

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 56 mg af laktósaeinhýdrati.

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 168 mg af laktósaeinhýdrati.

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 336 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 7 mm að lengd, áletraðar með „U3“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
Hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 15 mm að lengd, áletraðar með „U7“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
Hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 19 mm að lengd, áletraðar með „U13“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alunbrig er ætlað til einlyfjameðferðar handa fullorðnum sjúklingum með ALK-jákvætt (anaplastic lymphoma kinase positive) lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) sem áður hafa fengið meðferð með crizotinibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Alunbrig.

Áður en meðferð með Alunbrig er hafin þarf að liggja fyrir að NSCLC-krabbameinið sé ALK-jákvætt. Gild ALK-greining er nauðsynleg þegar velja skal sjúklinga með NSCLC-krabbamein sem eru ALK-jákvæðir (sjá kafla 5.1). Mat á ALK-jákvæðu NSCLC-krabbameini skal framkvæma á rannsóknarstofu þar sem sýnt hefur verið fram á færni við notkun hinnar sérstöku tækni sem beitt er.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af Alunbrig er 90 mg einu sinni á sólarhring í sjö daga, og eftir það 180 mg einu sinni á sólarhring.

Ef hlé er gert á meðferð með Alunbrig í 14 daga eða lengur af öðrum ástæðum en vegna aukaverkana skal hefja meðferð á ný með 90 mg einu sinni á sólarhring í sjö daga áður en sá skammtur sem þoldist áður er gefinn á ný.

Ef skammtur gleymist eða uppköst eiga sér stað eftir að skammtur er tekinn skal ekki gefa viðbótarskammt heldur taka næsta skammt á áætluðum tíma.

Meðferð skal halda áfram eins lengi og hún skilar árangri.

Skammtaaðlögun

Hugsanlega þarf að gera hlé á skömmtum og/eða minnka skammta, með hliðsjón af öryggi og þoli hvers einstaklings fyrir sig.

Stigminnkandi skammtar fyrir Alunbrig eru teknir saman í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðir stigminnkandi skammtar fyrir Alunbrig

Skammtastærð	Stigminnkandi skammtar		
	Fyrsta skammtaminnkun	Önnur skammtaminnkun	Þriðja skammtaminnkun
90 mg einu sinni á sólarhring (fyrstu sjö dagarnir)	minnkið í 60 mg einu sinni á sólarhring	stöðvið meðferð með lyfinu fyrir fullt og allt	á ekki við
180 mg einu sinni á sólarhring	minnkið í 120 mg einu sinni á sólarhring	minnkið í 90 mg einu sinni á sólarhring	minnkið í 60 mg einu sinni á sólarhring

Ef sjúklingur þolir ekki 60 mg skammt einu sinni á sólarhring skal hætta meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.

Ráðleggingar um skammtabreytingar fyrir Alunbrig vegna aukaverkana má finna í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir Alunbrig vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Millivefslungna-sjúkdómur (ILD)/lungnabólga	Af stigi 1	<ul style="list-style-type: none"> Ef aukaverkun kemur fram á fyrstu sjö dögum meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti og ekki auka hann í 180 mg einu sinni á sólarhring. Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram eftir fyrstu sjö daga meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti. Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.
	Af stigi 2	<ul style="list-style-type: none"> Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram á fyrstu sjö dögum meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 og ekki auka hann í 180 mg einu sinni á sólarhring. Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram eftir fyrstu sjö daga meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð. Síðan skal halda meðferð með Alunbrig áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1. Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.
	Af stigi 3 eða 4	<ul style="list-style-type: none"> Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.
Háþrýstingur	Háþrýstingur af stigi 3 (Slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða þanbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg, þörf á læknisfræðilegu inngrípi, fleiri en eitt blóðþrýstingslækkandi lyf notað, eða þörf á kröftugri meðferð en hefur verið notuð fram til þessa)	<ul style="list-style-type: none"> Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi ≤ 1 (slagbilsþrýstingur < 140 mmHg og þanbilsþrýstingur < 90 mmHg), og halda meðferð síðan áfram með sama skammti. Ef háþrýstingur af stigi 3 kemur aftur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi ≤ 1 og halda meðferð síðan áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
	Háþrýstingur af stigi 4 (lífshættulegar afleiðingar, þörf á bráðu inngripi)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi ≤ 1 (slagbilsþrýstingur < 140 mmHg og þanbilsþrýstingur < 90 mmHg), og halda meðferð síðan áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt. • Ef háþrýstingur af stigi 4 kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.
Hægtaktur (hjartsláttartíðni lægri en 60 slög/mín.)	Hægtaktur með einkennum	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til hægláttur er orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri. • Ef meðferð með lyfi sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið hægtakti er stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig í sama skammti þegar hægláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri. • Ef ekki er verið að gefa samhliða meðferð með lyfi sem vitað er að getur valdið hægtakti, eða ef meðferð með slíku lyfi er ekki stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 þegar hægláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri.
	Hægtaktur með lífshættulegum afleiðingum, þörf á bráðu inngripi	<ul style="list-style-type: none"> • Ef meðferð með lyfi sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið hægtakti er stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 þegar hægláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri. Fylgjast skal ört með hjartsláttartíðni eins og við á samkvæmt klínískum ábendingum. • Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt ef ekki er um að ræða annað lyf sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið einkennunum. • Ef einkenni koma fram aftur skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Hækkun kreatínkínasa (CPK)	Hækkun kreatínkínasa af stigi 3 ($> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti. • Ef hækkun kreatínkínasa af stigi 3 kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
	Hækkun kreatínkínasa af stigi 4 ($> 10,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 2,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
Hækkun á lípasa eða amýlasa	Hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 3 ($> 2,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti. • Ef hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 3 kemur aftur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
	Hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 4 ($> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi ≤ 1 ($\leq 1,5 \times$ efri viðmiðunarmörk) hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
Eiturhrif á lifur	Hækkun á alanínamínótransferasa (ALAT) eða aspartatamínótransferasa (ASAT) af stigi ≥ 3 ($> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk) þar sem bílírúbín er $\leq 2 \times$ efri viðmiðunarmörk	<ul style="list-style-type: none"> • Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum eða gildum sem eru minni eða jöfn og $3 \times$ efri viðmiðunarmörk hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
	Hækkun á alanínamínótransferasa (ALAT) eða aspartatamínótransferasa (ASAT) af stigi ≥ 2 ($> 3 \times$ efri viðmiðunarmörk) þar sem heildarhækkun bílírúbíns er $> 2 \times$ efri viðmiðunarmörk og ekki er um gallteppu eða blóðlýsu að ræða	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Blóðsykurshækkun	Af stigi 3 (hærra en 250 mg/dl eða 13,9 mmól/l) eða hærra	<ul style="list-style-type: none"> Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi blóðsykursstjórn með bestu lækni meðferð skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til fullnægjandi blóðsykursstjórn hefur náðst. Þegar því hefur verið náð skal annaðhvort halda meðferð með Alunbrig áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð fyrir fullt og allt.
Sjóntruflanir	Af stigi 2 eða 3	<ul style="list-style-type: none"> Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi 1 eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.
	Af stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.
Aðrar aukaverkanir	Af stigi 3	<ul style="list-style-type: none"> Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti. Ef einkenni af stigi 3 koma aftur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með lyfinu fyrir fullt og allt.
	Af stigi 4	<ul style="list-style-type: none"> Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1. Ef einkenni af stigi 4 koma aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með lyfinu fyrir fullt og allt.
bpm = slög á mínútu; CPK = kreatínínasi; DBP = þanbilsþrýstingur; HR = hjartsláttur; SBP = slagbilsþrýstingur; ULN = efri viðmiðunarmörk		

*Stig í samræmi við viðmið Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. útgáfu 4.0 (NCI CTCAE v4)).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir um öryggi og verkun Alunbrig hjá sjúklingum 65 ára og eldri benda ekki til þess að skammtaaðlögunar sé þörf hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.8). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 85 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Alunbrig hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Ráðlagt er að gefa sjúklingum með alvarlega (Child-Pugh flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi minnkaðan upphafsskammt af Alunbrig sem hér segir: 60 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana, og eftir það 120 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Alunbrig hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði (eGFR) \geq 30 ml/mín.). Ráðlagt er að gefa sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði $<$ 30 ml/mín.) minnkaðan upphafsskammt af Alunbrig sem hér segir: 60 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana, og eftir það 90 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2). Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi með tilliti til nýrra eða versnandi einkenna frá öndunarfærum sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (t.d. mæði, hósti o.s.frv.), sérstaklega í fyrstu viku meðferðar (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Alunbrig hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Alunbrig er til inntöku. Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Alunbrig má taka með eða án matar.

Forðast skal að neyta greipaldins eða greipaldinsafa því það getur aukið plasmabéttni brigatíníbs (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir á lungu

Alvarlegar, lífshættulegar og banvænar aukaverkanir á lungu, þar á meðal einkenni sem samræmast millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu, geta komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8).

Flestar aukaverkanir á lungu komu fram á fyrstu sjö dögum meðferðar. Aukaverkanir á lungu af stigi 1-2 gengu til baka ef hlé var gert á meðferð eða við skammtaaðlögun. Með hærri aldri og styttri tíma sem leið milli síðasta skammtsins af crizotiníbi og fyrsta skammtsins af Alunbrig (minna en sjö dagar) mátti sjá aukna tíðni þessara aukaverkana á lungu. Hafa skal í huga þessa þætti þegar meðferð með Alunbrig er hafin. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu af völdum lyfjagjafar voru útilokaðir frá lykilrannsókninni.

Sumir sjúklingar fengu lungnabólgu þegar lengra var liðið á meðferðartímann með Alunbrig.

Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi einkenna frá öndunarfærum (t.d. mæði, hósti o.s.frv.), sérstaklega í fyrstu viku meðferðar. Meta skal strax merki um lungnabólgu hjá öllum sjúklingum með versnandi einkenni frá öndunarfærum. Ef grunur leikur á lungnabólgu skal gera hlé á gjöf Alunbrig og meta aðrar hugsanlegar orsakir einkennanna (t.d. lungnasegarek, stækkun æxlis og smitandi lungnabólga). Aðlaga skal skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Háþrýstingur hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Alunbrig stendur. Háþrýsting skal meðhöndla samkvæmt viðmiðunarreglum um stjórn blóðþrýstings. Hafa skal tíðara eftirlit með hjartsláttartíðni hjá sjúklingum ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun lyfja sem vitað er að geti valdið hægtakti. Ef um er að ræða alvarlegan háþrýsting (\geq stig 3) skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi 1 eða upphafsgildi. Aðlaga skal skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

Hægtaktur

Hægtaktur hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar Alunbrig er gefið í samsetningu með öðrum lyfjum sem vitað er að geta valdið hægtakti. Fylgjast skal reglulega með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi.

Ef hægtaktur með einkennum kemur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig og meta samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem vitað er að geta valdið hægtakti. Þegar einkenni hafa gengið til baka skal aðlaga skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2). Ef lífshættulegur hægtaktur er til staðar, ef ekki er verið að gefa samhliða meðferð með lyfi sem vitað er að getur valdið hægtakti eða ef einkennum koma aftur upp skal hætta meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.2).

Sjóntruflanir

Sjóntruflanir hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Sjúklingum skal ráðlagt að tilkynna tafarlaust um einkenni sjóntruflana. Íhuga skal að fá mat augnlæknis og minnka skammta ef upp koma ný alvarleg einkenni frá augum eða ef slík einkenni versna (sjá kafla 4.2).

Hækkun gildi kreatínínasa (CPK)

Hækkun gildi kreatínínasa hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita af öllum óútskýrðum verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum. Fylgjast skal reglulega með gildum kreatínínasa meðan á meðferð með Alunbrig stendur. Gera skal hlé á meðferð með Alunbrig með hliðsjón af því um hve alvarlega hækkun kreatínínasa er að ræða, og aðlaga skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

Hækkun á brisensímum

Hækkun á amýlasa og lípasa hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með gildum lípasa og amýlasa meðan á meðferð með Alunbrig stendur. Gera skal hlé á meðferð með Alunbrig með hliðsjón af því um hve alvarlega hækkun er að ræða, og aðlaga skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

Eiturhrif á lifur

Hækkun á lifrarenímum (aspartatamínótransferasi, alanínámínótransferasi) og bílírúbíni hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Meta skal lifrarstarfsemi, þar á meðal ASAT, ALAT og heildarbílírúbín, áður en meðferð með Alunbrig er hafin og síðan á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar. Eftir það skal viðhafa reglulegt eftirlit. Gera skal hlé á meðferð með hliðsjón af því um hve alvarlega hækkun er að ræða, og aðlaga skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig. Meta skal fastandi blóðsykur áður en meðferð með Alunbrig er hafin og með reglulegu millibili eftir það. Hefja skal blóðsykurlækkandi meðferð eða hún aðlöguð eins og á þarf að halda. Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi blóðsykursstjórn með bestu læknismeðferð skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til fullnægjandi blóðsykursstjórn hefur náðst. Þegar einkenni hafa gengið til baka ætti að íhuga skammtaminnkun eins og lýst er í töflu 1, eða að stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.

Milliverkanir lyfja

Forðast skal notkun Alunbrig samhliða öflugum CYP3A-hemlum. Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla skal minnka skammt Alunbrig úr 180 mg í 90 mg, eða úr 90 mg í 60 mg. Þegar meðferð með öflugum CYP3A-hemli hefur verið hætt skal hefja meðferð með Alunbrig á ný í þeim skammti sem þóldist áður en meðferð hófst með öflugum CYP3A-hemli.

Forðast skal notkun Alunbrig samhliða öflugum og meðalöflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.5).

Frjósemi

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn sem ekki er hormónagetnaðarvörn meðan á meðferð með Alunbrig stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt lyfsins. Ráðleggja skal karlmonnum sem eiga kvenkyns maka á barnseignaraldri að nota

örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt af Alunbrig (sjá kafla 4.6).

Laktósi

Alunbrig inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþjól, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efni sem geta aukið þéttni brigatíníbs í plasma

CYP3A-hemlar

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að brigatíníbi er hvarfefni CYP3A4/5. Hjá heilbrigðum þátttakendum sem fengu endurtekna 200 mg skammta tvisvar á sólarhring af ítrakónazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, samhliða stökum 90 mg skammti af brigatíníbi, jókst C_{max} brigatíníbs um 21%, AUC_{0-INF} um 101% (tvöföldun) og AUC_{0-120} um 82% (< tvöföldun), samanborið við 90 mg skammt af brigatíníbi sem gefinn var einn og sér. Forðast skal notkun öflugra CYP3A-hemla samhliða Alunbrig, þar á meðal en takmarkast ekki við, ákveðin veirueyðandi lyf (t.d. indínavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír), makrólíðasýklalyf (t.d. klaritromýsín, telítromýsín, tróleandómýsín), sveppalyf (t.d. ketókónazól, voríkónazól), mibefradíl og nefazódón. Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun öflugra CYP3A-hemla skal minnka skammt Alunbrig um u.þ.b. 50% (þ.e. úr 180 mg í 90 mg, eða úr 90 mg í 60 mg). Þegar meðferð með öflugum CYP3A-hemli hefur verið hætt skal hefja meðferð með Alunbrig á ný í þeim skammti sem þóldist áður en meðferð hófst með öflugum CYP3A-hemli.

Meðalöflugir CYP3A-hemlar (t.d. diltíazem og verapamíl) geta aukið AUC brigatíníbs um u.þ.b. 40%, byggt á niðurstöðum lyfjahvarfalíkans á lífeðlisfræðilegum grunni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Alunbrig samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-hemla. Fylgjast skal náið með sjúklingum þegar Alunbrig er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A-hemlum.

Forðast skal að neyta greipaldins eða greipaldinsafa því það getur einnig aukið plasmabéttni brigatíníbs (sjá kafla 4.2).

CYP2C8-hemlar

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að brigatíníbi er hvarfefni CYP2C8. Hjá heilbrigðum þátttakendum sem fengu endurtekna 600 mg skammta tvisvar á sólarhring af gemfibrózili, sem er öflugur CYP2C8-hemill, samhliða stökum 90 mg skammti af brigatíníbi, minnkaði C_{max} brigatíníbs um 41%, AUC_{0-INF} um 12% og AUC_{0-120} um 15%, samanborið við 90 mg skammt af brigatíníbi sem gefinn var einn og sér. Áhrif gemfibrózils á lyfjahvörf brigatíníbs eru ekki klínískt marktæk og orsök minnkaðrar útsetningar brigatíníbs er óþekkt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða gjöf öflugra CYP2C8-hemla.

P-gp- og BCRP-hemlar

Brigatíníbi er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro*. Þar sem brigatíníbi hefur mikla leysni og mikið gegndræpi er ekki búist við að hömlun á P-gp og BCRP leiði til klínískt marktækrar breytingar á altækri útsetningu brigatíníbs. Ekki er þörf á skammtaaðlögun Alunbrig við samhliða gjöf P-gp- og BCRP-hemla.

Efni sem geta dregið úr þéttni brigatíníbs í plasma

CYP3A-virkjar

Hjá heilbrigðum þátttakendum sem fengu endurtekna 600 mg skammta einu sinni á sólarhring af rífampisíni, sem er öflugur CYP3A-virki, samhliða stökum 180 mg skammti af brigatíníbi, minnkaði C_{max} brigatíníbs um 60%, AUC_{0-INF} um 80% (fimmfalt) og AUC_{0-120} um 80% (fimmfalt), samanborið við 180 mg skammt af brigatíníbi sem gefinn var einn og sér. Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A-virki með Alunbrig, þar á meðal en ekki takmarkað við rífampisín, karbamazepín, fenýtóín, rífabútín, fenóbarbital og jóhannesarjurt.

Meðalöflugir CYP3A-virkjar geta minnkað AUC brigatiníbs um u.þ.b. 50%, byggt á niðurstöðum lyfjahvarfalíkans á lífeðlisfræðilegum grunni. Forðast skal samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-virkja með Alunbrig, þar á meðal en ekki takmarkað við efavírenz, módafíníl, bósentan, etravírín og nafcillín.

Efni sem brigatiníb getur haft áhrif á, hvað varðar plasmabéttni þeirra

CYP3A-hvarfefni

Í *in vitro* rannsóknum á lifrarþekjufrumum hefur verið sýnt fram á að brigatiníb er virkir fyrir CYP3A4. Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með næmum hvarfefnum CYP3A hafa ekki verið gerðar. Brigatiníb getur dregið úr plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Því skal forðast samhliða gjöf Alunbrig með CYP3A-hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníl, fentanýl, kínidín, cýklósporín, sírólímus, takrólímus) þar sem verkun þeirra getur minnkað.

Alunbrig kann einnig að virkja önnur ensím og flutningsprótein (t.d. CYP2C, P-gp) með sama hætti og virkjun CYP3A á sér stað (t.d. virkjun pregnane X viðtaka).

Hvarfefni flutningspróteina

Samhliða notkun brigatiníbs með hvarfefnum P-gp, (t.d. digoxín, dabígaþran, kolsísín, pravastatín), BCRP (t.d. metótrexat, rósuvasatín, súlfasalazín), lífrænnar katjónaferju 1 (OCT1), MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1) og MATE2K (multidrug and toxin extrusion protein 2K) getur aukið plasmabéttni þessara efna. Fylgjast skal náið með sjúklingum þegar Alunbrig er gefið samhliða hvarfefnum þessara flutningspróteina sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. dígoxín, dabígaþran, metótrexat).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þunguðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri sem fá meðferð með Alunbrig að verða ekki þunguðar og ráðleggja skal körlum sem fá meðferð með Alunbrig að fedra ekki barn meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn sem ekki er hormónagetnaðarvörn meðan á meðferð með Alunbrig stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt lyfsins. Ráðleggja skal karlmonnum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt af Alunbrig.

Meðganga

Alunbrig gæti valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðri konu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Alunbrig á meðgöngu. Ekki má nota Alunbrig á meðgöngu nema meðferð sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef Alunbrig er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður barnshafandi meðan á meðferð með lyfinu stendur, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Alunbrig skilst út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar geta ekki útilokað hugsanlegan útskilnað í brjóstamjólki. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Alunbrig stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Alunbrig á frjósemi hjá mönnum. Upplýsingar byggðar á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá karldýrum gefa til kynna að Alunbrig geti valdið skertri frjósemi hjá körlum (sjá kafla 5.3). Klínískt gildi þessara niðurstaðna fyrir frjósemi hjá mönnum er óljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Alunbrig hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar sem sjúklingar geta upplifað sjóntruflanir, sundl eða þreytu þegar þeir taka Alunbrig.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla komu fram í tveimur klínískum rannsóknum:

Rannsókn 201 (ALTA): Slembiröðuð, opin, fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein sem fengu Alunbrig (N = 219) sem höfðu versnað á crizotinibi. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Alunbrig í skammtinum 90 mg einu sinni á sólarhring (90 mg skammtaáætlun) eða 180 mg einu sinni á sólarhring eftir að hafa fengið 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana (180 mg skammtaáætlun).

Rannsókn 101: Opin fjölsetra eins eða tveggja fasa rannsókn með stækkandi skömmtum/útvíkkun skammta (dose escalation/expansion) hjá sjúklingum með langt genginn illkynja sjúkdóm.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alunbrig í ráðlögðum skömmtum voru hækkuð gildi ASAT, blóðsykurshækkun, hækkun insúlíns í blóði, blóðleysi, hækkuð gildi CPK, ógleði, hækkuð gildi lípasa, fækkun eitifrumna, hækkuð gildi ALAT, niðurgangur, hækkuð gildi amýlasa, þreyta, hósti, höfuðverkur, hækkuð gildi alkalísks fosfatas, blóðfosfatskortur, hækkuð gildi APTT, útbrot, uppköst, mæði, háþrýstingur, fækkun hvítra blóðkorna, vöðvaverkir og úttaugakvilli.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alunbrig í ráðlögðum skömmtum, aðrar en þær sem mátti rekja til framvindu á æxlisvexti voru lungnabólga (pneumonitis, pneumonia) og mæði.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í ALTA-rannsókninni og rannsókn 101 við ráðlagða skammta eru settar fram í töflu 3 og flokkaðar eftir líffæraflokkum, staðalheitum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alunbrig í ALTA-rannsókninni og rannsókn 101 samkvæmt CTCAE (viðmið fyrir aukaverkanir, Common Terminology Criteria for Adverse Events, útgáfu 4.0)

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir [†] af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga ^a Sýking í efri hluta öndunarfæra	
	Algengar		Lungnabólga ^a
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun eitifrumna Hækkuð gildi APTT Fækkun hvítra blóðkorna Fækkun daufkyrninga Fækkun blóðflagna	Fækkun eitifrumna
	Algengar		Hækkuð gildi APTT Blóðleysi Fækkun daufkyrninga

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir [†] af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðsykurshækkun Hækkun insúlíns í blóði ^b Blóðfosfatlækkun Minnkuð matarlyst Blóðkalíumlækkun Blóðmagnésíumlækkun Blóðnatrínlækkun Blóðkalsíumhækkun	
	Algengar		Blóðfosfatskortur blóðsykurshækkun Blóðnatrínlækkun Blóðkalíumlækkun Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi	
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ^c Úttaugakvilli ^d Sundl	
	Algengar	Minnisskerðing Bragðtruflun	Úttaugakvilli ^d Höfuðverkur ^c
Augu	Mjög algengar	Sjóntruflanir ^e	
	Algengar		Sjóntruflanir ^e
Hjarta	Algengar	Hraðtaktur ^f Lenging á QT-bili á hjartarafriti Hægtaktur ^g Hjartsláttarónot	
	Sjaldgæfar		Lenging á QT-bili á hjartarafriti
Æðar	Mjög algengar	Háprýstingur	Háprýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti Mæði ^h	
	Algengar	Lungnabólga ⁱ	Lungnabólga ⁱ Mæði ^h
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hækkuð gildi lípasa Ógleði Niðurgangur ^j Hækkuð gildi amýlasa Uppköst Hægðatregða Kviðverkur ^k Munnþurrkur Munnbólga ^l	Hækkuð gildi lípasa
	Algengar	Meltingartruflanir Vindgangur	Hækkuð gildi amýlasa Kviðverkur ^k
	Sjaldgæfar	Brisbólga	Ógleði Meltingartruflanir Brisbólga

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir [†] af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkuð gildi ASAT Hækkuð gildi ALAT Hækkuð gildi alkalískis fosfatasa	
	Algengar	Hækkuð gildi laktat dehydrógenasa í blóði Gallrauðadreyri	Hækkuð gildi ALAT Hækkuð gildi ASAT Hækkuð gildi alkalískis fosfatasa Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ^m Kláði	
	Algengar	Húðþurrkur Ljósnaemisviðbrögð	Útbrot ^m Ljósnaemisviðbrögð
	Sjaldgæfar		Húðþurrkur
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði Vöðvaverkir ⁿ Liðverkir Stoðkerfisverkir í brjóstakassa	Hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði
	Algengar	Verkir í útlími Stirðleiki í stoðkerfi	Verkir í útlími
	Sjaldgæfar		Vöðvaverkir ⁿ
Nýru og þvægfæri	Mjög algengar	Hækkun á kreatíníni í blóði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta ^o Bjúgur ^p Sótthiti	
	Algengar	Verkur Brjóstverkir, ekki frá hjarta Óþægindi fyrir brjósti	Þreyta ^o
	Sjaldgæfar		Brjóstverkir, ekki frá hjarta Sótthiti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap	
	Sjaldgæfar		Þyngdartap

^a Nær yfir ódæmigerða lungnabólgu, lungnabólgu, ásvelgingarlungnabólgu, lungnabólgu af völdum pseudomonas-sýkingar, sýkingu í neðri hluta öndunarfaræra, veirusýkingu í neðri hluta öndunarfaræra, sýkingu í lungum

^b Flokkun á ekki við

^c Nær yfir höfuðverk, hvílfarhöfuðverk, óþægindi í höfði, migreni, spennuhöfuðverk

^d Nær yfir náladofa, úttaugakvilla í skyntaugum, tilfinningartruflanir, aukið skynnæmi, snertiskynsminnkun, taugahvot, úttaugakvilla, taugaskemmdir, úttaugakvilla í hreyfitaugum, fjöltaugakvilla

^e Nær yfir breytta dýptarskynjun, augnþreytu, drer, áunna litblindu, tvísýni, gláku, aukinn augnþrýsting, sjónudepilsbjúg, ljósfælni, blossasýn, sjónubjúg, þokusýn, minnkaða sjónskerpu, breytingu á sjónsviði, sjónskerðingu, glerhlaupslos, augngrugg, tímabundna blindu

^f Nær yfir skútahraðtakt, hraðtakt

^g Nær yfir hægtakt, skútahæglátt

^h Nær yfir mæði, áreynslumæði

ⁱ Nær yfir millivefslungnasjúkdóm, lungnabólgu

^j Nær yfir niðurgang, niðurgang vegna sýkingar

^k Nær yfir óþægindi í kviðarholi, þaninn kvið, kviðverki, verki í neðri hluta kviðarhols, verki í efri hluta kviðarhols, verki undir bringspólum

^l Nær yfir munnangursbólgu, munnbólgu, sár í munnslímhúð, sár í munni, blöðrur í munnslímhúð

^m Nær yfir húðbólgu sem líkist þrymlabólum, hörundsroða, húðflagningsútbrot, útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuðútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, graftrarbólúútbrot, húðbólgu, ofnæmishúðbólgu, almennan húðroða, útbrot tengd hásekkjum, ofsakláða

ⁿ Nær yfir verki í stoðkerfi, vöðvaverki, vöðvakrampa, vöðvastífleika, vöðvakippi, óþægindi í stoðkerfi

^o Nær yfir þröttleysi, þreytu

^p Nær yfir bjúg á augnlokum, bjúg í andliti, staðbundinn bjúg, útlímabjúg, bjúg umhverfis augu, bólgu í andliti, almennan bjúg, bólgu á útlímum

[†] Tíðni aukaverkana sem greindar voru með breytingum á efnasamsetningu blóðs og breytingum á blóði var ákvörðuð með hliðsjón af tíðni frávíka frá upphafsgildum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á lungu

Í ALTA-rannsókninni fundu 6,4% sjúklinga fyrir aukaverkunum á lungu af hvaða stigi sem er, þar á meðal millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu, lungnabólgu og mæði, fljótlega eftir að meðferð hófst (innan 9 daga, miðgildi tíma fram að einkennum var 2 dagar); 2,7% sjúklinga fengu aukaverkanir á lungu af stigi 3-4, og einn sjúklingur (0,5%) fékk banvæna lungnabólgu. Í kjölfar aukaverkana á lungu af stigi 1-2 var ýmist gert hlé á meðferð með Alunbrig og hún síðan hafin að nýju, eða skammtur var minnkaður. Snemmkomnar aukaverkanir á lungu komu einnig fram í rannsóknunum með stækkandi skömmtum (dose escalation) (N = 137, rannsókn 101), þar á meðal þrjú tilvik sem leiddu til dauða (súrefnisskortur, brátt andnaðarheilkenni og lungnabólga).

Að auki fengu 2,3 % sjúklinga í ALTA-rannsókninni lungnabólgu síðar í meðferðinni, þar af fengu 2 sjúklingar lungnabólgu af stigi 3 (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aldraðir

Í ALTA-rannsókninni fengu 13,5 % sjúklinga \geq 65 ára snemmkomnar aukaverkanir á lungu, samanborið við 4,2% sjúklinga $<$ 65 ára.

Háþrýstingur

Í ALTA-rannsókninni var greint frá háþrýstingi hjá 28% sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun, 10% voru með háþrýsting af stigi 3. Skammtaminnkun vegna háþrýstings var gerð hjá 0,9% þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun. Meðalslagbilsþrýstingur og -þanbilsþrýstingur hækkaði með tímanum hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hægtaktur

Í ALTA-rannsókninni var greint frá hægtakti hjá 4,5% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun.

Tilkynnt var um hjartsláttartíðni undir 50 slögum á mínútu hjá 8,2% þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjóntruflanir

Í ALTA-rannsókninni var greint frá sjóntruflunum hjá 18% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Þar af var greint frá þremur tilvikum aukaverkana af stigi 3 (2,7%), meðal annars var um að ræða sjónudepilsbjúg og drer.

Skammtaminnkun vegna sjóntruflana var gerð hjá tveimur (1,8%) þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Úttaugakvilli

Í ALTA-rannsókninni var greint frá úttaugakvilla hjá 27,3% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Hjá þrjátíu prósent sjúklinga hjöðnuðu allir úttaugakvillar. Miðgildi þess tíma sem aukaverkunin úttaugakvilli varði var 4,5 mánuðir og lengst vörðu einkenni í 28,7 mánuði.

Hækkuð gildi kreatínínasa (CPK)

Í ALTA-rannsókninni var greint frá hækkuðum gildum kreatínínasa hjá 50% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Tíðni hækunar af stigi 3-4 var 13,6%. Miðgildistími fram að hækkuðum gildum kreatínínasa var 27 dagar.

Skammtaminnkun vegna hækkaðra gilda kreatínínasa var gerð hjá 6,4% þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hækkun á brisensímum

Í ALTA-rannsókninni var greint frá hækkuðum gildum amýlása og lípasa hjá 43% og 50% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð. Hækkun amýlása og lípasa af

stigi 3 og 4 kom fram hjá 8,2% og 10% sjúklinga, í sömu röð. Miðgildistími fram að byrjunareinkennum um hækkuð gildi amýlasa og lípasa var 17 dagar og 29 dagar, í sömu röð.

Skammtaminnkun vegna hækkaðra gilda lípasa og amýlasa var gerð hjá 1,8% og 0,9% þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hækkun lifrarensíma

Í ALTA-rannsókninni var greint frá hækkuðum gildum ALAT og ASAT hjá 46% og 65% þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð. Hækkuð gildi ALAT og ASAT af stigi 3 og 4 kom fram hjá 5,5% og 3,6% sjúklinga, í sömu röð.

Engin skammtaminnkun var gerð hjá sjúklingum vegna hækkunar á gildum ALAT eða ASAT.

Blóðsykurshækkun

Í ALTA-rannsókninni kom blóðsykurshækkun fram hjá 69% sjúklinga. Blóðsykurshækkun af stigi 3 kom fram hjá 7,3% sjúklinga.

Engin skammtaminnkun var gerð hjá sjúklingum vegna blóðsykurshækkunar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Sértækt mótefni gegn ofskömmun Alunbrig er ekki fyrir hendi. Ef ofskömmun skyldi eiga sér stað skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.8) og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01XE43

Verkunarháttur

Brigatiníb er týrósinkínasahemill sem hefur áhrif á ALK, æxlisgenið ROS1 (c-ros oncogene 1) og viðtakann IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor). Í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum hamlaði brigatiníb sjálfkrafa fosforyleringu á ALK og ALK-miðlaðri fosforyleringu á STAT3, sem er merkjaprótein neðar í ferlinu (downstream signalling protein).

In vitro hamlaði brigatiníb fjölgun frumulína sem tjáðu samrunapróteinin EML4-ALK og NPM-ALK og sýndi fram á skammtaháða hömlun á vexti EML4-ALK-jákvæðs NSCLC í ósamgena ágræðslu hjá músum. *In vitro* og *in vivo* hamlaði brigatiníb lífvænleika frumna sem tjáðu stökkbreytt form EML4-ALK sem tengjast viðnámi gegn ALK-hemlum, þar á meðal G1202R og L1196M.

Raflífeðlisfræði hjartans

Í rannsókn 101 voru áhrif Alunbrig á lengingu QT-bils metin hjá 123 sjúklingum með langt gengið krabbamein eftir gjöf brigatiníbs í skömmtum á bilinu 30 mg til 240 mg einu sinni á sólarhring. Hámarksbreyting QTcF (QT-bil sem leiðrétt var með Fridericia-aðferðinni) frá upphafsgildum var að meðaltali undir 10 millisek. Greining á QT-bili með hliðsjón af útsetningu bendir ekki til þess að lenging á QTc-bili sé háð þéttni.

Verkun og öryggi

ALTA-rannsóknin

Öryggi og verkun Alunbrig var metin í slembiraðaðri (1:1) opinni, fjölsetra rannsókn (ALTA) hjá 222 fullorðnum sjúklingum með staðbundið langt gengið ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein eða ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein með meinvörpum, sem höfðu versnað á crizotiníbi. Þátttökuskilyrði heimiluðu sjúklingum með staðfesta ALK-endurröðun samkvæmt viðurkenndu prófi, ECOG-færnistuðul á bilinu 0-2, og fyrri sögu um krabbameinslyfjameðferð þátttöku. Að auki voru sjúklingar með meinvörp í miðtaugakerfi hæfir til þátttöku, að því tilskildu að einkenni frá taugakerfi væru í jafnvægi og ekki væri þörf á að auka skammt barkstera. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu tengda lyfjagjöf gátu ekki tekið þátt.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Alunbrig í skammtinum 90 mg einu sinni á sólarhring (90 mg skammtaáætlun, N = 112) eða 180 mg einu sinni á sólarhring eftir að hafa fengið 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana (180 mg skammtaáætlun, N = 110). Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 22,9 mánuðir. Slembiröðun var lagskipt samkvæmt eftirfarandi viðmiðum: Meinvörp í heila (til staðar, ekki til staðar) og besta svörun við fyrri meðferð með crizotiníbi (alger svörun, hlutasvörun, önnur svörun/óþekkt).

Aðalmælikvarði á útkomu var staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR) sem metin var af rannsakanda samkvæmt RECIST útg. 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Aðrir mælikvarðar á útkomu voru meðal annars staðfest hlutlæg svörunartíðni að mati óháðrar matsnefndar (IRC, Independent Review Committee); tími fram að svörun; lifun án versnunar (PFS); varanleiki svörunar (DOR); heildarlifun; og hlutlæg svörunartíðni innan hausnúpu (intracranial ORR) og varanleiki svörunar innan hausnúpu (intracranial DOR) að mati óháðrar matsnefndar.

Í ALTA-rannsókninni voru lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni í upphafi sem hér segir: Miðgildi aldurs 54 ár (á bilinu 18 til 82, 23% 65 ára og eldri); 67% voru hvítir og 31% voru af asískum uppruna; 57% voru kvenkyns, 36% voru með ECOG stigun 0, 57% með ECOG stigun 1 og 7% með ECOG stigun 2; 60% höfðu aldrei reykt, 35% voru hættir að reykja og 5% reyktu ennþá; 98% voru með sjúkdóm á stigi IV; 97% voru með kirtilfrumukrabbamein; og 74% höfðu gengist undir fyrri krabbameinslyfjameðferð. Algengustu staðir meinvarpa utan brjóstakassa voru sem hér segir: 69% í heila (þar af höfðu 62% fengið fyrri geislameðferð á heila), 39% í beinum og 26% í lifur.

Niðurstöður varðandi verkun samkvæmt greiningu á ALTA-rannsókninni eru teknar saman í töflu 4 og Kaplan-Meier (KM) línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda er sýnt á mynd 1.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun samkvæmt ALTA-rannsókninni (ITT-þýði)

Verkunarbreyta	Mat rannsakanda		Mat óháðrar matsnefndar	
	90 mg skammtaáætlun* N = 112	180 mg skammtaáætlun† N = 110	90 mg skammtaáætlun* N = 112	180 mg skammtaáætlun† N = 110
Hlutlæg svörunartíðni				
(%)	46%	56%	51%	56%
Öryggisbil‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Tími fram að svörun				
Miðgildi (mánuðir)	1,8	1,9	1,8	1,9
Varanleiki svörunar				
Miðgildi (mánuðir)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% öryggisbil	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Lifun án versnunar				
Miðgildi (mánuðir)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% öryggisbil	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Heildarlifun				
Miðgildi (mánuðir)	29,5	34,1	Á ekki við	Á ekki við
95% öryggisbil	(18;2; ekki hægt að áætla)	(27,7; ekki hægt að áætla)	Á ekki við	Á ekki við
Líkur á lifun í 12 mánuði (%)	70,3%	80,1%	Á ekki við	Á ekki við

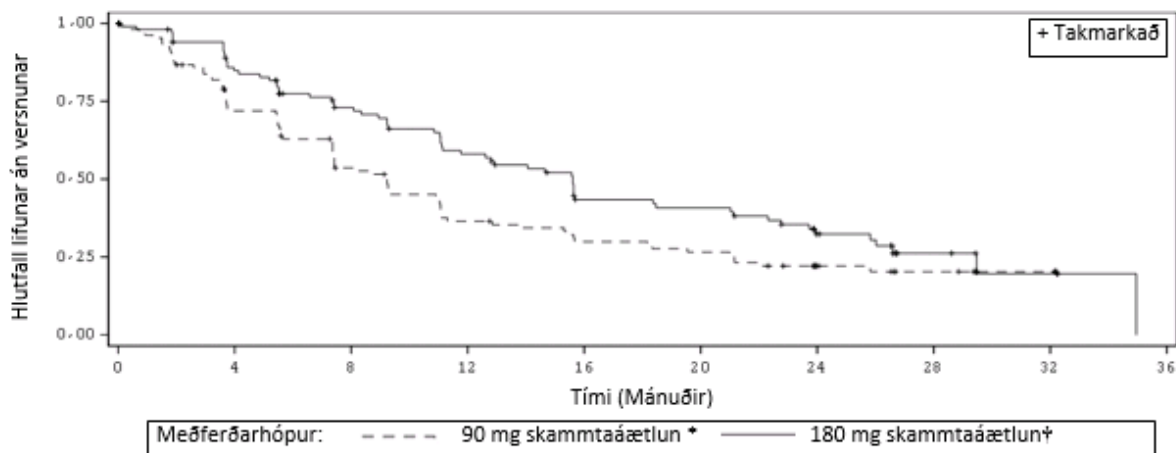
CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla; NA = á ekki við

*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

†180 mg einu sinni á sólarhring í kjölfar 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana

‡Öryggisbil fyrir hlutlæga svörunartíðni að mati rannsakanda er 97,5% og fyrir hlutlæga svörunartíðni að mati óháðrar matsnefndar er 95%

Mynd 1: Almenn lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda: ITT-þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ALTA-rannsóknin)



Skammstafanir: ITT = samkvæmt meðferðaráætlun

Athugið: Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var skilgreind sem tíminn frá því að meðferð hófst þar til versnunar sjúkdóms varð fyrst vart, eða tími fram að andláti, hvort sem kemur á undan.

*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

†180 mg einu sinni á sólarhring í kjölfar 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana

Mat óháðrar matsnefndar á hlutlægri svörunartíðni innan hauskúpu og varanleika svörunar innan hauskúpu hjá sjúklingum úr ALTA-rannsókninni með mælanleg meinvörp í heila (≥ 10 mm þar sem þvermál er stærst) í upphafi er tekið saman í töflu 5.

Tafla 5: Verkun innan hauskúpu hjá sjúklingum í ALTA-rannsókninni með mælanleg meinvörp í heila í upphafi

Verkunarbreyta samkvæmt óháðri matsnefnd	Sjúklingar með mælanleg meinvörp í heila í upphafi	
	90 mg skammtaáætlun* (N = 26)	180 mg skammtaáætlun† (N = 18)
Hlutlæg svörunartíðni innan hauskúpu		
(%)	50%	67%
95% öryggisbil	(30; 70)	(41; 87)
Tíðni sjúkdómshömlunar innan hauskúpu		
(%)	85%	83%
95% öryggisbil	(65; 96)	(59; 96)
Varanleiki svörunar innan hauskúpu‡		
Miðgildi (mánuðir)	9,4	16,6
95% öryggisbil	(3,7; 24,9)	(3,7; ekki hægt að áætla)

CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla

*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

†180 mg einu sinni á sólarhring í kjölfar 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana

‡Atvik ná meðal annars yfir versnun sjúkdóms innan hauskúpu (ný æxli, aukning á þvermáli markæxlis innan hauskúpu um $\geq 20\%$ frá lægsta gildi, eða ótvíræð versnun á æxlum innan hauskúpu sem ekki eru markæxli) eða dauða.

Hjá sjúklingum með meinvörp í heila af hvaða gerð sem var við upphafsgildi var tíðni sjúkdómshömlunar innan hauskúpu 77,8% (95% öryggisbil 67,2-86,3) í 90 mg meðferðarminum (N = 81) og 85,1% (95% öryggisbil 75-92,3) í 180 mg meðferðarminum (N = 74).

Rannsókn 101

Í aðskilinni skammtarannsókn fengu 25 sjúklingar með ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein sem versnuðu á crizotiníbi Alunbrig í skammtinum 180 mg einu sinni á sólarhring í kjölfar 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana. Af þeim höfðu 19 sjúklingar sýnt hlutlæga svörun samkvæmt mati rannsakanda (76%, 95% öryggisbil: 55; 91) og samkvæmt Kaplan-Meier var áætlað miðgildi varanleika svörunar meðal þessara 19 sjúklinga 26,1 mánuðir (95% öryggisbil: (7,9; 26,1)). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt Kaplan-Meier var 16,3 mánuðir (95% öryggisbil: 9,2; ekki hægt að meta) og líkur á 12 mánaða heildarlifun voru 84,0% (95% öryggisbil: (62,8; 93,7)).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Alunbrig hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (smáfrumukrabbameini og krabbameini sem ekki er af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í rannsókn 101 var miðgildistími fram að hámarksþéttni (T_{max}) eftir inntöku staks skammts af brigatiníbi (30-240 mg) 1-4 klst. eftir inntöku. Eftir stakan skammt og við jafnvægi var altæk útsetning í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 60-240 mg einu sinni á sólarhring. Væg uppsöfnun kom fram við endurtekna skammta (margfeldismeðaltal uppsöfnunarhlutfalls: 1,9 til 2,4).

Margfeldismeðaltal C_{max} í jafnvægi fyrir brigatiníb í skömmtunum 90 mg og 180 mg einu sinni á sólarhring var 552 og 1.452 ng/ml, í sömu röð, og samsvarandi $AUC_{0,\tau}$ var 8.165 og 20.276 klst. ng/ml, í sömu röð. Brigatiníb er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp og BCRP.

Hjá heilbrigðum einstaklingum lækkaði fiturík máltíð C_{max} brigatíníbs um 13% samanborið við töku lyfsins á fastandi maga, án þess að hafa áhrif á AUC. Brigatíníb má gefa með eða án matar.

Dreifing

Brigatíníb var miðlungsmikið (91%) bundið plasmapróteinum hjá mönnum og binding var ekki háð þéttni. Þéttnihlutfall blóðs miðað við plasma er 0,69. Hjá sjúklingum sem fengu brigatíníb 180 mg einu sinni á sólarhring var margfeldis meðaltal dreifingarrúmmáls (V_z/F) brigatíníbs við jafnvægi 153 lítrar, sem bendir til meðalmikillar dreifingar í vefjum.

Umbrot

In vitro rannsóknir hafa leitt í ljós að brigatíníb umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 og CYP3A4, og að mun minna leyti fyrir tilstilli CYP3A5.

N-demetylering og systeinsamtenging voru tvær helstu úthreinsunarleiðirnar hjá heilbrigðum þátttakendum eftir inntöku á stökum 180 mg skammti af [^{14}C] brigatíníbi. 48%, 27% og 9,1% geislavirka skammtsins skildist út í þvagi og hægðum samanlagt sem óbreytt brigatíníb, N-desmetýlbrigatíníb (AP26123) og brigatíníbsysteinsamtenging, í sömu röð. Óbreytt brigatíníb var helsta geislavirka efnið í blóðrásinni (92%) ásamt AP26123 (3,5%), aðalumbrotsefninu sem kom einnig fram *in vitro*. AUC fyrir AP26123 í plasma hjá sjúklingum við jafnvægi var < 10 % af útsetningu brigatíníbs. Í kínasa- og frumugreiningum *in vitro* hamlaði umbrotsefnið AP26123 ALK með u.þ.b. þrefalt lægri virkni en brigatíníb.

Brotthvarf

Hjá sjúklingum sem fengu brigatíníb 180 mg einu sinni á sólarhring var margfeldis meðaltal sýnilegrar úthreinsunar við inntöku (CL/F) brigatíníbs 13 l/klst. og miðgildi helmingunartíma brotthvarfs úr plasma var 24 klst.

Útskilnaður brigatíníbs er að mestu með hægðum. Hjá sex heilbrigðum karlmönnum sem fengu stakan 180 mg skammt af [^{14}C]brigatíníbi til inntöku skildust 65% af gefnum skammti út með hægðum og 25% af gefnum skammti með þvagi. 41% og 86% heildargeislavirkni í hægðum annars vegar og í þvagi hins vegar var frá óbreyttu brigatíníbi, afgangurinn var umbrotsefni.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf brigatíníbs voru skilgreind hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (N = 9), og hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, N = 6), miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, N = 6) eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, N = 6). Lyfjahlvörf brigatíníbs voru svipuð hjá heilbrigðum þátttakendum með eðlilega lifrarstarfsemi annars vegar og hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) hins vegar. Óbundið AUC_{0-INF} var 37% hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) í samanburði við heilbrigða þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf brigatíníbs eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði ≥ 30 ml/mín.), miðað við niðurstöður lyfjahlvorfagreiningar á þýðinu. Í lyfjahlvorfannsókn var óbundið AUC_{0-INF} 94% hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði < 30 ml/mín., N = 6) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði ≥ 90 ml/mín., N = 8) (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur og kyn

Lyfjahlvorfagreiningar á þýði leiddu í ljós að kynþáttur og kyn hafa engin áhrif á lyfjahlvörf brigatíníbs.

Aldur, líkamsþyngd og albúmínþéttni

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu í ljós að líkamsþyngd, aldur og albúmínþéttni hafa engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf brigatiníbs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi með brigatiníbi leiddu í ljós möguleika á aukaverkunum á lungu (breyttur öndunarhraði; við skammta sem voru 1-2 sinnum C_{max} í mönnum), aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi (breyting á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi; við skammta sem voru 0,5 sinnum C_{max} í mönnum) og aukaverkunum á nýrnastarfsemi (skerðing á nýrnastarfsemi; við skammta sem voru 1-2,5 sinnum C_{max} í mönnum), en bentu ekki til hættu á lengingu á QT-bili eða áhrifa á starfsemi taugakerfis.

Aukaverkanir sem sáust hjá dýrum við skömmtun svipaða meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru sem hér segir: Í meltingarvegi, beinmerg, augum, eistum, lifur, nýrum, beinum og hjarta. Þessar aukaverkanir voru almennt afturkræfar á batatímabilinu án skammta, þó voru áhrif á augu og eistu greinileg undantekning vegna skorts á bata.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram breytingar á lungum (svampkenndar gleypifrumur í lungnablöðrum) hjá öpum við skammta sem voru $\geq 0,2$ sinnum AUC í mönnum; þó var um vægar breytingar að ræða, svipaðar þeim sem greint var frá í niðurstöðum rannsókna á öpum sem höfðu ekki áður fengið lyfið, og engar klínískar vísbendingar voru um öndunarerfiðleika hjá þessum öpum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum brigatiníbs hafa ekki verið gerðar.

In vitro var brigatiníbi ekki stökkbreytingavaldandi í bakteríuprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu (Ames) eða við greiningu á litningabreytingum á spendýrafrumum, en fjöldi smákjarna í smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum jókst lítillega. Virkjun smákjarna átti sér stað vegna óeðlilegrar aðgreiningar litninga (aneugenicity) en ekki vegna litningaskemmda. Þessi áhrif komu fram við u.þ.b. fimmfalda útsetningu hjá mönnum ef miðað er við skammtinn 180 mg einu sinni á sólarhring.

Brigatiníbi getur skert frjósemi karla. Eiturverkanir á eistu komu fram við endurtekna skammta í dýrarrannsóknum. Niðurstöður hjá rottum voru meðal annars minni þyngd eistna, sáðblaðra og blöðruhálskirtils, sem og rýrnun á eistnaþíplum; þessi áhrif voru ekki afturkræf á batatímabilinu. Niðurstöður hjá öpum voru meðal annars minnkun eistna ásamt smásjargögnum um vanmyndun sæðisfrumna; þessi áhrif voru afturkræf á batatímabilinu. Í heildina komu þessi áhrif á æxlunarfæri hjá karlkyns rottum og öpum fram við útsetningu sem var $\geq 0,2$ sinnum AUC hjá sjúklingum sem fengu skammtinn 180 mg einu sinni á sólarhring. Engin greinileg áhrif komu fram á æxlunarfæri kvendýra í almennum eiturefnafræðilegum rannsóknum á rottum og öpum.

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura þar sem unगाfullar rottur fengu daglega skammta af brigatiníbi meðan á líffæramyndun stóð komu fram skammtaháðar vanskapanir á beinagrind við skammta sem voru allt niður í u.þ.b. 0,7 sinnum útsetning hjá mönnum miðað við AUC við skammtinn 180 mg einu sinni á sólarhring. Niðurstöður rannsókna voru meðal annars fósturdauði, slakari vöxtur fósturs og breytingar á beinagrind.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Vatnsfælin kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúðun

Talkúm
Makrógól
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

2 ár

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt glös úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með víðu opi og tvöföldu áskrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með álinnsigli, sem innihalda annaðhvort 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu HDPE-hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Gagnsæ hitaformuð PCTFE-þynnupakkning (pólýklórótríflúoretýlen) með pappírshúðaðri yfirfilmu sem þétt hefur verið með hitun í öskju, inniheldur annaðhvort 28, 56 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt glös úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með víðu opi og tvöföldu áskrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með álinnsigli, sem innihalda annaðhvort 7 eða 30 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu HDPE-hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Gagnsæ hitaformuð PCTFE-þynnupakkning (pólýklórótríflúoretýlen) með pappírshúðaðri yfirfilmu sem þétt hefur verið með hitun í öskju, inniheldur annaðhvort 7 eða 28 filmuhúðaðar töflur.

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt glös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með víðu opi og tvöföldu áskrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með álinnsigli, sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur, ásamt einu HDPE-hylki með þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Gagnsæ hitaformuð PCTFE-þynnupakking (pólýklórtríflúoretýlen) með pappírshúðaðri yfirfilmu sem þétt hefur verið með hitun í öskju, inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

Pakking fyrir upphafsmeðferð Alunbrig 90 mg og 180 mg filmuhúðaðar töflur

Hver pakking samanstendur af ytri öskju með tveimur innri öskjum sem innihalda:

- Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
1 gegnsæ hitaformuð PCTFE þynnupakking (pólýklórtríflúoretýlen) með pappírshúðaðri yfirfilmu sem þétt hefur verið með hitun í öskju, inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur.
- Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
3 gegnsæjar hitaformaðar PCTFE þynnupakkingar (pólýklórtríflúoretýlen) með pappírshúðaðri yfirfilmu sem þétt hefur verið með hitun í öskju, inniheldur 21 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sjúklingum skal ráðlagt að geyma þurrkhylið í glasinu og gleypa það ekki.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1264/001	60 töflur í glasi
EU/1/18/1264/002	120 töflur í glasi
EU/1/18/1264/011	28 töflur í öskju
EU/1/18/1264/003	56 töflur í öskju
EU/1/18/1264/004	112 töflur í öskju

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1264/005	7 töflur í glasi
EU/1/18/1264/006	30 töflur í glasi
EU/1/18/1264/007	7 töflur í öskju
EU/1/18/1264/008	28 töflur í öskju

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1264/009	30 töflur í glasi
EU/1/18/1264/010	28 töflur í öskju

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg töflur í öskju

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Alunbrig er markaðssett í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og yfirvöld í viðkomandi ríki að koma sér saman um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskipti, dreifingu og öll önnur atriði áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki sem Alunbrig er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að muni ávísa eða nota Alunbrig aðgang að eftirfarandi fræðsluefni eða fái það afhent:

- **Öryggiskort fyrir sjúklinga**

- **Öryggiskortið fyrir sjúklinga** skal innihalda eftirfarandi aðalatriði:
 - Viðvörðun til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn á einhverjum tímamarki, þ.m.t. í bráðatilfellum, um að sjúklingurinn noti Alunbrig
 - Að meðferð með Alunbrig geti aukið hættuna á snemmkomnum lungnasjúkdómum (þ.m.t. milliveflungnasjúkdómi og lungnabólgu)
 - Einkenni og teikn sem þarf að fylgjast með og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanns
 - Tengiliðaupplýsingar fyrir lækinn sem ávísaði Alunbrig

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að greina frekar öryggi og verkun brigatinibs við meðferð hjá sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC krabbamein skal markaðsleyfishafi leggja fram eftirfarandi skýrslu úr 3. stigs klínísku rannsókninni AP23113-13-301 sem ber saman brigatinig og crizotinib hjá sjúklingum með langt gengið ALK+NSCLC sem hafa ekki áður fengið meðferð sem beint er að ALK.	31. desember 2020

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA OG ÁLETRUN Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ytri askja:
Ekki má gleypa þurrkylkið sem er að finna í glasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja:
Alunbrig 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri askja:
PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Alunbrig 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 30 mg filmhúðaðar töflur
brigatiníb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA OG ÁLETRUN Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
7 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ytri askja:
Ekki má gleypa þurrkylkið sem er að finna í glasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja:
Alunbrig 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri askja
PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Alunbrig 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmhúðaðar töflur
brigatiníb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA PAKKNINGAR FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver 90 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.
Hver 180 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur tvær öskjur í ytri öskju.

7 filmuhúðaðar töflur af Alunbrig 90 mg

21 filmuhúðuð tafla af Alunbrig 180 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag .

Alunbrig 90 mg einu sinni á sólarhring í sjö daga, og eftir það Alunbrig 180 mg einu sinni á sólarhring.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA PAKKNINGAR FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ - 7 TÖFLUR, 90 MG – 7 DAGA MEÐFERÐ (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur af Alunbrig 90 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag.

Alunbrig 90 mg

brigatiníb

Dagur 1 til dagur 7

7 töflur af Alunbrig 90 mg

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 90 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA – PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ – 90 MG**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmhúðaðar töflur
brigatiníb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA PAKKNINGAR FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ - 21 TAFLA, 180 MG – 21 DAGS MEÐFERÐ (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur 21 filmuhúðaða töflu af Alunbrig 180 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag.

Alunbrig 180 mg

brigatiníb

Dagur 8 til dagur 28

21 tafla af Alunbrig 180 mg

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 180 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA – PAKKNING FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ – 180 MG**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 180 mg filmhúðaðar töflur
brigatiníb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA OG ÁLETRUN Á GLASI**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ytri askja:
Ekki má gleypa þurrkylkið sem er að finna í glasinu.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1264/009 30 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ytri askja:
Alunbrig 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Ytri askja
PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1264/010 28 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Alunbrig 180 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Alunbrig 180 mg filmhúðaðar töflur
brigatiníb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur
Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
brigatiníb

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Alunbrig og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Alunbrig
3. Hvernig nota á Alunbrig
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alunbrig
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Alunbrig og við hverju það er notað

Alunbrig inniheldur virka efnið brigatiníb, tegund krabbameinslyfs sem er kölluð kínasahemill. Alunbrig er notað til meðferðar hjá fullorðnum við langt gengnu **lungnakrabbameini** af tegund sem kallast ekki-smáfrumukrabbamein (non-small cell lung cancer). Það er gefið sjúklingum með lungnakrabbamein sem tengist afbrigðilegu geni sem kallast ALK (anaplastic lymphoma kinase).

Verkun Alunbrig

Afbrigðilega genið framleiðir prótein sem kallast kínasi sem örvar vöxt krabbameinsfrumna. Alunbrig hindrar virkni þessa próteins og dregur þannig úr vexti og dreifingu krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Alunbrig

Ekki má nota Alunbrig:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir brigatiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Alunbrig er notað eða meðan á meðferð stendur ef þú ert með:

- **vandamál tengd lungum eða öndun**
Flestar aukaverkanir á lungu koma fram á fyrstu sjö dögum meðferðar, og sumar þeirra geta verið alvarlegar. Einkennin geta verið svipuð einkennum lungnakrabbameins. Láttu lækinn vita um ný eða versnandi einkenni, þ.m.t. óþægindi við öndun, mæði, brjóstverk, hósta og hita.
- **háan blóðþrýsting**
- **hægan hjartslátt (hægtaktur)**
- **sjóntruflanir:**
Láttu lækinn vita um allar sjóntruflanir sem koma fram meðan á meðferð stendur, eins og ef þú sérð ljósblossa, ef sjón er óskýr eða ef birta veldur óþægindum.
- **vöðvakvilla**
Láttu lækinn vita um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli í vöðvum eða vöðvaslappleika.
- **briskvilla**
- **lifrarkvilla**
- **háan blóðsykur**

Láttu lækinn vita ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ert í skilun.

Læknirinn gæti þurft að breyta skömmtum, gera hlé á meðferðinni með Alunbrig eða stöðva hana fyrir fullt og allt. Sjá einnig fremst í kafla 4.

Börn og unglingar

Notkun Alunbrig hjá börnum og unglingum hefur ekki verið rannsökuð. Meðferð með Alunbrig er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Alunbrig

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á eða orðið fyrir áhrifum af Alunbrig:

- **ketókonazól, ítrakónazól, voríkonazól:** lyf til meðferðar við sveppasýkingum
- **indínávír, nelfínávír, rítónávír, sakvínávír:** lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- **klarítrómýsín, telítrómýsín, tróleandómýsín:** lyf til meðferðar við bakteríusýkingum
- **mibefradíl:** lyf til meðferðar við óreglulegum hjartslætti og háum blóðþrýstingi
- **nefazódón:** lyf til meðferðar við þunglyndi
- **jóhannesarjurt:** jurtalyf notað til meðferðar við þunglyndi
- **karbamazepín:** lyf til meðferðar við flogaveiki, vellíðunar-/þunglyndisköflum og tilteknum verkjavandamálum
- **fenóbarbital, fenýtóín:** lyf til meðferðar við flogaveiki
- **rífabútín, rífampisín:** lyf til meðferðar við berklum eða tilteknum öðrum sýkingum
- **digoxín:** lyf til meðferðar við hjartasjúkdómum
- **dabígafran:** lyf til að hamla blóðstorknun
- **kolsisín:** lyf til meðferðar við þvagsýrugigtarköstum
- **pravastatín, rósúvastatín:** lyf til að lækka kólesterólgildi
- **metótrexat:** lyf til meðferðar við alvarlegri liðbólgu, krabbameini og húðsjúkdómnum psoriasis
- **súlfasalazín:** lyf til meðferðar við alvarlegri þarmabólgu og gigtarbólgu í liðamótum
- **efavírenz, etravírín:** lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- **módafíníl:** lyf til meðferðar við drómasýki
- **bósentan:** lyf til meðferðar við lungnaháþrýstingi
- **nafcillín:** lyf til meðferðar við bakteríusýkingum

- **alfentaníl, fentanýl:** verkjalyf
- **kinidín:** lyf til meðferðar við óreglulegum hjartslætti
- **cýclósporín, sírólímus, takrólímus:** lyf til að bæla ónæmiskerfið

Notkun Alunbrig með mat eða drykk

Forðastu greipaldinafurðir meðan á meðferð stendur, þar sem þær geta breytt magni brigatíníbs í líkamanum.

Meðganga

Ekki er mælt með notkun Alunbrig á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en áhættan fyrir barnið. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum varðandi áhættuna sem fylgir því að taka Alunbrig á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Alunbrig skulu forðast að verða þungaðar. Nota skal örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með Alunbrig stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Spyrðu lækinn hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Alunbrig stendur. Ekki er þekkt hvort brigatíníb berst í brjóstamjólki og gæti hugsanlega skaðað barnið.

Frjósemi

Körlum sem fá meðferð með Alunbrig er ráðlagt að feðra ekki barn meðan á meðferð stendur og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

Alunbrig getur valdið sjóntruflunum, sundli eða þreytu. Finnir þú fyrir slíku skaltu hvorki aka né nota vélar.

Alunbrig inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Alunbrig

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er

Ein 90 mg tafla einu sinni á sólarhring fyrstu sjö meðferðardagana; eftir það ein 180 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Ekki breyta skammtinum án samráðs við lækinn. Lækinn gæti breytt skammtinum þínum í samræmi við þarfir þínar og það gæti þurft að nota 30 mg töflu til að ná hinum nýja ráðlagða skammti.

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Í upphafi meðferðar með Alunbrig getur lækinn ávísað pakkningu fyrir upphafsmeðferð.

Aðferð við notkun

- Taka skal Alunbrig einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi.
- Gleypið töflurnar heilar, með glasi af vatni. Hvorki má mylja töflurnar né leysa þær upp.
- Taka má töflurnar hvort sem er með eða án matar.
- Ef uppköst eiga sér stað eftir að Alunbrig hefur verið tekið skal ekki taka fleiri töflur heldur bíða fram að næsta áætlaða skammti.

Ekki má gleypa þurrkhylið sem glasið inniheldur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um skaltu láta lækinn eða lyfjafræðinginn umsvifalaust vita.

Ef gleymist að taka Alunbrig

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Alunbrig

Ekki hætta að taka Alunbrig án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing umsvifalaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **hár blóðþrýstingur**
Láttu lækinn vita ef þú færð höfuðverk, sundl, þokusýn, brjóstverki eða mæði.
- **sjónkvillar**
Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir sjóntruflunum, eins og að sjá ljósblossa, sjón er óskýr eða birta veldur óþægindum. Læknirinn gæti stöðvað meðferð með Alunbrig og vísað þér til augnlæknis.
- **aukin gildi kreatínínasa í blóði í rannsóknnum** – getur bent til vöðvaskemmda, meðal annars í hjartavöðva. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum í vöðvum eða vöðvaslappleika.
- **aukin gildi amýlasa eða lípasa í blóði í rannsóknnum** – getur bent til bólgu í brisi. Láttu lækinn vita ef þú ert með verki ofarlega í kviðarholi, þar með talið kviðverki sem versna við að borða og geta leitt aftur í bak, og ef vart verður við þyngdartap eða ógleði.
- **aukin gildi lifrarensíma (aspartatamínótransferasa, alanínámínótransferasa) í blóði í rannsóknnum** – getur bent til skemmda á lifrarfrumum. Láttu lækinn vita ef þú færð verki hægra megin í kviðarholi, gulan lit á húð eða augnhvítu, eða ef þvag er dökkt.
- **hækkaður blóðsykur**
Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir miklum þorsta, hefur meiri þvaglát en venjulega, finnur fyrir miklu hungri, ógleði, slappleika, þreytu eða rugli.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **lungnabólga**
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir nýjum eða versnandi einkennum frá lungum eða öndunarerfiðleikum, þar með talið brjóstverk, hósta og hita, sérstaklega á fyrstu viku meðferðar með Alunbrig, þar sem slíkt getur verið merki um alvarleg vandamál í lungum.
- **hægur hjartsláttur**
Láttu lækninn vita ef þú færð brjóstverk eða óþægindi fyrir brjósti, breytingar á hjartslætti, sundl, svima eða yfirlíð.
Sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru:

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í lungum (lungnabólga)
- kveflík einkenni (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningar og eitulfrumur) í blóðprufum
- aukinn blóðstorknunartími í prófi á virkum hlutfallslegum tromboplastíntíma (aPTT)
- lítill fjöldi blóðflagna í blóðprufum sem getur aukið líkur á blæðingum og marblettum
- aukið magn af insúlíni í blóði
- minnkað magn af fosfór í blóði
- minnkuð matarlyst
- minnkað magn af kalíum í blóði
- minnkað magn af magnesíum í blóði
- minnkað magn af natríum í blóði
- aukið magn af kalsíum í blóði
- svefntruflanir (svefnleysi)
- höfuðverkur
- einkenni á borð við dofa, náladofa, stingi í húð, máttleysi eða verki í höndum eða fótum (úttaugakvilli)
- sundl
- hósti
- mæði
- ógleði
- niðurgangur
- uppköst
- hægðatregða
- kviðverkur (magaverkur)
- munnþurrkur
- bólga í munni og vörum (munnbólga)
- aukið magn af ensími í blóðinu sem kallast alkalískur fosfatasi – getur bent til truflunar á starfsemi líffæra eða skaða
- útbrot
- kláði í húð
- lið- eða vöðvaverkir
- stoðkerfisverkir í brjóstkassa
- aukið magn af kreatíníni í blóði – getur bent til skertrar nýrnastarfsemi
- þreyta
- vefjabjúgur af völdum vökvasöfnunar
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnisskerðing
- breytingar á bragðskyni

- hraður hjartsláttur (hraðtaktur)
- óeðlileg rafleiðni hjartans (lengt QT-bil á hjartalínuriti)
- hjartsláttarónot
- meltingartruflanir
- vindgangur
- aukið magn af laktat dehydrogenasa í blóði – getur bent til vefjaniðurbrots
- aukið magn af bílírúbíni í blóði
- húðþurrkur
- næmi fyrir sólarljósi
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- stirðleiki í vöðvum og liðum
- verkur
- verkir og óþægindi fyrir brjósti
- þyngdartap

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í brisi sem getur valdið miklum og þrálátum kviðverk, með eða án ógleði og uppkasta (brísbólga)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Alunbrig

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu eða þynnupakkningunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Alunbrig inniheldur

- Virka innihaldsefnið er brigatiníð.
Hver 30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníði.
Hver 90 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníði.
Hver 180 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), vatnsfælin kísilkvoða, magnesíumsterat, talkúm, makrógól, pólývínýlalkóhól og titandíoxíð.

Lýsing á útliti Alunbrig og pakkningastærðir

Alunbrig filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga (90 mg og 180 mg) eða kringlóttar (30 mg). Þær eru kúptar bæði á efri og neðri hlið.

Alunbrig 30 mg:

- Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.
- Filmuhúðuðu töflurnar eru u.þ.b. 7 mm að þvermáli, áletraðar með „U3“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

Alunbrig 90 mg:

- Hver 90 mg tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.
- Filmuhúðuðu töflurnar eru u.þ.b. 15 mm að lengd, áletraðar með „U7“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

Alunbrig 180 mg:

- Hver 180 mg tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.
- Filmuhúðuðu töflurnar eru u.þ.b. 19 mm að lengd, áletraðar með „U13“ á annarri hliðinni en auðar á hinn hliðinni.

Alunbrig er fáanlegt í plasthúðuðum álpynnum sem pakkað er í öskju með:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 eða 112 filmuhúðuðum töflum
- Alunbrig 90 mg: 7 eða 28 filmuhúðuðum töflum
- Alunbrig 180 mg: 28 filmuhúðuðum töflum

Alunbrig er fáanlegt í glösum úr plasti með áskrúfuðu barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur eitt hylki með þurrkefni og er pakkað í öskju með:

- Alunbrig 30 mg: 60 eða 120 filmuhúðuðum töflum
- Alunbrig 90 mg: 7 eða 30 filmuhúðuðum töflum
- Alunbrig 180 mg: 30 filmuhúðuðum töflum

Alunbrig er fáanlegt í pakkningu fyrir upphafsmeðferð. Hver pakkning samanstendur af ytri öskju með tveimur innri öskjum sem innihalda:

- Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
1 þynnupakkning úr plasti sem inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur
- Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur
3 þynnupakkningar úr plasti sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu

Geymið þurrkhylikið í glösinu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.