		
(%)	85 %	83 %
95 % CI	(65; 96)	(59; 96)
Varighed af intrakranielt respons‡		
Median (måneder)	9,4	16,6
95 % CI	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

%CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

‡Hændelser omfatter progression af intrakraniel sygdom (nye læsioner, vækst af intrakraniel mållæsions diameter ≥ 20 % fra nadir eller utvetydig progression af intrakranielle læsioner, som ikke er mållæsioner) eller dødsfald.

Hos patienter med hjernemetastaser uanset type ved *baseline* var kontrolraten for intrakraniel sygdom 77,8 % (95 % CI 67,2-86,3) i 90 mg-armen (N = 81) og 85,1 % (95 % CI 75-92,3) i 180 mg-armen (N = 74).

Studie 101

I et separat forsøg til dosisfastlæggelse fik 25 patienter med ALK-positiv NSCLC, som progredierede med crizotinib, administreret 180 mg Alunbrig en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig. Af disse havde 19 patienter et investigator-bedømt bekræftet objektivt respons (76 %; 95 % CI: 55, 91), og den KM-estimerede mediane varighed af respons blandt de 19 patienter med respons var 26,1 måneder (95 % CI: 7,9; 26,1). Den KM-estimerede mediane PFS var 16,3 måneder (95 % CI: 9,2, NE), og sandsynligheden for samlet overlevelse efter 12 måneder var 84,0 % (95 % CI: 62,8; 93,7).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med Alunbrig i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungekarcinom (småcellet og ikke-småcellet karcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I Studie 101 var mediantiden til højeste koncentration (T_{max}) hos patienterne efter administration af en enkelt oral dosis brigatinib (30-240 mg) 1-4 timer efter dosis. Efter en enkelt dosis og ved *steady state* var systemisk eksponering proportionel over dosisintervallet på 60-240 mg en gang daglig. Der blev observeret moderat akkumulering efter gentagen dosering (geometrisk middelakkumuleringsforhold: 1,9 til 2,4). Geometrisk middelværdi for *steady state* C_{max} for brigatinib ved doser på 90 mg og 180 mg en gang daglig var henholdsvis 552 og 1452 ng/ml, og det tilhørende $AUC_{0-\tau}$ var henholdsvis 8.165 og 20.276 t·ng/ml. Brigatinib er et substrat af transportørproteinerne P-gp og BCRP.

Hos raske forsøgspersoner reducerede et måltid med højt fedtindhold brigatinib C_{max} med 13 % sammenlignet med faste natten over, mens der ikke var nogen virkning på AUC. Brigatinib kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Brigatinib var moderat bundet (91 %) til humane plasmaproteiner, og bindingen var ikke koncentrations-afhængig. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet er 0,69. Hos patienter, der fik 180 mg brigatinib en gang daglig, var den tilsyneladende geometriske middelværdi for distributionsvolumen (V_z/F) for brigatinib ved *steady state* 153 l, hvilket indikerer moderat fordeling til væv.

Biotransformation

In vitro-forsøg påviste, at brigatinib primært omsættes af CYP2C8 og CYP3A4 og i langt mindre udstrækning af CYP3A5.

Efter oral administration af en enkelt 180 mg dosis [^{14}C]brigatinib til raske forsøgspersoner var N-demetylering og cysteinkonjugation de to vigtigste veje til metabolisk clearance. I urin og fæces kombineret blev henholdsvis 48 %, 27 % og 9,1 % af den radioaktive dosis udskilt som uændret brigatinib, N-desmethyl-brigatinib (AP26123) og brigatinib-cystein-konjugat. Uændret brigatinib var den største cirkulerende radioaktive komponent (92 %) sammen med AP26123 (3,5 %), som er den primære metabolit, der også er observeret *in vitro*. Hos patienterne var plasma-AUC for AP26123 ved *steady state* < 10 % af brigatinib-eksponeringen. I *in vitro*-kinase og cellebaserede analyse hæmmede metabolitten AP26123 ALK med ca. 3 gange lavere potens end brigatinib.

Elimination

Hos patienter, der fik 180 mg brigatinib en gang daglig, var den tilsyneladende geometriske middelværdi for oral clearance (CL/F) for brigatinib ved *steady state* 13 l/t, og median for halveringstid for plasmaelimination var 24 t.

Brigatinib udskilles primært i fæces. Hos seks raske mandlige forsøgspersoner, som fik en enkelt oral dosis på 180 mg [^{14}C]brigatinib, blev 65 % af den administrerede dosis genfundet i fæces, og 25 % af den administrerede dosis blev genfundet i urin. Uændret brigatinib repræsenterede henholdsvis 41 % og 86 % af den totale radioaktivitet i fæces og urin, og resten var metabolitter.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Brigatinibs farmakokinetik blev karakteriseret hos raske forsøgspersoner med normal leverfunktion (N = 9) samt patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, N = 6), moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, N = 6) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, N = 6). Brigatinibs farmakokinetik var stort set ens blandt raske forsøgspersoner med normal leverfunktion og patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion. Ubundet AUC_{0-INF} var 37 % højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Brigatinibs farmakokinetik er stort set ens hos patienter med normal nyrefunktion og patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR \geq 30 ml/min.) baseret på resultaterne af farmakokinetiske populationsanalyser. I et farmakokinetisk forsøg var ubundet AUC_{0-INF} 94 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min, N = 6) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (eGFR \geq 90 ml/min, N = 8) (se pkt. 4.2).

Race og køn

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at race og køn ikke har nogen indvirkning på brigatinibs farmakokinetik.

Alder, legemsvægt og albuminkoncentrationer

De farmakokinetiske populationsanalyser viste, at legemsvægt, alder og albuminkoncentration ikke havde klinisk relevant indvirkning på brigatinibs farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologiske forsøg af brigatinib identificerede et potentiale for pulmonale virkninger (ændring i respirationsfrekvens; 1-2 gange human C_{max}), kardiovaskulære virkninger (ændret hjertefrekvens og blodtryk, 0,5 gange human C_{max}) og nyrerelaterede virkninger (nedsat nyrefunktion, 1-2,5 gange human C_{max}), men indikerede ikke et potentiale for QT-forlængelse eller neurofunktionelle virkninger.

Der blev set bivirkninger hos dyr ved eksponeringsniveauer, der svarede til kliniske eksponeringsniveauer med mulig relevans for klinisk brug, på følgende områder: mave-tarm-kanalen, knoglemarv, øjne, testes, lever, nyre, knogle og hjerte. Disse virkninger var generelt reversible under restitutionsperioden uden dosering, men virkninger i øjne og testes var betydningsfulde undtagelser som følge af manglende restitution.

I forsøg med toksicitet ved gentagne doser blev der set lungeforandringer (skummende alveolære makrofager) hos aber ved $\geq 0,2$ gange humant AUC; disse var dog minimale og svarede til dem, der blev rapporteret som baggrundsfund hos naive aber, og der var ingen klinisk dokumentation for respirationsbesvær hos disse aber.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med brigatinib.

Brigatinib var ikke mutagent *in vitro* i analyserne af bakteriel revers mutation (Ames) eller kromosomforandringer af pattedyrsceller, men øgede antallet af mikrokerner i en test af mikrokerner i rotteknoglemarv. Mikrokerneinduktionsmekanismen var unormal kromosomsegregering (aneugenicitet) og ikke en klastogen virkning på kromosomerne. Denne virkning blev observeret ved ca. fem gange den humane eksponering ved dosen på 180 mg en gang daglig.

Brigatinib kan hæmme handyrers fertilitet. Testikeltoksicitet blev observeret i dyreforsøg med gentagne doser. Fund hos rotter omfattede lavere vægt af testikler, sædblærer og prostatakirtel samt tubulær degeneration af testiklerne. Disse virkninger var ikke reversible i restitutionsperioden. Fund hos aber omfattede reduceret størrelse af testiklerne sammen med tegn på hypospermatogenese i mikroskopiundersøgelser. Disse virkninger var reversible i restitutionsperioden. Samlet set forekom disse virkninger på handyrers forplantningsorganer hos rotter og aber ved eksponeringer $\geq 0,2$ gange det AUC, der er observeret hos patienter, som fik en dosis på 180 mg en gang daglig. Der blev ikke observeret tydelige bivirkninger på hundyrers forplantningsorganer i generelle toksikologiforsøg hos rotter og aber.

I et forsøg af embryo-føtal udvikling med administration af daglige doser af brigatinib til drægtige rotter under organogenese blev der observeret dosisrelaterede knogleanomalier ved doser ned til ca. 0,7 gange human eksponering efter AUC med dosen på 180 mg en gang daglig. Fundene omfattede embryo-letalitet, hæmmed fostervækst og knoglevariationer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Kolloid hydrofob silica
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Talkum
Macrogol
Polyvinylalkohol
Titandioxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter

3 år

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

2 år

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skruelåg med folieforsegling indeholdende enten 60 eller 120 filmovertrukne tabletter og én HDPE-kapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmforseglet papirlamineret folie i en pakning med enten 28, 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skruelåg med folieforsegling indeholdende enten 7 eller 30 filmovertrukne tabletter og én HDPE-tørrekapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmforseglet papirlamineret folie i en pakning med enten 7 eller 28 filmovertrukne tabletter.

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skruelåg med folieforsegling indeholdende 30 filmovertrukne tabletter og én HDPE-tørrekapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 28 filmovertrukne tabletter.

Pakning til behandlingsopstart Alunbrig 90 mg og 180 mg filmovertrukne tabletter

Hver pakning indeholder to pakninger i en ydre samlepakning:

- Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
1 blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 7 filmovertrukne tabletter.
- Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
3 blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 21 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienten skal instrueres om at lade tørremidlet blive i beholderen og ikke sluge det.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1264/001	60 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/002	120 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/011	28 tabletter i æske
EU/1/18/1264/003	56 tabletter i æske
EU/1/18/1264/004	112 tabletter i æske

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1264/005	7 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/006	30 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/007	7 tabletter i æske
EU/1/18/1264/008	28 tabletter i æske

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1264/009	30 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/010	28 tabletter i æske

Alunbrig Pakning til behandlingsopstart

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletter i 2 æsker samlet i ydre æske

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Penn Pharmaceutical Services Limited.
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af Alunbrig skal Markedsføringsindehaver (MAH) opnå enighed med den nationale kompetente myndighed i hver medlemsstat omkring indhold og format af et risikominimeringsprogram. Det skal beskrive medie for kommunikation, distributionskanal samt eventuelle andre aspekter i programmet.

Markedsføringsindehaver skal sikre sig, at enhver sundhedsprofessionel, behandler eller patient, der forventes at udskrive, give eller anvende Alunbrig, har adgang til eller er forsynet med den nedennævnte uddannelsespakke:

Patientkort

- **Patientkortet** skal indeholde følgende nøglebudskaber:
 - En advarsel/information til sundhedsprofessionelle, der på et hvilket som helst tidspunkt behandler en patient inklusive under en akut nødsituation, om behandling med Alunbrig,
 - At behandling med Alunbrig kan øge risikoen for lungelidelser efter kort tids behandling (inklusive interstitiel lungesygdom og pneumonitis).
 - Beskrivelse af symptomer og signaler, der giver anledning til sikkerhedsmæssig bekymring samt hvornår læge skal kontaktes
 - Kontaktdetaljer på lægen, der har udskrevet Alunbrig

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Effektforsøg efter udstedt markedsføringsføringstilladelse (PAES): Med henblik på en yderligere karakterisering af sikkerhed og effekt af brigatinib ved behandling af ALK-positiv NSCLC (ikke småcellet lungecancer), skal markedsføringsindehaver indsende kliniske forsøgsrapporter for fase III-forsøget AP26113-301 Sammenligning af brigatinib med crizotinib hos patienter med avanceret ALK+NSCLC, som ikke tidligere har modtaget behandling målrettet mod ALK.	31. dec. 2020

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
Alunbrig 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
7 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
Alunbrig 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton
PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
7 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING (FORSYNET MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 90 mg filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.
Hver 180 mg filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart
Hver pakning indeholder to primære æsker i en ydre æske.
7 filmovertrukne tabletter med Alunbrig 90 mg
21 filmovertrukne tabletter med Alunbrig 180 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Alunbrig 90 mg tages en gang daglig i de første 7 dage og derefter tages Alunbrig 180 mg en gang daglig.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 90 mg or
Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**PRIMÆR ÆSKE TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING – 7 TABLETTER, 90 MG –
7 DAGES BEHANDLING (UDEN BLÅ BOKS INFORMATION)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart
Indeholder 7 filmovertrukne tabletter med Alunbrig 90 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Alunbrig 90 mg
brigatinib
Dag 1 til dag 7
7 tablets med Alunbrig 90 mg

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 90 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER-TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING- 90 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg fillovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**PRIMÆR ÆSKE TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING –
21 TABLETTER, 180 MG– 21 DAGES BEHANDLING (UDEN BLÅ BOKS INFORMATION)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart.
Indeholder 21 filmovertrukne tabletter med Alunbrig 180 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Alunbrig 180 mg
brigatinib
Dag 8 til dag 28
21 tabletter Alunbrig 180 mg

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 180 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER-TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING – 180 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ydre karton:
Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Alunbrig 30 mg filmoovertrukne tabletter
Alunbrig 90 mg filmoovertrukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmoovertrukne tabletter
brigatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alunbrig
3. Sådan skal du tage Alunbrig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Alunbrig indeholder det aktive stof brigatinib, som er type kræftmedicin som kaldes en kinase-hæmmer. Alunbrig bruges til behandling af voksne med fremskredne stadier af **lungekræft** af typen ikke-småcellet lungekræft. Det gives til patienter med en form for lungekræft, som er relateret til en defekt i et gen, der kaldes anaplastisk lymfom-kinase (*ALK*).

Sådan virker Alunbrig

Det defekte gen danner et unormalt protein, som kaldes en kinase, der stimulerer væksten af kræftcellerne. Alunbrig blokerer virkningen af dette protein, hvilket forsinker vækst og spredning af kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alunbrig

Tag ikke Alunbrig:

- hvis du er **allergisk** over for brigatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Alunbrig samt under behandlingen, hvis du har:

- **problemer med lungerne eller vejrtrækningen**
Problemer med lungerne, som kan være alvorlige, forekommer hyppigst i de første 7 dage af behandlingen. Symptomerne kan ligne de symptomer, der skyldes lungekræft. Fortæl det til lægen, hvis du får nye symptomer eller dine symptomer bliver værre, herunder at du føler ubehag ved vejrtrækning, åndenød, bryst smerter, hoste og feber.
- **for højt blodtryk**
- **langsom puls (bradykardi)**
- **synsforstyrrelser**
Fortæl lægen om alle tegn på synsforstyrrelser, så som lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, der forekommer under behandlingen.
- **problemer med musklerne**
Fortæl lægen om alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse.
- **problemer med bugspytkirtlen**
- **problemer med leveren**
- **højt blodsukker**

Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med nyrene eller er i dialyse.

Det kan være nødvendigt for lægen at ændre behandlingen eller afbryde behandling med Alunbrig midlertidigt eller permanent. Se også begyndelsen af afsnit 4.

Børn og unge

Der er ikke udført forsøg med Alunbrig til børn og unge. Behandling med Alunbrig frarådes til personer under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Alunbrig

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Disse lægemidler kan påvirke eller påvirkes af Alunbrig:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** lægemidler til behandling af svampeinfektioner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** lægemidler til behandling af hiv-infektion
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** lægemidler til behandling af bakterieinfektioner
- **mibefradil:** et lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme og for højt blodtryk
- **nefazodon:** et lægemiddel til behandling af depression
- **perikon:** et naturlægemiddel til behandling af depression
- **carbamazepin:** et lægemiddel til behandling af epilepsi, maniske/depressive episoder og visse smertelidelser
- **phenobarbital, phenytoin:** lægemidler til behandling af epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** lægemidler til behandling af tuberkulose eller visse andre infektioner
- **digoxin:** et lægemiddel til behandling af hjerteproblemer
- **dabigatran:** et lægemiddel, der hæmmer koagulering af blod
- **colchicin:** et lægemiddel til behandling af gigtanfald
- **pravastatin, rosuvastatin:** lægemidler, der sænker forhøjede kolesterolniveauer
- **methotrexat:** et lægemiddel til behandling af svær ledbetændelse, kræft og hudsygdommen psoriasis
- **sulfasalazin:** et lægemiddel til behandling af svær tarmbetændelse og reumatisk ledbetændelse
- **efavirenz, etravirin:** lægemidler til behandling af hiv-infektion
- **modafinil:** et lægemiddel til behandling af narkolepsi

- **bosentan:** et lægemiddel til behandling af pulmonal hypertension
- **nafcillin:** et lægemiddel til behandling af bakterieinfektioner
- **alfentanil, fentanyl:** et lægemiddel til behandling af smerter
- **quinidin:** et lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus:** lægemidler, der undertrykker immunsystemet

Brug af Alunbrig sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt og produkter indeholdende grapefrugt under behandlingen, da de kan ændre mængden af brigatinib i din krop.

Graviditet

Alunbrig **frarådes** under graviditeten, medmindre fordelene opvejer risikoen for barnet. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds om risikoen ved at tage Alunbrig under graviditeten.

Kvinder i den fødedygtige alder, der er i behandling med Alunbrig, skal undgå at blive gravide. Der skal bruges effektiv ikke-hormonbaseret prævention under behandlingen og i 4 måneder efter endt behandling med Alunbrig. Spørg lægen om den form for prævention, der er bedst egnet til dig.

Amning

Undlad at amme under behandling med Alunbrig. Det er ukendt, om brigatinib udskilles i human mælk, og det kan muligvis skade barnet.

Frugtbarhed

Mænd i behandling med Alunbrig bør undgå at gøre en kvinde gravid og benytte effektiv prævention under behandlingen og i 3 måneder efter endt behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Alunbrig kan give synsforstyrrelser, svimmelhed eller træthed. Undlad at føre motorkøretøj eller bruge maskiner under behandlingen, hvis du oplever disse symptomer.

Alunbrig indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Alunbrig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

En 90 mg tablet en gang daglig i de første 7 dage af behandlingen, og derefter en 180 mg tablet en gang daglig.

Undlad at ændre dosis uden at tale med lægen. Din læge kan tilpasse din dosis efter dine behov, og dette kan betyde, at du skal tage en 30 mg tablet for at opnå en ny lægeanbefalet dosis.

Pakning til behandlingsopstart.

Når du starter behandlingen med Alunbrig, vil lægen muligvis ordinere en pakning til behandlingsopstart.

Anvendelse

- Tag Alunbrig en gang daglig på samme tidspunkt hver dag.
- Synk tabletterne hele sammen med et glas vand. Tabletterne må ikke knuses eller opløses.
- Tabletterne kan tages med eller uden mad.
- Hvis du kaster op efter at have taget Alunbrig, må du ikke tage flere tabletter, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Slug ikke tørrekapslen i beholderen.

Hvis du har taget for meget Alunbrig

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du har taget flere tabletter end anbefalet.

Hvis du har glemt at tage Alunbrig

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Alunbrig

Hold ikke op med at tage Alunbrig uden at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- **for højt blodtryk**
Fortæl det til lægen, hvis du får hovedpine, sløret syn, brystmerter eller åndenød.
- **problemer med synet**
Fortæl det til lægen, hvis dit syn ændres og du oplever sysnforstyrrelser som for eksempel lysglimt, sløret syn eller lysfølsomhed. Din læge vil muligvis stoppe behandling med Alunbrig og henvise dig til en øjenlæge.
- **forhøjede niveauer af kreatinkinase i blodet (set i test)** – kan være tegn på muskelskader, for eksempel i hjertemusklens. Fortæl det til lægen, hvis du har uforklarlige muskelsmerter eller ømme eller svage muskler.
- **forhøjede niveauer af amylase eller lipase i blodet (set i test)** – kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen
Fortæl det til lægen, hvis du har smerter i den øverste del af maven, herunder mavesmerter, der bliver værre, når du spiser, og eventuelt stråler om i ryggen, eller hvis du taber dig eller har kvalme.
- **forhøjede niveauer af leverenzymer i blodet (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) (set i test)** – kan være tegn på levercelleskader. Fortæl det til lægen,

hvis du får smerter i højre side af maven, hvis din hud eller det hvide i dine øjne bliver gulfarvet, eller hvis din urin er mørk.

- **forhøjet blodsukker**

Fortæl det til lægen, hvis du føler dig meget tørstig, skal lade vandet oftere end sædvanligt, er meget sulten, har kvalme, er svag eller træt eller er forvirret.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- **lungebetændelse**

Fortæl det til lægen, hvis du får nye problemer med lungerne eller vejrtrækningen, eller hvis eksisterende problemer bliver værre, herunder brystmerter, hoste og feber, især i den første uge med Alunbrig, da det kan være tegn på alvorlige lungeproblemer.

- **langsom puls**

Fortæl det til lægen, hvis du har smerter eller ubehag i brystet, hvis din puls ændres, eller hvis du bliver svimmel eller ør eller besvimer.

Se også punkt 2, "Advarsler og forsigtighedsregler".

Andre mulige bivirkninger er:

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (pneumoni)
- forkølelsessymptomer (infektion i de øvre luftveje)
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal hvide blodlegemer i tests (neutrofiler og lymfocytter)
- blodet er længere tid om at størkne (set i test ved aktiveret partiel protrombintid)
- lave blodpladetal, som kan øge risikoen for blødninger og blå mærker
- forhøjet niveau af insulin i blodet
- nedsat niveau af fosfor i blodet
- nedsat appetit
- nedsat niveau af kalium i blodet
- nedsat niveau af magnesium i blodet
- nedsat niveau af natrium i blodet
- forhøjet niveau af calcium i blodet
- svært ved at sove (søvnløshed)
- hovedpine
- symptomer som for eksempel følelsesløshed, en snurrende eller prikkende fornemmelse, svækkelse eller smerter i hænder og fødder (perifer neuropati)
- svimmelhed
- hoste
- åndenød
- kvalme
- diarré
- opkastning
- forstoppelse
- mavesmerter, mavepine
- mundtørhed
- betændelse i munden og på læberne (stomatit)
- forhøjede niveauer af enzymet alkalisk fosfatase i blodet – kan være tegn på organsvigt eller -skade
- udslæt
- kløe i huden
- led- eller muskelsmerter
- muskel- og knoglesmerter i brystet
- forhøjet niveau af kreatinin i blodet – kan være tegn på nedsat nyrefunktion
- træthed

- hævelser på grund af vand i kroppen
- feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hukommelsesbesvær
- smagsforstyrrelser
- hurtig puls (takykardi)
- unormal hjerte-aktivitet (forlænget QT-interval målt med et elektrokardiogram (EKG))
- hjertebanken
- forstoppelse
- luftafgang fra tarmen
- forhøjede niveauer af laktatdehydrogenase i blodet – kan være tegn på nedbrydning af væv
- forhøjet niveau af bilirubin i blodet
- tør hud
- følsomhed over for sollys
- smerter i arme og ben
- stivhed i muskler og led
- smerter
- smerter og ubehag i brystet
- vægttab

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelse i bugspytkirtlen, som kan medføre alvorlige og vedvarende mavesmerter, med eller uden kvalme og opkastning (pankreatit)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på enten etiketten på beholderen eller på blisterkortet og på pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Alunbrig indeholder

- Aktivt stof: brigatinib.
En 30 mg filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.
En 90 mg filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.
En 180 mg filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat (type A), kolloid hydrofob silica, magnesiumstearat, talkum, macrogol, polyvinylalkohol og titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Alunbrig filmovertrukne tabletter er hvide til offwhite og ovale (90 mg og 180 mg) eller runde (30 mg). De er hvælvede på over- og undersiden.

Alunbrig 30 mg:

- En 30 mg tablet indeholder 30 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 7 mm i diameter og har "U3" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 90 mg:

- En 90 mg tablet indeholder 90 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 15 mm lang og har "U7" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 180 mg:

- En 180 mg tablet indeholder 180 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 19 mm lang og har "U13" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig fås i blisterpakninger med:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 eller 112 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 90 mg: 7 eller 28 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 180 mg: 28 filmovertrukne tabletter

Alunbrig fås i plastbeholdere med børnesikret skruelåg. Hver flaske indeholder en kapsel med tørremiddel og er pakket i en ydre karton med:

- Alunbrig 30 mg: 60 eller 120 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 90 mg: 7 eller 30 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 180 mg: 30 filmovertrukne tabletter

Alunbrig fås som en pakning til behandlingsopstart. Hver pakning består af en udvendig æske med to indvendige æsker med:

- Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
1 plastfoliestrip (blister) med 7 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
3 plastfoliestrips (blister) med 21 filmovertrukne tabletter

Lad tørrekapslen blive i beholderen.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Fremstiller

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

Penn Pharmaceutical Services Limited.
Units 23-24
Tafarnaubach Industrial Estate
Gwent
Tredegar
NP22 3AA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.