

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg brigatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 168 mg laktosemonohydrat.

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 336 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
Rund, hvit til off-white filmdrasjert tablett med en diameter på ca. 7 mm, der én side er merket med "U3" og den andre siden er glatt.

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
Oval, hvit til off-white filmdrasjert tablett med lengde på ca. 15 mm, der én side er merket med "U7" og den andre siden er glatt.

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
Oval, hvit til off-white filmdrasjert tablett med lengde på ca. 19 mm, der én side er merket med "U13" og den andre siden er glatt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alunbrig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Alunbrig bør startes og følges opp av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

ALK-positiv NSCLC-status bør avklares før oppstart av behandling med Alunbrig. En validert ALK-analyse er nødvendig for seleksjon av ALK-positive NSCLC-pasienter (se pkt. 5.1). Evaluering av ALK-positiv NSCLC skal utføres av laboratorier med dokumentert kompetanse innen den spesifikke teknologien som benyttes.

Dosering

Anbefalt startdose av Alunbrig er 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig.

Hvis behandling med Alunbrig avbrytes i 14 dager eller lenger av årsaker som ikke er relatert til bivirkninger, skal behandlingen gjenopptas med 90 mg én gang daglig i 7 dager før man øker til den tidligere tolererte dosen.

Dersom man glemmer å ta en dose eller oppkast forekommer etter at en dose er tatt, skal det ikke tas en ekstra dose, og man skal fortsette med neste planlagte dose.

Behandlingen skal fortsette så lenge det observeres en klinisk fordel med den.

Dosejusteringer

Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for dosejusteringer av Alunbrig.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for Alunbrig

Dose	Dosereduksjonsnivåer		
	Første	Andre	Tredje
90 mg én gang daglig (de første 7 dagene)	reduser til 60 mg én gang daglig	seponer permanent	ikke relevant
180 mg én gang daglig	reduser til 120 mg én gang daglig	reduser til 90 mg én gang daglig	reduser til 60 mg én gang daglig

Alunbrig bør seponeres permanent hvis pasienten ikke tolererer en dose på 60 mg én gang daglig.

Tabell 2 oppsummerer anbefalinger for dosejusteringer av Alunbrig ved håndtering av utvalgte bivirkninger.

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer av Alunbrig ved bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Interstitiell lungesykdom (ILS) / pneumonitt	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> Hvis hendelsen opptrer i løpet av de første syv dagene av behandlingen, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil bedring til baseline-nivå, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå og ikke eskaleres til 180 mg én gang daglig. Hvis ILS/pneumonitt opptrer etter de første syv dagene av behandlingen, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil bedring til baseline-nivå, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå. Ved tilbakefall av ILS/pneumonitt skal Alunbrig seponeres permanent.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Hvis ILS/pneumonitt opptrer i løpet av de første syv dagene av behandlingen, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil bedring til baseline-nivå, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå, som beskrevet i tabell 1, og ikke eskaleres til 180 mg én gang daglig. Hvis ILS/pneumonitt opptrer etter de første syv dagene av behandlingen, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil bedring til baseline-nivå. Alunbrig skal gjenopptas ved neste lavere dosenivå, som beskrevet i tabell 1. Ved tilbakefall av ILS/pneumonitt, skal Alunbrig seponeres permanent.
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal seponeres permanent.
Hypertensjon	Hypertensjon grad 3 (SBP \geq 160 mmHg eller DBP \geq 100 mmHg, medisinsk intervensjon er indisert, mer enn ett antihypertensivt legemiddel, eller en mer intensiv behandling enn den som tidligere er indisert og brukt)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad \leq 1 (SBP < 140 mmHg og DBP < 90 mmHg), og deretter gjenopptas med samme dose. Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 3, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil hypertensjonen er redusert til grad \leq 1, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
	Hypertensjon grad 4 (livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad \leq 1 (SBP < 140 mmHg og DBP < 90 mmHg), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent. Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 4, skal Alunbrig seponeres permanent.
Bradykardi (HR under 60 slag i minuttet)	Symptomatisk bradykardi	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer. Hvis et samtidig brukt legemiddel kjent for å forårsake bradykardi identifiseres og behandlingen avbrytes, eller dersom dosen av dette legemidlet justeres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved samme dose som tidligere når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer. Dersom ingen samtidige legemidler kjent for å forårsake bradykardi identifiseres, eller dersom

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
		medvirkende legemidler ikke avbrytes eller dosen av disse endres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer.
	Bradykardi med livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert	<ul style="list-style-type: none"> Hvis et medvirkende samtidig brukt legemiddel identifiseres og behandlingen avbrytes, eller dersom dosen av dette legemidlet justeres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer, med hyppig overvåking etter klinisk indikasjon. Alunbrig bør seponeres permanent hvis det ikke identifiseres noe medvirkende samtidig brukt legemiddel. Alunbrig bør seponeres permanent ved tilbakefall.
Økning av CPK	Økning av CPK til grad 3 (> 5,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose. Ved gjentakende økning av CPK til grad 3, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Økning av CPK til grad 4 (> 10,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
Økning av lipase eller amylase	Økning av lipase eller amylase til grad 3 (> 2,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose. Ved tilbakefall av økning av lipase eller amylase til grad 3, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Økning av lipase eller amylase til grad 4 (> 5,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
Hepatotoksisitet	Økning til grad ≥ 3 (> 5,0 x ULN) av enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline eller mindre enn eller tilsvarende $3 \times \text{ULN}$, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Økning til grad ≥ 2 (> 3 x ULN) av ALAT eller ASAT med samtidig økning av totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ i fravær av	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig bør seponeres permanent.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
	kolestase eller hemolyse	
Hyperglykemi	For grad 3 (over 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) eller over	<ul style="list-style-type: none"> Hvis tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi ikke kan oppnås med optimale medisinske tiltak, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi oppnås. Når verdiene er tilbake til normalen, kan Alunbrig enten gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
Synsforstyrrelser	Grad 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til grad 1 eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig bør seponeres permanent.
Andre bivirkninger	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå. Ved tilbakefall til grad 3, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til Tabell 1. Ved tilbakefall til grad 4, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til Tabell 1 eller seponeres permanent.
CPK = kreatinfosfokinase; DBP = diastolisk blodtrykk; HR = hjerterytme; SBP = systolisk blodtrykk; ULN = øvre normalverdi		

*Gradert i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Versjon 4,0. (NCI CTCAE v4).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Begrensede data på sikkerhet og effekt av Alunbrig hos pasienter i alderen 65 år og eldre, tyder ikke på at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 4.8). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter over 85 år.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). En redusert startdose på 60 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 120 mg én gang daglig, anbefales for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) \geq 30 ml/min). En redusert startdose på 60 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 90 mg én gang daglig, anbefales for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min) (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for nye eller forverrende respirasjonssymptomer som kan indikere ILS/pneumonitt (f.eks. dyspné, hoste osv.), spesielt i løpet av den første uken (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Alunbrig hos barn og ungdom i alderen opp til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Alunbrig er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele sammen med vann. Alunbrig kan tas med eller uten mat.

Grapefrukt eller grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonen av brigatinib og bør unngås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige livstruende og fatale pulmonale bivirkninger, inkludert bivirkninger med symptomer som samsvarer med ILS/pneumonitt, kan opptre hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8).

De fleste pulmonale bivirkninger ble observert i løpet av de første syv dagene av behandlingen. Pulmonale bivirkninger av grad 1–2 ble løst med behandlingsavbrudd eller dosejustering. Økning i alder og kortere intervall (under syv dager) mellom siste dose krizotinib og første dose Alunbrig ble uavhengig av hverandre forbundet med en økt forekomst av disse pulmonale bivirkningene. Disse faktorene bør tas med i betraktningen ved oppstart av behandling med Alunbrig. Pasienter med en historie med ILS eller legemiddelindusert pneumonitt ble ekskludert fra den sentrale studien.

Noen pasienter fikk pneumonitt senere under behandlingen med Alunbrig.

Pasienter bør overvåkes for nye respirasjonssymptomer eller forverring av disse (f.eks. dyspné, hoste osv.), spesielt i løpet av den første uken av behandlingen. Tegn på pneumonitt hos enhver pasient med forverring av respirasjonssymptomer skal undersøkes snarest. Hvis det foreligger mistanke om pneumonitt, skal Alunbrig-dosen tilbakeholdes og pasienten evalueres for andre årsaker til symptomene (f.eks. lungeembolisme, tumorprogresjon og infeksjøs pneumoni). Dosen bør justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Hypertensjon har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8).

Blodtrykket skal måles regelmessig under behandling med Alunbrig. Hypertensjon skal behandles i henhold til standardretningslinjene for å kontrollere blodtrykket. Hjerterytmen skal måles hyppigere hos pasienter hvis man ikke kan unngå samtidig bruk av et legemiddel kjent for å forårsake bradykardi. Ved alvorlig hypertensjon (\geq grad 3), skal Alunbrig tilbakeholdes inntil hypertensjonen er redusert til grad 1 eller baseline. Dosen bør justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Bradykardi

Bradykardi har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Forsiktighet skal utvises når Alunbrig gis i kombinasjon med andre legemidler kjent for å forårsake bradykardi. Hjerterytme og blodtrykk skal måles regelmessig.

Hvis det oppstår symptomatisk bradykardi, skal behandling med Alunbrig tilbakeholdes og samtidige legemidler kjent for å forårsake bradykardi skal evalueres. Når verdiene er tilbake til normalen, skal dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2). Ved livstruende bradykardi, hvis ingen medvirkende samtidige legemidler identifiseres eller ved tilbakefall, skal behandling med Alunbrig seponeres (se pkt. 4.2).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser som bivirkning har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Pasienter må bes om å rapportere ethvert problem med synet. Ved nye symptomer eller forverring av disse, skal en oftalmologisk undersøkelse og dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.2).

Økning av kreatinfosfokinase (CPK)

Økning av CPK har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Pasienter må bes om å rapportere all uforklarlig smerte, ømhet og svakhet i musklene. CPK-nivåer skal måles regelmessig under behandling med Alunbrig. Basert på alvorlighetsgraden av økningen i CPK, skal behandling med Alunbrig tilbakeholdes og dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Økning i pankreasenzymmer

Økning av amylase og lipase har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Lipase og amylase skal måles regelmessig under behandling med Alunbrig. Basert på alvorlighetsgraden av laboratorieavvik, skal behandling med Alunbrig tilbakeholdes og dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hepatotoksisitet

Økning i leverenzymmer (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) og bilirubin har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Leverfunksjon, inkludert ASAT, ALAT og totalt bilirubin skal evalueres før oppstart av behandling med Alunbrig, og deretter annenhver uke de tre første månedene av behandlingen. Deretter bør nivåene måles regelmessig. Basert på alvorlighetsgraden av laboratorieavvik, skal behandlingen tilbakeholdes og dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Økning av serumglukose har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig. Fastende serumglukose bør evalueres før oppstart av behandling med Alunbrig, og deretter måles regelmessig. Antihyperglykemisk behandling bør startes opp eller optimaliseres etter behov. Hvis tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi ikke kan oppnås med optimale medisinske tiltak, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi oppnås. Når verdiene er tilbake til normalen kan dosereduksjon som beskrevet i tabell 1 vurderes, eller Alunbrig kan seponeres permanent.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig bruk av Alunbrig med sterke CYP3A-hemmere bør unngås. Dersom samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås, skal Alunbrig-dosen reduseres fra 180 mg til 90 mg, eller fra 90 mg til 60 mg. Etter seponering av en sterk CYP3A-hemmer, skal Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den sterke CYP3A-hemmeren.

Samtidig bruk av Alunbrig med sterke og moderate CYP3A-induktorer bør unngås (se pkt. 4.5).

Fertilitet

Fruktbare kvinner bør rådes til å bruke en effektiv ikke-hormonell prevensjonsmetode under behandlingen med Alunbrig, og i minst 4 måneder etter siste dose. Menn med fruktbare kvinnelige partnere bør rådes til å bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen med Alunbrig, og i minst 3 måneder etter siste dose med Alunbrig (se pkt. 4.6).

Laktose

Alunbrig inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av brigatinib

CYP3A-hemmere

In vitro-studier har vist at brigatinib er et substrat for CYP3A4/5. Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser av 200 mg to ganger daglig av itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, med en enkeltdose på 90 mg brigatinib, en økning i C_{max} for brigatinib på 21 %, AUC_{0-INF} på 101 % (fordobling) og AUC_{0-120} på 82 % (< fordobling), sammenlignet med en dose på 90 mg brigatinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, visse antiviralia (f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir), makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, telitromycin, troleandomycin), antimykotika (f.eks. ketokonazol, vorikonazol), mibefradil og nefazodon bør unngås. Hvis samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås, skal Alunbrig-dosen reduseres med ca. 50 %, (f.eks. fra 180 mg til 90 mg, eller fra 90 mg til 60 mg). Etter seponering av en sterk CYP3A-hemmer, skal Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den sterke CYP3A-hemmeren.

Moderate CYP3A-hemmere (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øke AUC for brigatinib med ca. 40 % basert på simuleringer fra en fysiologibasert farmakokinetisk modell. Ingen dosejustering er nødvendig for Alunbrig i kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere. Pasienter skal monitoreres nøye når Alunbrig gis i kombinasjon med moderate CYP3A-hemmere.

Grapefrukt eller grapefruktjuice kan også øke plasmakonsentrasjonen av brigatinib og bør unngås (se pkt. 4.2).

CYP2C8-hemmere

In vitro-studier har vist at brigatinib er et substrat for CYP2C8. Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser med 600 mg to ganger daglig av gemfibrozil, en sterk CYP2C8-hemmer, med en enkeltdose på 90 mg brigatinib, en reduksjon i C_{max} for brigatinib på 41 %, AUC_{0-INF} på 12 % og AUC_{0-120} på 15 %, sammenlignet med en dose på 90 mg brigatinib gitt alene. Effekten av gemfibrozil på farmakokinetikken til brigatinib er ikke klinisk betydningsfull, og den underliggende mekanismen bak den reduserte eksponeringen for brigatinib er ukjent. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrasjon av sterke CYP2C8-hemmere.

P-gp- og BCRP-hemmere

Brigatinib er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Gitt at brigatinib viser høy oppløselighet og høy permeabilitet, forventes ikke hemming av P-gp og BCRP å resultere i klinisk betydningsfull endring i den systemiske eksponeringen for brigatinib. Ingen dosejustering er nødvendig for Alunbrig i kombinasjon med P-gp- og BCRP-hemmere.

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av brigatinib

CYP3A-induktorer

Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser med 600 mg daglig av rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, med en enkeltdose på 180 mg brigatinib, en reduksjon i C_{max} for brigatinib på 60 %, AUC_{0-INF} på 80 % (5-foldig reduksjon) og AUC_{0-120} på 80 % (5-foldig reduksjon), sammenlignet med en dose på 180 mg brigatinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, rifabutin, fenobarbital og johannesurt bør unngås.

Moderate CYP3A-induktorer kan redusere AUC for brigatinib med ca. 50 % basert på simuleringer fra en fysiologibasert farmakokinetisk modell. Samtidig bruk av moderate CYP3A-induktorer med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin og nafcillin, bør unngås.

Legemidler som kan få sin plasmakonsentrasjon endret av brigatinib

CYP3A-substrater

In vitro-studier i leverceller har vist at brigatinib er en induktor for CYP3A4. Det har ikke blitt utført kliniske studier av legemiddelinteraksjon med CYP3A-sensitive substrater. Brigatinib kan redusere plasmanivåer av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Samtidig bruk av Alunbrig med CYP3A-substrater med en lav terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, fentanyl, kinidin, ciklosporin, sirolimus, takrolimus) bør derfor unngås da effektiviteten av disse kan reduseres.

Alunbrig kan også indukere andre enzymer og transportører (f.eks. CYP2C, P-gp) via de samme mekanismene som er ansvarlige for induksjon av CYP3A (f.eks. aktivering av pregnan-x-reseptor).

Transportørsubstrater

Samtidig bruk av brigatinib og P-gp-substrater (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin, pravastatin), BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organisk kationtransportør 1 (OCT1), multidrug- og toksinekstrusjonsprotein 1 (MATE1) og 2K (MATE2K) kan øke plasmakonsentrasjonen av disse substratene. Pasienter bør overvåkes nøye når Alunbrig administreres sammen med substrater av disse transportørene som har en lav terapeutisk indeks (f.eks. digoksin, dabigatran, metotreksat).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fruktbare kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fruktbare kvinner som behandles med Alunbrig bør rådes til å unngå å bli gravide, og menn som behandles med Alunbrig bør rådes til å unngå å gjøre kvinner gravide under behandlingen. Fruktbare kvinner bør rådes til å bruke en effektiv ikke-hormonell prevensjonsmetode under behandlingen med Alunbrig, og i minst 4 måneder etter siste dose. Menn med fruktbare kvinnelige partnere bør rådes til å bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandlingen, og i minst 3 måneder etter siste dose med Alunbrig.

Graviditet

Alunbrig kan forårsake føtal skade dersom det administreres til en gravid kvinne. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det er ingen data på bruk av Alunbrig hos gravide kvinner. Alunbrig skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til moren gjør behandling nødvendig. Dersom Alunbrig brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, skal pasienten gjøres kjent med den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent hvorvidt Alunbrig blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data kan ikke utelukke mulig utskilling i morsmelk. Amming skal opphøre under behandling med Alunbrig.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data vedrørende Alunbrigs effekt på fertilitet hos mennesker. Basert på gjentatte studier av dosetoksitet hos hannedyr, kan Alunbrig redusere fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene for fertilitet hos mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Alunbrig har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør det utvises forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner, siden pasienter kan oppleve synsforstyrrelser, svimmelhet eller fatigue når de tar Alunbrig.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som beskrives i denne delen ble identifisert i to kliniske studier:

Studie 201 (ALTA): En randomisert, åpen multisenterstudie hos pasienter behandlet med Alunbrig (N = 219) med ALK+ NSCLC som tidligere fikk progresjon med krizotinib. Pasientene ble randomisert i en 1:1 ratio for å få Alunbrig enten som 90 mg én gang daglig kontinuerlig (regime med 90 mg) eller 90 mg én gang daglig i syv dager etterfulgt av 180 mg én gang daglig (regime med 180 mg).

Studie 101: En åpen multisenter fase ½ doseeskalerings-/ekspansjonsstudie hos pasienter med avanserte maligniteter.

De vanligste bivirkningene ($\geq 25\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime var økt ASAT, hyperglykemi, hyperinsulinemi, anemi, økt CPK, kvalme, økt lipase, redusert lymfocytall, økt ALAT, diaré, økt amylase, fatigue, hoste, hodepine, økt alkalisk fosfatase, hypofosfatemi, økt APTT, utslett, oppkast, dyspné, hypertensjon, redusert antall hvite blodceller, myalgi og perifer nevropati.

De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime, med unntak av hendelser relatert til neoplasmeprogresjon, var pneumonitt, pneumoni og dyspné.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert i ALTA og Studie 101 ved anbefalte doseregimer er presentert i tabell 3 og listet opp etter organklassesystem, foretrukket term og hyppighet. Frekvenskategoriene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter hyppighet.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig i ALTA og Studie 101 (i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0)

Organklasse-system	Frekvens-kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3–4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni ^a Infeksjon i øvre luftveier	
	Vanlige		Pneumoni ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert lymfocytaltall Økt APTT Redusert antall hvite blodceller Redusert nøytrofiltall Redusert blodplattetall	Redusert lymfocytaltall
	Vanlige		Økt APTT Anemi Redusert nøytrofiltall
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperglykemi Hyperinsulinemi ^b Hypofosfatemi Nedsatt appetitt Hypokalemi Hypomagnesemi Hyponatremi Hyperkalsemi	
	Vanlige		Hypofosfatemi Hyperglykemi Hyponatremi Hypokalemi Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ^c Perifer nevropati ^d Svimmelhet	
	Vanlige	Svekket hukommelse Dysgeusi	Perifer nevropati ^d Hodepine ^c
Øyesykdommer	Svært vanlige	Synsforstyrrelser ^e	
	Vanlige		Synsforstyrrelser ^e
Hjerte-sykdommer	Vanlige	Takykardi ^f Elektrokardiogram med forlenget QT Bradykardi ^g Palpitasjoner	
	Mindre vanlige		Elektrokardiogram med forlenget QT
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste Dyspné ^h	
	Vanlige	Pneumonitti ⁱ	Pneumonitti ⁱ Dyspné ^h

Organklasse-system	Frekvens-kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3–4
Gastrointesti-nale sykdommer	Svært vanlige	Økt lipase Kvalme Diaré ⁱ Økt amylase Oppkast Forstoppelse Magesmerter ^k Tørr munn Stomatitt ^l	Økt lipase
	Vanlige	Dyspepsi Flatulens	Økt amylase Magesmerter ^k
	Mindre vanlige	Pankreatitt	Kvalme Dyspepsi Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt ASAT Økt ALAT Økt alkalisk fosfatase	
	Vanlige	Økt blodlaktatdehydrogenase Hyperbilirubinemi	Økt ALAT Økt ASAT Økt alkalisk fosfatase Hyperbilirubinemi
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige	Utslett ^m Kløe	
	Vanlige	Tørr hud Fotosensitivitetsreaksjon	Utslett ^m Fotosensitivitetsreaksjon
	Mindre vanlige		Tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Økt kreatinfosfokinase Myalgi ⁿ Artralgi Muskel- og skjelettsmerter i brystet	Økt kreatinfosfokinase
	Vanlige	Smerter i ekstremitet Muskel- og skjelettstivhet	Smerter i ekstremitet
	Mindre vanlige		Myalgi ⁿ
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt blodkreatinin	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige	Fatigue ^o Ødem ^p Pyreksi	
	Vanlige	Smerte Ikke-kardiale brystmerter Ubehag i brystet	Fatigue ^o
	Mindre vanlige		Ikke-kardiale brystmerter Pyreksi

Organklasse-system	Frekvens-kategori	Bivirkninger [†] alle grader	Bivirkninger Grad 3–4
Undersøkelser	Vanlige	Vekttap	
	Mindre vanlige		Vekttap
<p>^a Inkluderer atypisk pneumoni, pneumoni, aspirasjonspneumoni, pseudomonas-pneumoni, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i nedre luftveier, lungeinfeksjon</p> <p>^b Grad ikke relevant</p> <p>^c Inkluderer hodepine, sinushodepine, ubehag i hodet, migræne, spenningshodepine</p> <p>^d Inkluderer parestesi, perifer sensorisk nevropati, dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, nevralgi, perifer nevropati, nevrotoksisitet, perifer motorisk nevropati, polynevropati</p> <p>^e Inkluderer endret synsdybdeoppfatning, astenopi, katarakt, ervervet fargeblindhet, diplopi, glaukom, økt intraokulært trykk, makulært ødem, fotofobi, fotopsi, retinaødem, tåkesyn, nedsatt synsskarphet, synsfeltdefekter, svekket syn, glasslegemeløsning, flytere fra glasslegemet, amaurosis fugax</p> <p>^f Inkluderer sinustakykardi, takykardi</p> <p>^g Inkluderer sinusbradykardi, bradykardi</p> <p>^h Inkluderer dyspné, anstrengelsesdyspné</p> <p>ⁱ Inkluderer interstitiell lungesykdom, pneumonitt</p> <p>^j Inkluderer diaré, infeksjons diaré</p> <p>^k Inkluderer mageubehag, oppblåst mage, magesmerter, smerter i nedre del av magen, smerter i øvre del av magen, epigastrisk ubehag</p> <p>^l Inkluderer aftøs stomatitt, stomatitt, aftøst sår, munnsår, blemmer i munnslimhinnen</p> <p>^m Inkluderer akneiform dermatitt, erytem, eksfoliativt utslett, utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, generalisert erytem, follikulært utslett, urtikaria</p> <p>ⁿ Inkluderer muskel- og skjelettsmerter, myalgi, muskelspasmer, muskelanspenhet, muskelrykninger, ubehag i muskler og skjelett</p> <p>^o Inkluderer asteni, fatigue</p> <p>^p Inkluderer øyelokksødem, ansiktsødem, lokalisert ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, ansiktshevelse, generalisert ødem, perifer hevelse</p> <p>[†] Frekvensene for legemiddelbivirkningstermer forbundet med kjemiske og hematologiske laboratorieendringer ble fastsatt basert på frekvensen av unormale laboratorieendringer fra baseline.</p>			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pulmonale bivirkninger

I ALTA opplevde 6,4 % av pasientene pulmonale bivirkninger av alle grader, inkludert ILS/pneumonitt, pneumoni og dyspné, tidlig i behandlingsforløpet (innen 9 dager, median debut: 2 dager); 2,7 % av pasientene hadde pulmonale bivirkninger av grad 3–4 og 1 pasient (0,5 %) hadde fatal pneumoni. Ved pulmonale bivirkninger av grad 1–2 ble behandling med Alunbrig enten avbrutt og deretter gjenopptatt, eller dosen ble justert. Tidlige pulmonale bivirkninger forekom også i en doseeskaleringsstudie med pasienter (N = 137) (Studie 101), inkludert tre fatale tilfeller (hypoksi, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) og pneumoni).

I tillegg opplevde 2,3 % av pasientene i ALTA pneumonitt senere under behandlingen, hvorav 2 pasienter hadde pneumonitt av grad 3 (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre

I ALTA opplevde 13,5 % av pasientene ≥ 65 år en tidlig pulmonal bivirkning, sammenlignet med 4,2 % av pasientene < 65 år.

Hypertensjon

I ALTA ble hypertensjon rapportert hos 28 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg, hvorav 10 % hadde hypertensjon av grad 3. Dosereduksjon for hypertensjon ble foretatt hos 0,9 % i regimet med 180 mg. Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk økte over tid hos alle pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bradykardi

I ALTA ble bradykardi rapportert hos 4,5 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg.

Hjerterytme på under 50 slag i minuttet ble rapportert hos 8,2 % av pasientene i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2. og 4.4).

Synsforstyrrelser

I ALTA ble bivirkninger relatert til synsforstyrrelser rapportert hos 18 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Av disse ble det rapportert tre bivirkninger av grad 3 (2,7 %), inkludert makulært ødem og katarakt.

Dosereduksjon for synsforstyrrelser ble foretatt hos 2 pasienter (1,8 %) i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Perifer nevropati

I ALTA ble bivirkninger relatert til perifer nevropati rapportert hos 27,3 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Tretti prosent (30 %) av pasientene ble friske igjen av alle bivirkninger relatert til perifer nevropati. Median varighet av bivirkninger relatert til perifer nevropati var på 4,5 måneder, med en maksimal varighet på 28,7 måneder.

Økning av kreatinfosfokinase (CPK)

I ALTA ble økning av CPK rapportert hos 50 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Forekomsten av økninger av CPK av grad 3–4 var på 13,6 %. Median tid til startdato for økning av CPK var 27 dager.

Dosereduksjon for økning av CPK ble foretatt hos 6,4 % av pasientene i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Økning i pankreasenzymmer

I ALTA ble økning av amylase og lipase rapportert hos henholdsvis 43 % og 50 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. For økninger av grad 3 og 4 var forekomsten for amylase og lipase henholdsvis på 8,2 % og 10 %. Median tid til startdato for økning av amylase og lipase var henholdsvis 17 dager og 29 dager.

Dosereduksjon for økning av lipase og amylase ble foretatt hos henholdsvis 1,8 % og 0,9 % av pasienter i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Økning i leverenzymmer

I ALTA ble økning av ALAT og ASAT rapportert hos henholdsvis 46 % og 65 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. For økninger av grad 3 og 4 var forekomsten for ALAT og ASAT på henholdsvis 5,5 % og 3,6 %.

Ingen pasienter fikk dosereduksjon grunnet økning av ALAT eller ASAT.

Hyperglykemi

I ALTA opplevde 69 % av pasientene hyperglykemi. Hyperglykemi av grad 3 forekom hos 7,3 % av pasientene.

Ingen pasienter fikk dosereduksjon grunnet hyperglykemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med Alunbrig. Ved overdose, overvåk pasienten for bivirkninger (se pkt. 4.8) og utfør egnede støttetiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E43

Virkningsmekanisme

Brigatinib er en tyrosinkinasehemmer rettet mot ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R). Brigatinib hemmet autofosforylering av ALK og ALK-mediert fosforylering av nedstrøms signalproteinet STAT3 i *in vitro* og *in vivo* analyser.

Brigatinib hemmet *in vitro* proliferasjon av cellelinjer som uttrykker fusjonsproteinene EML4-ALK og NPM-ALK, og demonstrerte doseavhengig hemming av EML4-ALK-positiv NSCLC-xenograftvekst hos mus. Brigatinib hemmet celleviabilitet *in vitro* og *in vivo* hos celler som uttrykte mutantformer av EML4-ALK forbundet med resistens overfor ALK-hemmere, inkludert G1202R og L1196M.

Kardiell elektrofysiologi

I Studie 101 ble Alunbrigs potensiale for forlengelse av QT-intervallet evaluert hos 123 pasienter med avanserte maligniteter som fikk brigatinib én gang daglig med doser fra 30 mg til 240 mg. Maksimal gjennomsnittlig endring i QTcF (QT korrigert via Fridericia-metoden) fra baseline var under 10 msek. En eksponeringsanalyse av QT tydet ikke på noen konsentrasjonsavhengig forlengelse av QTc-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

ALTA

Sikkerheten og effekten av Alunbrig ble evaluert i en randomisert (1:1), åpen multisenterstudie (ALTA) hos 222 voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk ALK-positiv NSCLC som tidligere fikk progresjon med krizotinib. Valgkriteriene muliggjorde inkludering av pasienter med dokumentert ALK-omorganisering basert på en evaluert test, ECOG-funksjonsstatus på 0–2 og tidligere kjemoterapi. I tillegg ble pasienter med metastaser i sentralnervesystemet inkludert, gitt at de var nevrologisk stabile og ikke behøvde en økt dose av kortikosteroider. Pasienter med en historie med ILS eller legemiddelindusert pneumonitt ble ekskludert.

Pasienter ble randomisert i en 1:1 ratio for å få Alunbrig enten som 90 mg én gang daglig (regime med 90 mg, N = 112) eller som 180 mg én gang daglig med en innledende dose på 90 mg én gang daglig i syv dager (regime med 180 mg, N = 110). Median varighet av oppfølging var på 22,9 måneder. Randomiseringen ble stratifisert etter hjernemetastaser (til stede, ikke til stede) og beste tidligere respons på behandling med krizotinib (fullstendig eller delvis respons, enhver annen respons/ukjent).

Hovedutfallsmålet var bekreftet objektiv responsrate (ORR) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), som evaluert av utprøver. Ytterligere utfallsmål inkluderte bekreftet ORR som evaluert av en uavhengig revisjonskomité (IRC); tid til respons; progresjonsfri overlevelse (PFS); varighet av respons (DOR); total overlevelse; en intrakraniell ORR og intrakraniell DOR, evaluert av en IRC.

Baseline-demografi og sykdomskarakteristikker i ALTA var median alder 54 år (intervall 18 til 82; 23 % 65 og oppover), 67 % hvite og 31 % asiatiske, 57 % kvinner, 36 % ECOG PS 0 og 57 % ECOG PS 1, 1,7 % ECOG PS2, 60 % aldri røyket, 35 % tidligere røyker, 5 % røyker, 98 % stadium IV, 97 % adenokarsinom og 74 % tidligere kjemoterapi. De vanligste ekstratorakale metastasene inkluderte 69 % hjerne (hvorav 62 % hadde mottatt tidligere hjernestråling), 39 % skjelett og 26 % lever.

Effektresultater fra ALTA-analysene er oppsummert i tabell 4, og Kaplan Meier (KM)-kurven for utprøver-evaluert-PFS er vist i figur 1.

Tabell 4: Effektresultater i ALTA (ITT-populasjon)

Effektparameter	Utprøver-evaluering		Evaluert av uavhengig komité	
	Regime med 90 mg* N = 112	Regime med 180 mg† N = 110	Regime med 90 mg* N = 112	Regime med 180 mg† N = 110
Objektiv responsrate				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
KI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Tid til respons				
Median (måneder)	1,8	1,9	1,8	1,9
Varighet av respons				
Median (måneder)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % KI	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
Progresjonsfri overlevelse				
Median (måneder)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % KI	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
Total overlevelse				
Median (måneder)	29,5	34,1	NA	NA
95 % KI	(18,2, IE)	(27,7, IE)	NA	NA
12 måneders overlevelsessannsynlighet (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

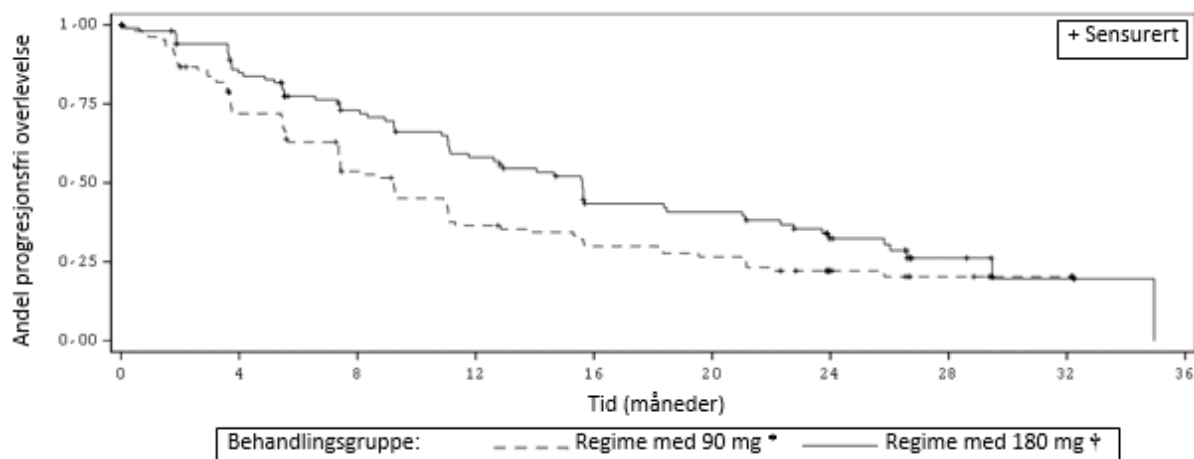
KI = konfidensintervall; IE = Ikke estimerbart; NA = Ikke relevant

*90 mg én gang daglig

†90 mg én gang daglig i 7 dager og deretter 180 mg én gang daglig

‡Konfidensintervall for utprøver-evaluert ORR er 97,5 %, og for IRC-evaluert ORR 95 %.

Figur 1: Utprøver-evaluert systemisk progresjonsfri overlevelse: ITT-populasjon etter behandlingsarm (ALTA)



Forkortelser: ITT = Intent-to-treat

Merk: Progresjonsfri overlevelse ble definert som tiden fra oppstart av behandling inntil datoen da progresjonen først ble tydelig eller inntil død, ettersom hva som inntraff først.

*90 mg én gang daglig

†90 mg én gang daglig i 7 dager og deretter 180 mg én gang daglig

IRC-evaluering av intrakraniell ORR og varighet av intrakraniell respons hos pasienter fra ALTA med målbare hjernemetastaser (≥ 10 mm ved lengste diameter) ved baseline er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Intrakraniell effekt hos pasienter med målbare hjernemetastaser ved baseline i ALTA

Effektparameter evaluert av IRC	Pasienter med målbare hjernemetastaser ved baseline	
	regime med 90 mg* (N = 26)	regime med 180 mg† (N = 18)
Intrakraniell objektiv responsrate		
(%)	50 %	67 %
95 % KI	(30, 70)	(41, 87)
Intrakraniell sykdomskontrollrate		
(%)	85 %	83 %
95 % KI	(65, 96)	(59, 96)
Varighet av intrakraniell respons‡,		
Mediantid (måneder)	9,4	16,6
95 % KI	(3,7, 24,9)	(3,7, IE)

% KI = konfidensintervall; IE = Ikke estimerbart

*90 mg én gang daglig

† 90 mg én gang daglig i 7 dager og deretter 180 mg én gang daglig

‡Hendelser inkluderer intrakraniell sykdomsprogresjon (nye lesjoner, intrakraniell mållesjon med diametervekst ≥ 20 % fra nadir, eller utvetydig progresjon av intrakranielle ikke-mållesjoner) eller død.

Hos pasienter med hjernemetastaser ved baseline, var intrakraniell kontrollrate på 77,8 % (95 % KI 67,2-86,3) i 90 mg armen (N = 81) og 85,1 % (95 % KI 75-92,3) i 180 mg armen (N = 74).

Studie 101

I en separat dosestudie ble 25 pasienter med ALK-positiv NSCLC som fikk progresjon med krizotinib gitt Alunbrig i et regime på 90 mg én gang daglig i 7 dager, og deretter 180 mg én gang daglig. Av disse hadde 19 pasienter en utprøver-evaluert bekreftet objektiv respons (76 %, 95 % KI: 55, 91) og KM-estimert median varighet av respons blant 19 respondenter var 26,1 måneder (95 % KI: 7,9, 26,1). KM-median PFS var 16,3 måneder (95% KI: 9,2, IE) og 12 måneders sannsynlighet for total overlevelse var 84,0 % (95 % KI: 62,8, 93,7).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Alunbrig i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekreft (småcellet og ikke-småcellet karsinom) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I Studie 101 var mediantid til maksimalkonsentrasjon (t_{max}) hos pasienter etter administrering av en oral enkeltdose brigatinib (30–240 mg) 1–4 timer etter dosen. Etter en enkeltdose og ved steady-state var systemisk eksponering doseproporsjonal over doseintervallet på 60–240 mg én gang daglig. Det ble observert en beskjeden akkumulering ved repetert dosering (geometrisk gjennomsnitt for akkumuleringsratio: 1,9 til 2,4). Geometrisk gjennomsnitt for steady-state C_{max} for brigatinib ved doser på 90 mg og 180 mg én gang daglig var på henholdsvis 552 og 1452 ng/ml, og tilsvarende $AUC_{0-\tau}$ var på henholdsvis 8165 og 20276 t·ng/ml. Brigatinib er et substrat av transportørproteinene P-gp og BCRP.

Hos friske forsøkspersoner reduserte et måltid med høyt fettinnhold C_{max} for brigatinib med 13 %, med ingen effekt på AUC, sammenlignet med faste over natten. Brigatinib kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Brigatinib var moderat bundet (91 %) til humane plasmaproteiner og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig. Forholdet mellom blod- og plasmakonsentrasjon var 0,69. Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_zF) for brigatinib ved steady-state på 153 liter, noe som indikerer moderat vevsdistribusjon.

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at brigatinib hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8 og CYP3A4, og i langt mindre grad av CYP3A5.

Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 180 mg av [^{14}C] brigatinib til friske forsøkspersoner, var N-demetylering og cystein-konjugering de to viktigste metabolismeveiene for clearance. I urin og feces kombinert ble 48 %, 27 % og 9,1 % av den radioaktive dosen utskilt som henholdsvis uendret brigatinib, N-desmetyl-brigatinib (AP26123) og brigatinib-cystein-konjugat. Uendret brigatinib var den viktigste radioaktive komponenten i sirkulasjonen (92 %), sammen med AP26123 (3,5 %), hovedmetabolitten som også ble observert *in vitro*. Hos pasienter var plasma-AUC for AP26123 < 10% av brigatinib-eksponeringen, ved steady state. I *in vitro* kinase- og celleanalyser ble ALK hemmet av metabolitten AP26123 med en styrke som var ca. tre ganger lavere enn for brigatinib.

Eliminasjon

Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for oral clearance (CL/F) av brigatinib ved steady-state på 13 l/t og median halveringstid for plasmaeliminering var 24 timer.

Hovedruten for utskillelse av brigatinib var i feces. Hos seks friske mannlige forsøkspersoner som fikk én oral enkeltdose på 180 mg av [^{14}C] brigatinib, ble 65 % av den administrerte dosen gjenfunnet i feces og 25 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urin. Uendret brigatinib representerte 41 % og 86 % av den totale radioaktiviteten i henholdsvis feces og urin, der den resterende prosentandelen var metabolitter.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til brigatinib ble undersøkt hos friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon (N = 9), og pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, N = 6), moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, N = 6) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, N = 6). Farmakokinetikken til brigatinib for friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon lignet den for pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Ubundet AUC_{0-INF} var 37 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til brigatinib hos pasienter med normal nyrefunksjon ligner den for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 ml/min), basert på resultater fra farmakokinetiske populasjonsanalyser. I en farmakokinetisk studie var ubundet AUC_{0-INF} 94 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min, N = 6), sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR \geq 90 ml/min, N = 8) (se pkt. 4.2).

Rase og kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at rase og kjønn ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til brigatinib.

Alder, kroppsvekt og albuminkonsentrasjoner

De farmakokinetiske populasjonsanalysene viste at kroppsvekt, alder og albuminkonsentrasjon ikke hadde noen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til brigatinib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier med brigatinib identifiserte et potensiale for pulmonale effekter (endret respirasjonsrate; 1–2 ganger human C_{max}), kardiovaskulære effekter (endret hjerterytme og blodtrykk; ved 0,5 ganger human C_{max}), og renale effekter (nedsatt nyrefunksjon; ved 1–2,5 ganger human C_{max}), men indikerte intet potensiale for QT-forlengelse eller nevrofunksjonelle effekter.

Bivirkninger sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer med mulig relevans for klinisk bruk var som følger: mage-tarm-kanal, benmarg, øyne, testikler, lever, nyre, skjelett og hjerte. Disse effektene var generelt reversible under rehabiliteringsperioden uten dosering. Imidlertid var effektene i øyne og testikler merkbare unntak da disse ikke gikk tilbake.

I repeterte dosetoksisitetsstudier, ble det observert endringer i lunger (alveolære skumcellemakrofager) hos aper ved $\geq 0,2$ ganger human AUC. Disse endringene var imidlertid minimale, og lignet de som ble rapportert som bakgrunnsfunn hos naive aper, og det fantes ingen kliniske bevis på respirasjonsproblemer hos disse apene.

Karsinogenitetsstudier med brigatinib har ikke blitt utført.

Brigatinib var ikke mutagent *in vitro* i Ames-test (bakteriell reversmutasjonstest) eller i analyser av kromosomavvik hos pattedyrceller, men det fantes en liten økning i antall mikronuklei i mikronukleustest med benmarg fra mus. Mekanismen bak mikronukleusinduksjon var unormal kromosomsegregering (aneugenisitet), og ikke en klastogen effekt på kromosomer. Denne effekten ble observert ved ca. 5 ganger human eksponering ved dosen 180 mg én gang daglig.

Brigatinib kan svekke mannlig fertilitet. Testikulær toksisitet ble observert i repeterte dosestudier hos dyr. Hos rotter inkluderer funnene lavere vekt av testikler, sædblærer og prostata, og testikulær tubulær degenerering – disse effektene var ikke reversible under rehabiliteringsperioden. Hos aper inkluderer funnene redusert testikkelstørrelse samt mikroskopiske bevis på hypospermatogenese. Disse effektene var reversible under rehabiliteringsperioden. Samlet sett forekom disse effektene på de mannlige kjønnsorganene hos rotter og aper ved eksponeringer $\geq 0,2$ ganger AUC observert hos pasienter ved dosen 180 mg én gang daglig. Ingen tydelige bivirkninger på kvinnelige kjønnsorganer ble observert i generelle toksikologistudier hos rotter og aper.

I en embryoføtal utviklingsstudie der brigatinib ble administrert til drektige rotter under organogenesen, ble det observert doserelaterte skjelettabnormaliteter ved doser helt ned til ca. 0,7 ganger human eksponering etter AUC ved dosen 180 mg én gang daglig. Funnene inkluderte embryoletalitet, redusert føtal vekst og skjelettendringer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Natriumstivelseglykolat (type A)

Silika, kolloidal hydrofob

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum

Makrogol

Polyvinylalkohol

Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

3 år

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

2 år

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

Runde bokser i høytetthets-polyetylen (HDPE) med stor åpning og lukket med en todelt barnesikret skrukork i polypropylen med induksjonsforsegling i folie, som inneholder enten 60 eller 120 filmdrasjerte tabletter og én HDPE-beholder som inneholder et tørkemiddel.

Gjennomsiktig termoformet blister i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder enten 28, 56 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

Runde bokser i høytetthets-polyetylen (HDPE) med stor åpning og lukket med en todelt barnesikret skrukork i polypropylen med induksjonsforsegling i folie, som inneholder enten 7 eller 30 filmdrasjerte tabletter og én HDPE-beholder som inneholder et tørkemiddel.

Gjennomsiktig termoformet blister i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder enten 7 eller 28 filmdrasjerte tabletter.

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

Runde bokser i høytetthets-polyetylen (HDPE) med stor åpning og lukket med en todelt barnesikret skrukork i polypropylen med induksjonsforsegling i folie, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og én HDPE-beholder som inneholder et tørkemiddel.

Gjennomsiktig termoformet blister i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Startpakning Alunbrig 90 mg og 180 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning består av en ytterkartong med to esker som inneholder:

- Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
1 gjennomsiktig termoformet blister i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter.
- Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
3 gjennomsiktige termoformete blistere i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienter bør informeres om at tørkemiddelet skal forbli i beholderen, og at det ikke må svelges.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

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

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1264/005	7 tabletter i boks
EU/1/18/1264/006	30 tabletter i boks
EU/1/18/1264/007	7 tabletter i eske
EU/1/18/1264/008	28 tabletter i eske

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1264/009	30 tabletter i boks
EU/1/18/1264/010	28 tabletter i eske

Alunbrig startpakning

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {22 november 2018}

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Alunbrig i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen og myndighetene i de enkelte land enes om opplæringsmateriellets innhold og format, inkludert kommunikasjon, distribusjon og alle andre aspekter av programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland hvor Alunbrig markedsføres, skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive eller administrere Alunbrig har tilgang til opplæringsmateriellet nevnt nedenfor.

Pasientkort

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende nøkkelpunkter:
 - Informasjon/advarsel om at pasienten bruker Alunbrig. Denne informasjonen er rettet mot helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i nødtilfeller.
 - Informasjon om at behandling med Alunbrig kan medføre økt risiko for tidlig utbrudd av pulmonale hendelser (inkludert interstitiell lungesykdom og pneumonitt)
 - Tegn eller symptomer på sikkerhetsrisikoen og når helsepersonell skal kontaktes
 - Kontaktinformasjon til forskriver av Alunbrig

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For videre å kunne undersøke effekten og sikkerheten av brigatinib til behandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende den kliniske studierapporten fra fase III-studien AP26113-13-301. I denne studien blir brigatinib sammenlignet med krizotinib hos pasienter med avansert ALK+NSCLC som tidligere ikke har fått ALK-rettet behandling.	31. desember 2020

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tablett
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
120 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 30 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong
PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Alunbrig 30 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
7 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 90 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong
PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Alunbrig 90 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR STARTPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 90 mg filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.
Hver 180 mg filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder to esker i en ytterkartong.

7 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 90 mg

28 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 180 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

Alunbrig 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INNERKARTONG FOR STARTPAKNING – 7 TABLETTER, 90 MG – 7-DAGERS
BEHANDLING (UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder 7 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 90 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

Alunbrig 90 mg

brigatinib

Dag 1 til Dag 7

7 tabletter Alunbrig 90 mg

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 90 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER – STARTPAKNING – 90 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG FOR STARTPAKNING – 21 TABLETTER, 180 MG – 21-DAGERS BEHANDLING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder 21 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 180 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

Alunbrig 180 mg

brigatinib

Dag 8 til Dag 28

21 tabletter Alunbrig 180 mg

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 180 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER – STARTPAKNING – 180 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ytterkartong:
Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 180 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ytterkartong:
PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Alunbrig 180 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter
Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
brigatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Alunbrig er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Alunbrig
3. Hvordan du bruker Alunbrig
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Alunbrig
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Alunbrig er og hva det brukes mot

Alunbrig inneholder virkestoffet brigatinib, en type legemiddel mot kreft som kalles en kinasehemmer. Alunbrig brukes til behandling av voksne med langtkomne stadier av **lungekreft** kalt ikke-småcellet lungekreft. Det gis til pasienter med lungekreft relatert til en unormal form av et gen som heter anaplastisk lymfomkinase (*ALK*).

Hvordan Alunbrig fungerer

Dette unormale genet produserer et protein, kjent som en kinase, som stimulerer vekst av kreftceller. Alunbrig blokkerer virkningen til dette proteinet (*ALK*), og bremser dermed veksten og spredningen av kreften.

2. Hva du må vite før du bruker Alunbrig

Bruk ikke Alunbrig:

- dersom du er **allergisk** overfor brigatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Alunbrig eller under behandlingen dersom du har:

- **lunge- eller pusteproblemer**
Lungeproblemer, hvorav noen kan være alvorlige, forekommer oftere i løpet av de første 7 dagene av behandlingen. Symptomene kan ligne symptomene på lungekreft. Informér legen din om nye symptomer eller forverring av symptomer, inkludert ubehag ved pusting, kortpustethet, brystmerter, hoste og feber.
- **høyt blodtrykk**
- **sakte hjerteslag (bradykardi)**
- **synsforstyrrelser**
Informér legen din om enhver synsforstyrrelse som oppstår under behandlingen, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene.
- **muskelpoblemer**
Informér legen din om uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene.
- **problemer med bukspyttkjertelen**
- **leverproblemer**
- **høyt blodsukker**

Informér legen din hvis du har nyreproblemer, eller hvis du går til dialyse.

Det kan hende at legen må justere eller stanse behandlingen med Alunbrig midlertidig eller permanent. Se også begynnelsen av avsnitt 4.

Barn og ungdom

Bruk av Alunbrig hos barn og ungdom er ikke blitt undersøkt. Behandling med Alunbrig er ikke anbefalt til personer under 18 år.

Andre legemidler og Alunbrig

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Alunbrig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** legemidler for behandling av soppinfeksjoner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir:** legemidler for behandling av hiv-infeksjon
- **klaritromycin, telitromycin, troleandomycin:** legemidler for behandling av bakterieinfeksjoner
- **mibefradil:** legemiddel for behandling av uregelmessig hjerterytme og høyt blodtrykk
- **nefazodon:** legemiddel for behandling av depresjon
- **johannesurt:** et plantebasert legemiddel brukt til behandling av depresjon
- **karbamazepin:** et legemiddel for behandling av epilepsi, euforiske/depressive episoder og visse smertetilstander
- **fenobarbital, fenytoin:** legemidler for behandling av epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** legemidler for behandling av tuberkulose eller visse andre infeksjoner
- **digoksin:** legemiddel for behandling av hjerteproblemer
- **dabigatran:** legemiddel mot blodpropp
- **kolkisin:** legemiddel for behandling av giktangrep
- **pravastatin, rosuvastatin:** legemidler som senker forhøyede kolesterolnivåer
- **metotreksat:** legemiddel for behandling av alvorlig leddbetennelse, kreft og hudsykdommen psoriasis
- **sulfasalazin:** legemiddel for behandling av alvorlig tarmbetennelse og revmatisk leddbetennelse
- **efavirenz, etravirin:** legemidler for behandling av hiv-infeksjon
- **modafinil:** legemiddel for behandling av narkolepsi

- **bosentan:** legemiddel for behandling av høyt blodtrykk i lungene
- **nafcillin:** legemiddel for behandling av bakterieinfeksjoner
- **alfentanil, fentanyl:** legemidler for behandling av smerter
- **kinidin:** legemiddel for behandling av uregelmessig hjerterytme
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus:** legemidler som hemmer immunsystemet

Inntak av Alunbrig sammen med mat og drikke

Unngå alle produkter med grapefrukt under behandlingen, siden grapefrukt kan endre mengden av brigatinib i kroppen din.

Graviditet

Alunbrig **anbefales ikke** under graviditet, med mindre fordelene for moren oppveier risikoen for babyen. Snakk med lege om risikoen ved å ta Alunbrig under graviditet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fruktbare kvinner som behandles med Alunbrig bør unngå å bli gravide. Sikker ikke-hormonell prevensjon (f.eks. pessar) må brukes under behandlingen og i 4 måneder etter at du slutter å bruke Alunbrig. Spør legen din om hvilke prevensjonsmetoder som kan være riktige for deg.

Amming

Du må ikke amme under behandlingen med Alunbrig. Det er ikke kjent om brigatinib går over i morsmelk og muligens kan skade babyen.

Fertilitet

Menn som behandles med Alunbrig blir rådet til ikke å få barn under behandlingen. Mannlige pasienter bør bruke sikker prevensjon (f.eks. kondom) under behandlingen og i 3 måneder etter at den er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Alunbrig kan forårsake synsforstyrrelser, svimmelhet og tretthet. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner under behandlingen hvis du opplever dette.

Alunbrig inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Alunbrig

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er

Én 90 mg tablett én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter én 180 mg tablett én gang daglig. Du må ikke endre dosen uten å rådføre deg med legen din først. Legen din kan tilpasse dosen i henhold til dine behov, og dette kan gjøre det nødvendig å bruke en 30 mg tablett for å oppnå den nye anbefalte dosen.

Startpakning

I starten av behandlingen med Alunbrig, kan legen din forskrive en startpakning.

Bruksanvisning

- Ta Alunbrig én gang daglig til samme tid hver dag.
- Svelg tablettene hele sammen med et glass vann. Du må ikke knuse eller løse opp tablettene.
- Tablettene kan tas med eller uten mat.
- Hvis du kaster opp etter at du har tatt Alunbrig, må du ikke ta flere tabletter før din neste planlagte dose.

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

Dersom du tar for mye av Alunbrig

Informér lege eller apotek umiddelbart hvis du har tatt flere tabletter enn det som er anbefalt.

Dersom du har glemt å ta Alunbrig

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Alunbrig

Du må ikke slutte å bruke Alunbrig uten å snakke med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller apotek umiddelbart dersom du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- **høyt blodtrykk**
Informér legen din hvis du opplever hodepine, svimmelhet, tåkesyn, brystmerter eller kortpustethet.
- **synsproblemer**
Informér legen din hvis du opplever synsforstyrrelser, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene. Legen din kan stanse behandlingen med Alunbrig og henvise deg til en øyelege.
- **økt nivå av kreatinfosfokinase i blodprøver** – kan tyde på muskelskader, som f.eks. i hjertet. Informér legen din hvis du opplever uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene.
- **økt nivå av amylase eller lipase i blodprøver** – kan tyde på betennelse i bukspyttkjertelen. Informér legen din hvis du opplever smerter i øvre del av magen, inkludert magesmerter som blir verre når du spiser og kan spre seg til ryggen, vekttap eller kvalme.
- **økt nivå av leverenzym (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) i blodprøver** – kan tyde på skader på leverceller. Informér legen din hvis du opplever smerter på høyre side av mageregionen, guldfarget hud eller øyne, eller mørk urin.
- **økt blodsukker**
Informér legen din hvis du føler deg veldig tørst, må late vannet oftere enn vanlig, føler deg veldig sulten, uvel i magen, svak eller trøtt, eller forvirret.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- **lungebetennelse**
Informer legen din hvis du opplever lunge- eller pusteproblemer eller forverring av disse, inkludert brystmerter, hoste og feber, spesielt i løpet av den første uken du tar Alunbrig, siden dette kan være tegn på alvorlige lungeproblemer.
- **sakte hjerteslag**
Informer legen din hvis du opplever smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterytmen, svimmelhet, ørhet eller besvimelse.
Se også pkt. 2, "Advarsler og forsiktighetsregler".

Andre mulige bivirkninger:

Informer legen din hvis du opplever noen av følgende bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- lungeinfeksjon (pneumoni)
- forkjølelsesplager (infeksjon i øvre luftveier)
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall av hvite blodceller kalt nøytrofiler og lymfocytter, i blodprøver
- blodlevring tar lenger tid, sett i en test av aktivert partiell tromboplastintid
- lavt antall blodplater i blodprøver, noe som kan øke risikoen for blødning og blåmerker
- økt nivå av insulin i blodet
- redusert nivå av fosfor i blodet
- nedsatt appetitt
- redusert nivå av kalium i blodet
- redusert nivå av magnesium i blodet
- redusert nivå av natrium i blodet
- økt nivå av kalsium i blodet
- søvnvansker (insomni)
- hodepine
- plager som nummenhet, kribling, prikkende følelse, svakhet eller smerte i hender og føtter (perifer nevropati)
- svimmelhet
- hoste
- kortpustethet
- kvalme
- diaré
- oppkast
- forstoppelse
- magesmerter
- tørr munn
- betennelse i munn og lepper (stomatitt)
- økt nivå av enzymet alkalisk fosfatase i blodet – kan indikere organsvikt eller skade på organ
- utslett
- kløe i huden
- ledd- eller muskelsmerter
- muskel- og skjelettsmerter i brystet
- økt nivå av kreatinin i blodet – kan tyde på nedsatt nyrefunksjon
- tretthet (fatigue)
- hevelse i vev på grunn av væskeansamling
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- svekket hukommelse
- endringer i smakssansen
- hurtige hjerteslag (takykardi)

- unormal elektrisk aktivitet i hjertet (elektrokardiogram med forlenget QT-intervall)
- hjertebank (palpitasjoner)
- fordøyelsesbesvær
- luft i magen (flatulens)
- økt nivå av laktatdehydrogenase i blodet – kan tyde på at vev nedbrytes
- økt nivå av bilirubin i blodet
- tørr hud
- følsomhet overfor sollys
- smerter i armer og ben
- muskel- og leddstivhet
- smerter
- brystmerter og ubehag
- vekttap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i bukspyttkjertelen som kan føre til alvorlige og vedvarende magesmerter, med eller uten kvalme og oppkast (pankreatitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Alunbrig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten, blisteret og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Alunbrig

- Virkestoffet er brigatinib.
Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg brigatinib.
Hver 90 mg filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.
Hver 180 mg filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A), kolloidal hydrofob silika, magnesiumstearat, talkum, makrogol, polyvinylalkohol og titandioksid.

Hvordan Alunbrig ser ut og innholdet i pakningen

Alunbrig filmdrasjerte tabletter er hvite til off-white, ovale (90 mg og 180 mg) eller runde (30 mg). Både øvre og nedre side er buetformet.

Alunbrig 30 mg:

- Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg brigatinib.
- De filmdrasjerte tablettene er ca. 7 mm i diameter og markert med "U3" på den ene siden og glatt på den andre siden.

Alunbrig 90 mg:

- Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg brigatinib.
- De filmdrasjerte tablettene er ca. 15 mm lange og markert med "U7" på den ene siden og glatt på den andre siden.

Alunbrig 180 mg:

- Hver 180 mg tablett inneholder 180 mg brigatinib.
- De filmdrasjerte tablettene er ca. 19 mm lange og markert med "U13" på den ene siden og glatt på den andre siden.

Alunbrig er tilgjengelig i gjennomtrykkspakninger (blister) i plastfolie i en eske med:

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

Alunbrig er tilgjengelig i plastbokser som lukkes med en barnesikret skrukork. Hver boks inneholder tørkemiddel, og er pakket i en eske med:

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

Alunbrig er tilgjengelig som en startpakning. Hver pakning består av en ytterkartong med to esker som inneholder:

- Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
1 folieremse (blister) i plast, som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter
- Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
3 folieremser (blister) i plast, som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter

La tørkemiddelet forbli i boksen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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
infor norge@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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.