

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter
Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg brigatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 56 mg laktosmonohydrat.

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 168 mg laktosmonohydrat.

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 336 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter

Runda, vita till benvita filmdragerade tabletter, diameter cirka 7 mm, med "U3" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter

Ovala, vita till benvita filmdragerade tabletter, längd cirka 15 mm, med "U7" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter

Ovala, vita till benvita filmdragerade tabletter, längd cirka 19 mm, med "U13" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare.

Alunbrig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Alunbrig ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

ALK-positiv NSCLC-status ska ha konstaterats innan Alunbrig sätts in. En validerad ALK-analys är nödvändig för att selektera ut ALK-positiva NSCLC-patienter (se avsnitt 5.1). Analysen av ALK-positiv NSCLC ska utföras av laboratorier med dokumenterade kvalifikationer inom den specifika teknik som används.

Dosering

Rekommenderad startdos av Alunbrig är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen.

Om Alunbrig avbryts i 14 dagar eller mer av andra skäl än biverkningar ska behandlingen återupptas med 90 mg en gång dagligen i 7 dagar innan man återgår till den tidigare tolererade dosen.

Om patienten missar en dos eller kräks efter att ha tagit en dos ska inga extra doser administreras och nästa dos ska tas vid nästa schemalagda tidpunkt.

Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras.

Dosjusteringar

Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt på basis av individuell säkerhet och tolerabilitet.

Dosminskning av Alunbrig sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosminskning av Alunbrig

Dos	Dosminskning		
	Första dosminskningssteg	Andra dosminskningssteg	Tredje dosminskningssteg
90 mg en gång dagligen (de första 7 dagarna)	minska till 60 mg en gång dagligen	sätt ut permanent	ej relevant
180 mg en gång dagligen	minska till 120 mg en gång dagligen	minska till 90 mg en gång dagligen	minska till 60 mg en gång dagligen

Alunbrig ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar dosen 60 mg en gång dagligen.

Rekommenderade dosjusteringar av Alunbrig på grund av biverkningar sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderad dosjustering av Alunbrig vid biverkningar

Biverkning	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> Om biverkningen uppkommer under de första 7 behandlingsdagarna ska uppehåll göras tills återhämtning skett till utgångsläget. Återinsätt samma dos utan eskalering till 180 mg en gång dagligen. Om ILD/pneumonit uppkommer efter de första 7 behandlingsdagarna ska behandlingsuppehåll göras tills återhämtning skett till utgångsläget, återinsätt med samma dos. Om ILD/pneumonit återkommer ska Alunbrig sättas ut permanent.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Om ILD/pneumonit uppkommer under de första 7 behandlingsdagarna ska behandlingsuppehåll göras med Alunbrig tills återhämtning skett till utgångsläget. Återinsätt sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt beskrivningen i tabell 1 (utan eskalering till 180 mg) en gång dagligen. Om ILD/pneumonit uppkommer efter de första 7 behandlingsdagarna ska behandlingsuppehåll göras tills återhämtning skett till utgångsläget. Återinsätt Alunbrig med nästa <i>lägre</i> dos enligt beskrivningen i tabell 1. Om ILD/pneumonit återkommer ska Alunbrig sättas ut permanent.
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig ska sättas ut permanent.
Hypertoni	Hypertoni grad 3 (SBP \geq 160 mmHg eller DBP \geq 100 mmHg, medicinsk intervention indicerad, fler än en blodtryckssänkare eller mer intensiv behandling än tidigare indicerad)	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills hypertonin återgått till grad \leq 1 (SBP < 140 mmHg och DBP < 90 mmHg), återuppta sedan med samma dos. Om hypertoni grad 3 återkommer ska uppehåll göras med Alunbrig tills hypertonin återgått till grad \leq 1, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 eller sätt ut permanent.
	Hypertoni grad 4 (livshotande konsekvenser, omedelbar intervention indicerad)	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills hypertonin återgått till grad \leq 1 (SBP < 140 mmHg och DBP < 90 mmHg), återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 eller sätt ut permanent. Om hypertoni av grad 4 återkommer ska Alunbrig sättas ut permanent.

Biverkning	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Bradykardi (puls under 60 bpm)	Symtomatisk bradykardi	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återgång skett till asymtomatisk bradykardi eller till en vilopuls på 60 bpm eller högre. Om ett samtidigt läkemedel som är känt för att orsaka bradykardi identifieras och sätts ut, eller om dess dos justeras, ska Alunbrig återupptas med samma dos efter återhämtning till asymtomatisk bradykardi eller en vilopuls på 60 bpm eller högre. Om inget samtidigt läkemedel som är känt för att orsaka bradykardi identifieras, eller om bidragande samtida läkemedel inte sätts ut eller dosjusteras, ska Alunbrig återupptas med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 efter återhämtning till asymtomatisk bradykardi eller en vilopuls på 60 bpm eller högre.
	Bradykardi med livshotande konsekvenser, omedelbar intervention indicerad	<ul style="list-style-type: none"> Om ett bidragande samtidigt läkemedel identifieras och sätts ut, eller om dess dos justeras, ska Alunbrig återupptas med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 efter återhämtning till asymtomatisk bradykardi eller en vilopuls på 60 bpm eller högre. Täta kontroller ska göras på kliniska indikationer. Alunbrig ska sättas ut permanent om inget bidragande samtidigt läkemedel identifieras. Alunbrig ska sättas ut permanent vid återfall.
Förhöjt CPK	Förhöjt CPK grad 3 eller 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) med muskelsmärta eller -svaghet grad ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till förhöjt CPK grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller till utgångsläget, återuppta sedan med samma dos. Om förhöjt CPK av grad 3 eller 4 återkommer med muskelsmärta eller -svaghet av grad ≥ 2 ska uppehåll göras med Alunbrig tills återhämtning skett till förhöjt CPK grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1.
Förhöjt lipas eller amylas	Förhöjt lipas- eller amylas grad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller till utgångsläget, återuppta sedan med samma dos. Om förhöjt lipas- eller amylas av grad 3 återkommer ska behandlingsuppehåll göras tills återhämtning skett till grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1.
	Förhöjt lipas eller amylas grad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1.

Biverkning	Allvarlighetsgrad*	Dosjustering
Hepatotoxicitet	Ökning av antingen alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) av grad ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) med ett bilirubinvärde på $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till utgångsläget eller värdet är högst $3 \times \text{ULN}$, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1.
	ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) och samtidig förhöjning av totalt bilirubin på $> 2 \times \text{ULN}$ utan kolestas eller hemolys	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig ska sättas ut permanent.
Hyperglykemi	Om grad 3 (över 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) eller högre	<ul style="list-style-type: none"> Om adekvat hyperglykemisk kontroll inte kan uppnås med optimal läkemedelsbehandling ska uppehåll göras med Alunbrig tills adekvat hyperglykemisk kontroll uppnås. Efter återhämtning kan Alunbrig antingen återupptas med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 eller sättas ut permanent.
Synstörningar	Grad 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till grad 1 eller till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig ska sättas ut permanent.
Övriga biverkningar	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till utgångsläget, återuppta sedan med samma dos. Om grad 3-biverkningen återkommer ska behandlingsuppehåll göras tills återhämtning skett till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 eller sätt ut permanent.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Gör uppehåll med Alunbrig tills återhämtning skett till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1. Om grad 4-biverkningen återkommer ska uppehåll göras med Alunbrig tills återhämtning skett till utgångsläget, återuppta sedan med nästa <i>lägre</i> dos enligt tabell 1 eller sätt ut permanent.

Bpm = slag per minut; CPK = kreatinfosfokinas; DBP = diastoliskt blodtryck; SBP = systoliskt blodtryck; ULN = övre normalvärdet

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

Särskilda populationer

Äldre

De begränsade data som finns om Alunbrigs säkerhet och effekt vid behandling av patienter 65 år och äldre tyder på att det inte behövs någon dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 4.8). Inga data finns tillgängliga för patienter som är över 85 år.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Alunbrig krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Vid kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) rekommenderas en reducerad startdos på 60 mg en gång dagligen de första 7 dagarna och därefter 120 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Alunbrig krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) ≥ 30 ml/min). Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) rekommenderas en reducerad startdos på 60 mg en gång dagligen de första 7 dagarna och därefter 90 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ska övervakas noga avseende nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna som kan indikera ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta osv.) särskilt under den första veckan (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Alunbrig för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Alunbrig är avsett för oral användning. Tablettorna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig kan tas med eller utan föda.

Grapefrukt eller grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av brigatinib och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Pulmonella biverkningar

Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8).

De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1-2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig. Patienter med ILD eller läkemedelsinducerad pneumonit i anamnesen var exkluderade från de pivotala studierna.

En del patienter utvecklade pneumonit senare under behandlingen med Alunbrig.

Patienterna ska övervakas avseende nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna (t.ex. dyspné, hosta etc.) särskilt under den första behandlingsveckan. Tecken på pneumonit hos en patient med förvärrade andningssymtom ska utredas omgående. Vid misstänkt pneumonit ska Alunbrig avbrytas tillfälligt och patienten utredas för andra orsaker till symtomen (t.ex. lungemboli, tumörprogression och infektiös pneumoni). Dosen ska justeras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni har förekommit hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8).

Blodtrycket ska mätas regelbundet under behandling med Alunbrig. Hypertoni ska behandlas i enlighet med standardriktlinjer för blodtryckskontroll. Hjärtfrekvensen ska kontrolleras oftare hos patienterna om samtidig användning av ett läkemedel som man vet kan orsaka bradykardi inte kan undvikas. Vid allvarlig hypertoni (\geq grad 3) ska Alunbrig avbrytas tillfälligt tills hypertonin återgått till grad 1 eller till utgångsläget. Dosen ska justeras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Bradykardi

Bradykardi har förekommit hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttagas vid administrering av Alunbrig i kombination med andra läkemedel som man vet kan orsaka bradykardi. Hjärtfrekvens och blodtryck ska mätas med jämna mellanrum.

Vid symtomatisk bradykardi ska behandlingen med Alunbrig avbrytas tillfälligt och samtida läkemedel som är kända för att orsaka bradykardi ska utvärderas. Efter återhämtning ska dosen justeras i enlighet med därmed (se avsnitt 4.2). Om patienten har livshotande bradykardi och inget bidragande samtidigt läkemedel kan identifieras eller om patienten får ett återfall i bradykardi, ska Alunbrig sättas ut (se avsnitt 4.2).

Synstörningar

Synstörningar har förekommit hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8). Patienterna ska uppmanas att rapportera alla symtom som rör synen. Vid nytillkommande eller vid försämring av allvarliga synsymtom ska en oftalmologisk utvärdering samt dosminskning övervägas (se avsnitt 4.2).

Förhöjt kreatinfosfokinas (CPK)

Förhöjt CPK har förekommit hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8). Patienterna ska uppmanas att rapportera alla oförklarliga smärtor, ömhet eller svaghet i musklerna. CPK-nivåerna ska kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen med Alunbrig. Beroende på hur allvarlig CPK-förhöjningen är och om den är förknippad med muskelsmärta eller -svaghet ska behandlingen med Alunbrig avbrytas tillfälligt och dosen justeras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Förhöjda pankreasenzym

Förhöjt amylas och lipas har förekommit hos patienter som behandlas med Alunbrig (se avsnitt 4.8). Lipas och amylas ska kontrolleras regelbundet under behandlingen med Alunbrig. Beroende på hur allvarliga de avvikande laboratorievärdena är ska behandlingen med Alunbrig avbrytas tillfälligt och dosen justeras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Hepatotoxicitet

Förhöjda leverenzym (aspartataminotransferas, alaninaminotransferas) och bilirubin har förekommit hos patienter som behandlats med Alunbrig (se avsnitt 4.8). Leverfunktion, med ASAT, ALAT och totalt bilirubin, ska analyseras innan Alunbrig sätts in och därefter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna. Därefter ska kontroller göras med jämna mellanrum. Beroende på hur allvarliga de avvikande laboratorievärdena är ska behandlingen avbrytas tillfälligt och dosen justeras i enlighet därmed (se avsnitt 4.2).

Hyperglykemi

Förhöjt serumglukos har förekommit hos patienter som behandlats med Alunbrig. Fasteserumglukos ska analyseras innan Alunbrig sätts in och därefter kontrolleras med jämna mellanrum. Antihyperglykemisk behandling ska sättas in eller optimeras efter behov. Om adekvat hyperglykemisk kontroll inte kan uppnås trots optimal läkemedelsbehandling ska Alunbrig avbrytas tillfälligt tills adekvat hyperglykemisk kontroll uppnåtts. Efter återhämtning kan dosminskning enligt beskrivning i tabell 1 övervägas, alternativt kan Alunbrig sättas ut permanent.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av Alunbrig och starka CYP3A-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning av starka CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska Alunbrig-dosen minskas från 180 mg till 90 mg, eller från 90 mg till 60 mg. Efter utsättning av en stark CYP3A-hämmare ska Alunbrig återupptas med den dos som tolererades innan den starka CYP3A-hämmaren sattes in.

Samtidig användning av Alunbrig och starka eller måttliga CYP3A-inducerare ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Fertilitet

Fertila kvinnor ska uppmanas att använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel under behandlingen med Alunbrig och i minst 4 månader efter den sista dosen. Män med fertila kvinnliga partners ska uppmanas att använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen Alunbrig (se avsnitt 4.6).

Laktos

Alunbrig innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Medel som kan öka plasmakoncentrationen av brigatinib

CYP3A-hämmare

In vitro-studier har visat att brigatinib är ett substrat för CYP3A4/5. Hos friska försökspersoner ledde samtidig administrering av flera doser av den starka CYP3A4-hämmaren itraconazol 200 mg två gånger dagligen samtidigt med en engångsdos brigatinib 90 mg, till en ökning av C_{max} för brigatinib med 21 %, AUC_{0-INF} med 101 % (fördubbling), och AUC_{0-120} med 82 % (mindre än fördubbling), jämfört med en dos av enbart brigatinib 90 mg. Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare och Alunbrig, bland annat vissa antivirala medel (t.ex. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir), makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, telitromycin, troleandomycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol, vorikonazol) och nefazodon ska undvikas. Om samtidig användning av starka CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska dosen Alunbrig minskas med cirka 50 % (dvs. från 180 mg till 90 mg eller från 90 mg till 60 mg). Efter utsättning av en stark CYP3A-hämmare ska Alunbrig återupptas med den dos som tolererades innan den starka CYP3A-hämmaren sattes in.

Måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka AUC för brigatinib med cirka 40 %, baserat på simuleringar i en fysiologibaserad farmakokinetisk modell. Ingen dosjustering krävs när Alunbrig ges i kombination med måttliga CYP3A-hämmare. Patienterna ska övervakas noga när Alunbrig administreras tillsammans med måttliga CYP3A-hämmare.

Grapefrukt eller grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av brigatinib och ska undvikas (se avsnitt 4.2).

CYP2C8-hämmare

In vitro-studier har visat att brigatinib är ett substrat för CYP2C8. Hos friska försökspersoner ledde samtidig administrering av flera doser av den starka CYP2C8-hämmaren gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen samtidigt med en engångsdos brigatinib 90 mg till en minskning av C_{max} för brigatinib med 41 %, AUC_{0-INF} med 12 %, och AUC_{0-120} med 15 %, jämfört med om enbart en 90 mg-brigatinibdos administrerades. Gemfibrozils effekt på brigatinibs farmakokinetik har ingen klinisk betydelse och den underliggande mekanismen för den minskade exponeringen för brigatinib är inte känd. Ingen dosjustering krävs vid administrering samtidigt med starka CYP2C8-hämmare.

P-gp- och BCRP-hämmare

Brigatinib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Med tanke på att brigatinib uppvisar hög löslighet och hög permeabilitet förväntas inte hämning av P-gp och BCRP leda till någon klinisk betydelsefull förändring av den systemiska exponeringen för

brigatinib. Ingen dosjustering krävs när Alunbrig administreras samtidigt med P-gp- och BCRP-hämmare.

Medel som kan minska plasmakoncentrationen av brigatinib

CYP3A-inducerare

Hos friska försökspersoner ledde samtidig administrering av flera 600 mg-doser rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, tillsammans med en engångsdos om 180 mg brigatinib, till en minskning av C_{max} för brigatinib med 60 %, AUC_{0-INF} med 80 % (5-faldigt) och AUC_{0-120} med 80 % (5-faldigt), jämfört med en dos av enbart brigatinib 180 mg. Samtidig användning av Alunbrig och starka CYP3A-inducerare, bland andra rifampicin, karbamazepin, fenytoin, rifabutin, fenobarbital och johannesört, ska undvikas.

Måttliga CYP3A-inducerare kan minska AUC för brigatinib med cirka 50 %, baserat på simuleringar i en fysiologibaserad farmakokinetisk modell. Samtidig användning av Alunbrig och måttliga CYP3A-inducerare, bland andra efavirenz, modafamil, bosentan, etravirin och nafcillin, ska undvikas.

Medel vars plasmakoncentration kan förändras av brigatinib

CYP3A-substrat

In vitro-studier av hepatocyter har visat att brigatinib inducerar CYP3A4. Inga kliniska studier av läkemedelsinteraktioner med känsliga CYP3A-substrat har utförts. Brigatinib kan minska plasmanivåerna av samtidigt läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A. Därför ska samtidig administrering av Alunbrig och CYP3A-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, fentanil, kinidin, ciklosporin, sirolimus, takrolimus) undvikas eftersom effekten av dessa kan reduceras.

Alunbrig kan även inducera andra enzymer och transportproteiner (t.ex. CYP2C, P-gp) genom samma mekanismer som svarar för induktion av CYP3A (t.ex. aktivering av pregnan-X-receptorn).

Substrat för transportproteiner

Samtidig administrering av brigatinib och substrat för P-gp (t.ex. digoxin, dabigatran, kolkicin, pravastatin), BCRP (t.ex. metotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin), organisk katjontransportör 1 (OCT1), multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) och 2K (MATE2K) kan öka plasmakoncentrationerna av dessa. Patienterna ska övervakas noga när Alunbrig administreras tillsammans med substrat för dessa transportproteiner som har snävt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, dabigatran, metotrexat).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor som behandlas med Alunbrig ska uppmanas att inte bli gravida och män som behandlas med Alunbrig att inte skaffa barn under behandlingstiden. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel under behandlingen med Alunbrig och i minst 4 månader efter den sista dosen. Män med fertila kvinnliga partners ska uppmanas att använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen Alunbrig.

Graviditet

Alunbrig kan orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data från användning av Alunbrig till gravida kvinnor. Alunbrig ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas. Om Alunbrig används under graviditet, eller om

patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om risken för fosterskador.

Amning

Det är okänt om Alunbrig utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data kan inte utesluta utsöndring i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Alunbrig.

Fertilitet

Det finns inga data om Alunbrigs effekter på fertiliteten hos människa. Baserat på toxicitetsstudier vid upprepad dosering till handjur, kan Alunbrig minska fertiliteten hos handjur (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa resultat för människans fertilitet är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alunbrig har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska dock iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner eftersom synstörningar, yrsel eller trötthet kan förekomma under behandling med Alunbrig.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades ($\geq 25\%$) med Alunbrig i den rekommenderade dosregimen var förhöjt ASAT, förhöjt CPK, hyperglykemi, förhöjt lipas, hyperinsulinemi, diarré, förhöjt ALAT, förhöjt amylas, anemi, illamående, trötthet, hypofosfatemi, minskat antal lymfocyter, hosta, förhöjt alkaliskt fosfat, hudutslag, förhöjt APTT, myalgi, huvudvärk, hypertoni, minskat antal vita blodkroppar, dyspné och kräkningar.

De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades ($\geq 2\%$) med Alunbrig i den rekommenderade dosregimen, förutom biverkningar relaterade till tumörprogression, var pneumoni, pneumonit, dyspné och pyrexia.

Biverkningstabell

Uppgifterna som beskrivs nedan återspeglar exponering för Alunbrig i den rekommenderade dosregimen i tre kliniska studier: en fas III-studie (ALTA 1L) på patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare ($n = 136$), en fas II-studie (ALTA) på patienter som behandlas med Alunbrig med ALK-positiv NSCLC som tidigare hade progredierat på krizotinib ($n = 110$) och en fas I/II-studie med doseskalering/-expansion på patienter med avancerade maligniteter ($n = 28$). I dessa studier var mediantiden för exponering hos patienter som fick Alunbrig i den rekommenderade dosregimen 21,8 månader.

Biverkningar som rapporterades presenteras i tabell 3 indelade efter organsystem, rekommenderad term och frekvens. Frekvenskategorierna är mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), samt mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i frekvensordning.

Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med Alunbrig (enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03) i 180 mg-regimen (n = 274)

Organsystem	Frekvens-kategori	Biverkningar[†] alla grader	Biverkningar grad 3-4
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Pneumoni ^{a,b} Övre luftvägsinfektion	
	Vanliga		Pneumoni ^a
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi Minskat antal lymfocyter Förhöjt APTT Minskat antal vita blodkroppar Minskat antal neutrofiler	Minskat antal lymfocyter
	Vanliga	Minskat antal blodplättar	Förhöjt APTT Anemi
	Mindre vanliga		Minskat antal neutrofiler
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyperglykemi Hyperinsulinemi ^c Hypofosfatemi Hypomagnesemi Hyperkalcemi Hyponatremi Hypokalemi Minskad aptit	
	Vanliga		Hypofosfatemi Hyperglykemi Hyponatremi Hypokalemi Minskad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ^d Perifer neuropati ^e Yrsel	
	Vanliga	Försämrat minne Dysgeusi	Huvudvärk ^d Perifer neuropati ^e
	Mindre vanliga		Yrsel
Ögon	Mycket vanliga	Synstörningar ^f	
	Vanliga		Synstörningar ^f
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi ^g QT-förlängning på EKG Takykardi ^h Hjärtklappning	QT-förlängning på EKG
	Mindre vanliga		Bradykardi ^g
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni ⁱ	Hypertoni ⁱ
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta Dyspné ^j	
	Vanliga	Pneumonit ^k	Pneumonit ^k Dyspné ^j

Organsystem	Frekvens-kategori	Biverkningar[†] alla grader	Biverkningar grad 3-4
Magtarm-kanalen	Mycket vanliga	Förhöjt lipas Diarré ^j Förhöjt amylas Illamående Kräkningar Buksmärt ^l Förstoppning Stomatit ^m	Förhöjt lipas
	Vanliga	Muntorrhet Dyspepsi Gasbildning	Förhöjt amylas Illamående Buksmärt ^l Diarré
	Mindre vanliga	Pankreatit	Kräkningar Stomatit ^m Dyspepsi Pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt ASAT Förhöjt ALAT Förhöjt alkaliskt fosfatas	
	Vanliga	Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet Hyperbilirubinemi	Förhöjt ALAT Förhöjt ASAT Förhöjt alkaliskt fosfatas
	Mindre vanliga		Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag ⁿ Klåda ^o	
	Vanliga	Torr hud Ljuskänslighetsreaktion	Utslag ⁿ Ljuskänslighetsreaktion
	Mindre vanliga		Torr hud Klåda ^o
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Förhöjt CPK i blodet Myalgi ^p Artralgi	Förhöjt CPK i blodet
	Vanliga	Muskuloskeletal bröstsmärta Värk i extremiteterna Muskuloskeletal stelhet	
	Mindre vanliga		Värk i extremiteterna Muskuloskeletal bröstsmärta Myalgi ^p
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Mycket vanliga	Trötthet ^q Ödem ^r Pyrexia	
	Vanliga	Icke-kardiell bröstsmärta Obehag från bröstet Smärta	Trötthet ^q
	Mindre vanliga		Pyrexia Ödem ^r Icke-kardiell bröstsmärta
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkolesterol ^s Viktminskning	
	Mindre vanliga		Viktminskning

Organsystem	Frekvens-kategori	Biverkningar [†] alla grader	Biverkningar grad 3-4
<p>† Frekvenserna för biverkningstermer som är förknippade med förändringar av kemiska och hematologiska laborativvärden har fastställts utifrån frekvensen av onormala förändringar av laborativvärden från baslinjevärdena.</p> <p>^a Inkluderar atypisk pneumoni, pneumoni, aspirationspneumoni, pneumoni orsakad av <i>Cryptococcus</i>, nedre luftvägsinfektion, nedre luftvägsinfektion orsakad av virus, lunginfektion</p> <p>^b Inkluderar inträffade händelser av grad 5</p> <p>^c Grad ej tillämplig</p> <p>^d Inkluderar huvudvärk, sinushuvudvärk, obehag från huvudet, migrän, spänningshuvudvärk</p> <p>^e Inkluderar parestesi, perifer sensorisk neuropati, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, neuralgi, perifer neuropati, neurotoxicitet, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, brännande känsla, postherpetisk neuralgi</p> <p>^f Inkluderar förändrat djupseende, astenopi, katarakt, förvärvad färgblindhet, diplopi, glaukom, förhöjt intraokulärt tryck, makulaödem, fotofobi, fotopsi, näthinneödem, dimsyn, försämrad synskärpa, synfältsdefekt, synnedläggelse, glaskroppsavlossning, glaskroppsgumling, flyktig amauros</p> <p>^g Inkluderar bradykardi, sinusbradykardi</p> <p>^h Inkluderar sinustakykardi, takykardi, atriell takykardi, förhöjd puls</p> <p>ⁱ Inkluderar förhöjt blodtryck, diastolisk hypertoni, hypertoni, systolisk hypertoni</p> <p>^j Inkluderar dyspné och ansträngningsdyspné</p> <p>^k Inkluderar interstitiell lungsjukdom och pneumonit</p> <p>^l Inkluderar obehag från buken, utspänd buk, buksmärta, övre buksmärta, obehag i epigastriet</p> <p>^m Inkluderar aftös stomatit, stomatit, aftösa sår, munsår, blåsor i munslemhinnan</p> <p>ⁿ Inkluderar akneiform dermatit, erytem, exfoliativt utslag, utslag, erytematöst utslag, makulärt utslag, makulopapulöst utslag, papulöst utslag, kliande utslag, pustulöst utslag, dermatit, allergisk dermatit, kontaktdermatit, generaliserat erytem, follikulärt utslag, urtikaria, läkemedelsutslag, toxiska hudutslag</p> <p>^o Inkluderar klåda, allergisk klåda, generaliserad klåda, genital klåda, vulvovaginal klåda</p> <p>^p Inkluderar muskuloskeletal smärta, myalgi, muskelpasmer, muskelspänning, muskelryckningar, muskuloskeletal obehag</p> <p>^q Inkluderar asteni och trötthet</p> <p>^r Inkluderar ögonlocksödem, ansiktsödem, perifert ödem, periorbitalt ödem, svullet ansikte, generaliserat ödem, perifer svullnad, angioödem, läppsvullnad, periorbital svullnad, hudsvullnad, svullna ögonlock</p> <p>^s Inkluderar förhöjt blodkolesterol, hyperkolesterolemi</p>			

Beskrivning av valda biverkningar

Pulmonella biverkningar

I ALTA 1L-studien fick 2,9 % av patienterna någon grad av ILD/pneumonit tidigt under behandlingen (inom 8 dagar), med ILD/pneumonit av grad 3–4 hos 2,2 % av patienterna. Ingen fatal ILD/pneumonit förekom. Dessutom fick 3,7 % av patienterna pneumonit senare under behandlingen.

I ALTA-studien fick 6,4 % av patienterna pulmonella biverkningar av någon grad, såsom ILD/pneumonit, pneumoni och dyspné, tidigt under behandlingen (inom 9 dagar, mediantid till debut: 2 dagar); 2,7 % av patienterna fick pulmonella biverkningar av grad 3-4 och en patient (0,5 %) fick fatal pneumoni. Efter pulmonella biverkningar av grad 1-2 gjordes ett tillfälligt avbrott i Alunbrig-behandlingen alternativt minskades dosen. Tidiga pulmonella biverkningar förekom också i en doseskaleringstudie på patienter (n = 137) (studie 101) med tre fatala fall (hypoxi, akut respiratoriskt distressyndrom respektive pneumoni). Dessutom fick 2,3 % av patienterna i ALTA pneumonit senare under behandlingen, då 2 patienter fick grad 3-pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

Tidig pulmonell biverkning rapporterades hos 10,1 % av patienterna som var ≥ 65 år jämfört med 3,1 % av patienterna som var < 65 år.

Hypertoni

Hypertoni rapporterades hos 30 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen. Grad 3-hypertoni förekom hos 11 %. Dosminskning på grund av hypertoni krävdes hos 1,5 % av patienterna som fick 180 mg. Genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck ökade över tid hos samtliga patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Bradykardi

Bradykardi rapporterades hos 8,4 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen.

Hjärtfrekvens under 50 slag per minut (bpm) rapporterades hos 8,4 % av patienterna i 180 mg-regimen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Synstörningar

Synstörningar rapporterades hos 14 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen. Av dessa var tre stycken (1,1 %) grad 3-biverkningar i form av makulaödem och katarakt.

Dosen sänktes på grund av synstörningar hos två patienter (0,7 %) som behandlades med 180 mg-regimen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Perifer neuropati

Perifer neuropati rapporterades hos 20 % av patienterna som behandlades med 180 mg-regimen. Biverkningen gick tillbaka helt hos 33 % av patienterna med perifer neuropati. Perifer neuropati kvarstod i median i 6,6 månader, med en maximal duration på 28,9 månader.

Förhöjt kreatinfosfokinas (CPK)

Förhöjt CPK rapporterades hos 64 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen. Incidensen av grad 3-4-ökningar av CPK var 18 %. Mediantiden till CPK-förhöjning var 28 dagar.

Dosen sänktes på grund av förhöjt CPK hos 10 % av patienterna som behandlades med 180 mg-regimen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Förhöjda pankreasenzym

Förhöjt amylas rapporterades hos 47 % och förhöjt lipas hos 54 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen. För ökning till grad 3 och grad 4 var incidensen för förhöjt amylas och lipas 7,7 % respektive 15 %. Mediantiden till amylas- och lipasökning var 17 respektive 29 dagar.

Dosen sänktes på grund av förhöjt lipas och amylas hos 4,7 % respektive 2,9 % av patienterna som behandlades med 180 mg-regimen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Förhöjda leverenzym

Förhöjt ALAT rapporterades hos 49 % och förhöjt ASAT hos 68 % av patienterna som behandlades med Alunbrig i 180 mg-regimen. För ökning till grad 3 och grad 4 var incidensen för förhöjt ALAT och ASAT 4,7 % respektive 3,6 %.

Dosen sänktes på grund av förhöjt ALAT och ASAT hos 0,7 % respektive 1,1 % av patienterna som behandlades med 180 mg-regimen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hyperglykemi

61 % av patienterna fick hyperglykemi. Grad 3-hyperglykemi inträffade hos 6,6 % av patienterna.

Dosen behövde inte minskas på grund av hyperglykemi hos någon patient.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av Alunbrig. I händelse av en överdosering ska patienten övervakas avseende biverkningar (se avsnitt 4.8) och lämplig understödande vård ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE43

Verkningsmekanism

Brigatinib är en tyrosinkinashämmare riktad mot ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) och insulinliknande tillväxtfaktor 1-receptorn (IGF-1R). Brigatinib hämmade autofosforylering av ALK samt ALK-medierad fosforylering av nedströms-signalproteinet STAT3 i *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

Brigatinib hämmade *in vitro*-proliferation av cellinjer som uttryckte fusionsproteinerna EML4-ALK och NPM-ALK och uppvisade en dosberoende hämning av tillväxten av EML4-ALK-positivt NSCLC-xenograft hos möss. Brigatinib hämmade viabiliteten *in vitro* och *in vivo* hos celler som uttryckte muterade former av EML4-ALK som var associerade med resistens mot ALK-hämmare, såsom G1202R och L1196M.

Hjärtats elektrofysiologi

I studie 101 undersöktes Alunbrigs potential att orsaka förlängt QT-intervall hos 123 patienter med avancerade maligniteter, efter brigatinibdoser om 30 mg till 240 mg en gång dagligen. Maximal genomsnittlig QTcF-förändring (korrigerad med Fredericia-metoden) från utgångsläget var under 10 msec. En analys av exponering-QT tyder inte på någon koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervall.

Klinisk effekt och säkerhet

ALTA 1L

Säkerhet och effekt av Alunbrig undersöktes i en randomiserad (1:1), öppen multicenterstudie (ALTA 1L) på 275 vuxna patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC som inte tidigare hade fått någon ALK-inriktad behandling. Lämplighetskriterierna tillät rekrytering av patienter med dokumenterad ALK-mutation baserat på ett lokalt standardmässigt test och ECOG-funktionsstatus 0–2. Patienterna fick ha upp till en tidigare behandlingsregim med kemoterapi för den lokalt avancerade eller metastaserade sjukdomen. Neurologiskt stabila patienter med behandlade eller obehandlade metastaser i centrala nervsystemet (CNS), bland annat leptomeningeala metastaser, var lämpliga. Patienter med pulmonell interstitiell lungsjukdom, läkemedelsrelaterad pneumonit eller strålningspneumonit i anamnesen exkluderades.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Alunbrig i dosen 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod med 90 mg en gång dagligen (n = 137) eller krizotinib 250 mg peroralt två gånger dagligen (n = 138). Randomiseringen stratifierades efter hjärnmetastaser (närvarande, inte närvarande) och tidigare användning av kemoterapi för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom (ja, nej).

Det viktigaste resultatmålet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) enligt bedömning av en blindad oberoende granskningskommitté (BIRC). Andra resultatmål enligt BIRC:s bedömning inkluderar bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR), responsens varaktighet (DOR), tid till respons, frekvens för sjukdomskontroll (DCR), intrakraniell ORR, intrakraniell PFS och intrakraniell DOR. Resultat som bedömts av prövaren inkluderar PFS och total överlevnad.

Baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika i ALTA 1L var: medianålder 59 år (27 till 89 år; 32 % 65 år eller äldre), 59 % kaukasier och 39 % asiater, 55 % kvinnor, 39 % med ECOG-poäng 0 och 56 % med ECOG-poäng 1, 58 % hade aldrig rökt, 93 % i stadium IV av sjukdomen, 96 % adenokarcinomhistologi, 30 % med metastaser i CNS vid utgångsläget, 14 % med tidigare strålbehandling av hjärnan och 27 % med tidigare kemoterapi. Ställen för extratorakala metastaser är bland annat hjärnan (30 % av patienterna), skelettet (31 % av patienterna) och levern (20 % av patienterna). Medianen av relativ dosintensitet var 97 % för Alunbrig och 99 % för krizotinib.

Vid den primära analysen som utfördes vid en medianuppföljningstid på 11 månader i Alunbrig-armen uppnådde ALTA 1L-studien det primära effektmålet och uppvisade enligt BIRC en statistiskt signifikant förbättring av PFS. En effektanalys som specificerats i protokollet och utfördes vid en medianuppföljningstid på 24,9 månader i Alunbrig-armen utgjorde underlaget för resultaten i denna studie (tabell 4 och bild 1).

Tabell 4: Effektsresultat i ALTA 1L (ITT-population)

Effektparametrar	Alunbrig n = 137	krizotinib n = 138
Medianuppföljningstid (månader)	24,9 (intervall: 0–34,1)	15,2 (intervall: 0,1–36)
Primära effektparametrar		
PFS (BIRC)		
Antal patienter med inträffade händelser, n (%)	63 (46 %)	87 (63 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	56 (40,9 %) ^a	82 (59,4 %) ^b
Dödsfall, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Median (i månader) (95 % KI)	24 (18,5; EU)	11 (9,2; 12,9)
Risikkvot (95 % KI)	0,49 (0,35; 0,68)	
Log-rank p-värde ^c	< 0,0001	
Sekundära effektparametrar		
Bekräftad objektiv responsfrekvens (BIRC)		
Patienter som svarat på behandling, n (%) (95 % KI)	101 (73,7 %) (65,5; 80,9)	85 (61,6 %) (52,9; 69,7)
p-värde ^{c,d}	0,0342	
Komplett respons, %	14,6 %	8,7 %
Partiell respons, %	59,1 %	52,9 %
Den bekräftade responsens varaktighet (BIRC)		
Median (månader) (95 % KI)	EU (19,4; EU)	13,8 (9,3; 20,8)
Total överlevnad		
Antal inträffade händelser, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Median (i månader) (95 % KI)	EU (EU, EU)	EU (EU, EU)
Risikkvot (95 % KI)	0,92 (0,57; 1,47)	
Log-rank p-värde ^d	0,7710	

BIRC = blindad oberoende granskningskommitté; EU = ej uppskattningsbar; KI = konfidensintervall

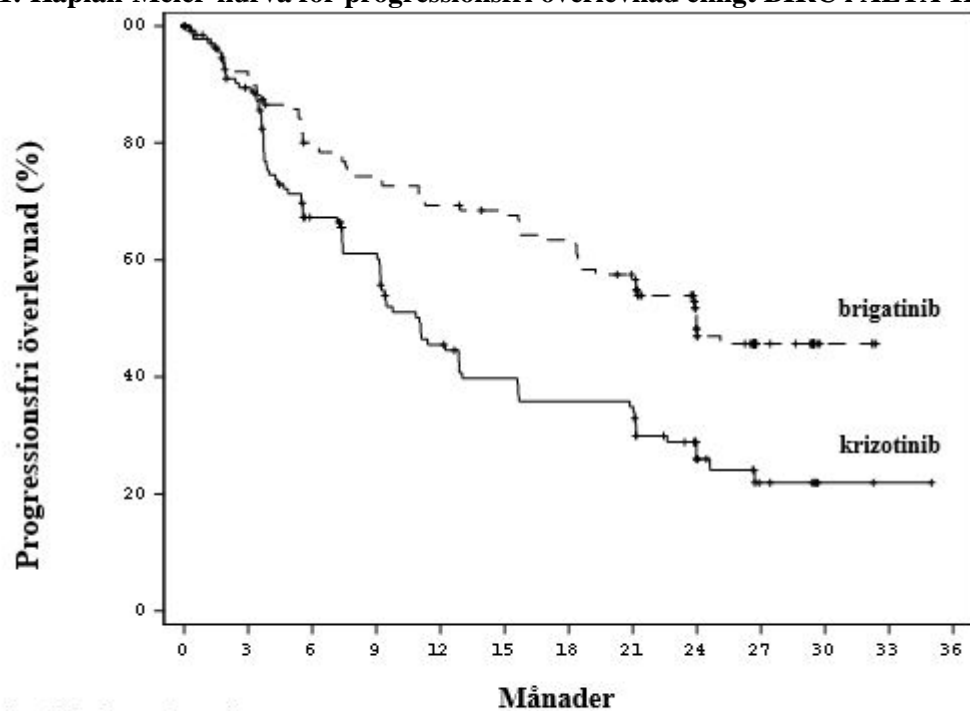
^a inkluderar 2 patienter med palliativ strålbehandling av hjärnan

^b inkluderar 8 patienter med palliativ strålbehandling av hjärnan

^c Stratifierat efter förekomst av metastaser i CNS vid utgångsläget och tidigare kemoterapi för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom för log-rank-test respektive Cochran Mantel-Haenszel-test

^d Från ett Cochran Mantel-Haenszel-test

Bild 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad enligt BIRC i ALTA 1L



Antal överlevande patienter

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3		
krizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1	

BIRC:s bedömning av intrakraniell effekt enligt RECIST v1.1 hos patienter med hjärnmetasaser och patienter med mätbara hjärnmetastaser (≥ 10 mm i längsta diameter) vid utgångsläget sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Intrakraniell effekt hos patienter i ALTA 1L, utvärderad av BIRC

Effektparametrar	Patienter med mätbara hjärnmetastaser vid utgångsläget	
	Alunbrig n = 18	krizotinib n = 23
Bekräftad intrakraniell objektiv responsfrekvens		
Patienter som svarat på behandling, n (%) (95 % KI)	14 (77,8 %) (52,4; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2; 48,4)
p-värde ^{a,b}	0,0014	
Komplett respons %	27,8 %	0
Partiell respons %	50 %	26,1 %
Den bekräftade intrakraniella objektiva responsens varaktighet^c		
Median (månader) (95 % KI)	EU (5,7; EU)	9,2 (3,9; 9,2)
	Patienter med hjärnmetastaser vid utgångsläget	
	Alunbrig n = 47	krizotinib n = 49
Bekräftad intrakraniell objektiv responsfrekvens		
Patienter som svarat på behandling, n (%) (95 % KI)	31 (66 %) (50,7; 79,1)	8 (16,3 %) (7,32; 29,7)
p-värde ^{a,b}	< 0,0001	
Komplett respons (%)	44,7 %	4,1 %
Partiell respons (%)	21,3 %	12,2 %
Den bekräftade intrakraniella responsens varaktighet^c		
Median (månader) (95 % KI)	24 (16,9; EU)	9,2 (3,9; EU)
Intrakraniell PFS^d		
Antal patienter med inträffade händelser, n (%)	21 (44,7 %)	32 (65,3 %)
Progressiv sjukdom, n (%)	21 (44,7 %) ^e	29 (59,2 %) ^f
Dödsfall, n (%)	0	3 (6,1 %)
Median (i månader) (95 % KI)	24 (13, EU)	5,6 (3,7; 7,5)
Risikkvot (95 % KI)	0,31 (0,17; 0,56)	
Log-rank p-värde	< 0,0001	

KI = konfidensintervall; EU = ej uppskattningsbar

^a Stratifierat efter förekomst av tidigare kemoterapi för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom för log-rank-test respektive Cochran Mantel-Haenszel-test

^b Från ett Cochran Mantel-Haenszel-test

^c Mätt från det datum då intrakraniell respons först bekräftades fram till datumet för intrakraniell sjukdomsprogression (nya intrakraniella lesioner, ökad diameter på intrakraniell mållesion med ≥ 20 % från nadir eller otvetydig progression av annan intrakraniell lesion än mållesionen) eller död eller censurering

^d Mätt från randomiseringsdatumet fram till datumet för intrakraniell sjukdomsprogression (nya intrakraniella lesioner, ökad diameter på intrakraniell mållesion med ≥ 20 % från nadir eller otvetydig progression av annan intrakraniell lesion än mållesionen) eller död eller censurering.

^e Inkluderar 1 patient med palliativ strålbehandling av hjärnan

^f Inkluderar 2 patienter med palliativ strålbehandling av hjärnan

ALTA

Alunbrigs säkerhet och effekt undersöktes i en randomiserad (1:1), öppen multicenterstudie (ALTA) på 222 vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad ALK-positiv NSCLC som hade progredierat på krizotinib. Lämplighetskriterierna tillät rekrytering av patienter med dokumenterad ALK-mutation baserat på ett validerat test, ECOG-funktionsstatus 0-2, samt tidigare kemoterapi. Dessutom inkluderades patienter med metastaser i centrala nervsystemet (CSN) under förutsättning att de var neurologiskt stabila och inte behövde högre dos kortikosteroider. Patienter med pulmonell interstitiell lungsjukdom eller läkemedelsrelaterad pneumonit i anamnesen exkluderades.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Alunbrig antingen som 90 mg en gång dagligen (90 mg-regimen, n = 112), eller 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod på 90 mg en gång dagligen (180 mg-regimen, n = 110). Medianuppföljningstiden var 22,9 månader. Randomiseringen stratifierades efter hjärnmetastaser (fanns, fanns inte) och bästa tidigare respons på krizotinibbehandling (komplett eller partiell respons, all övrig respons/okänd).

Det viktigaste resultatmålet var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) enligt prövarens bedömning. Andra resultatmål var bekräftad ORR bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC); tid till respons; progressionsfri överlevnad (PFS); responsens varaktighet (DOR); total överlevnad; samt intrakraniell ORR och intrakraniell DOR bedömt av en IRC.

Baslinjedemografi och sjukdomskaraktäristika i ALTA var: medianålder 54 år (18 till 82; 23 % 65 år eller äldre), 27 % kaukasier och 31 % asiater, 57 % kvinnor, 36 % med ECOG-poäng 0 och 57 % med ECOG-poäng 1, 7 % med ECOG-poäng 2, 60 % hade aldrig rökt, 35 % var f.d. rökare, 98 % i stadium IV, 97 % adenokarcinom och 74 % tidigare kemoterapi. De vanligaste ställena för extratorakala metastaser var hjärnan med 69 % (av vilka 62 % tidigare fått strålbehandling mot hjärnan), skelettet med 39 % och levern med 26 %.

Effektresultaten från ALTA-analysen sammanfattas i tabell 6. Kaplan-Meier-kurvan för prövarbedömd PFS visas i bild 2.

Tabell 6: Effektergebnat i ALTA (ITT-population)

Effektparameter	Prövarens bedömning		IRC:s bedömning	
	90 mg-regim* n = 112	180 mg-regim† n = 110	90 mg-regim* n = 112	180 mg-regim† n = 110
Objektiv responsfrekvens				
(%)	(46 %)	(56 %)	(51 %)	(56 %)
KI‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Tid till respons				
Median (månader)	1,8	1,9	1,8	1,9
Responsens varaktighet				
Median (månader)	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)
Progressionsfri överlevnad				
Median (månader)	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 överlevnad				
Median (månader)	29,5	34,1	NA	NA
95 % KI	(18,2; EU)	(27,7; EU)	NA	NA
Sannolikhet för 12 månaders överlevnad (%)	(70,3 %)	(80,1 %)	NA	NA

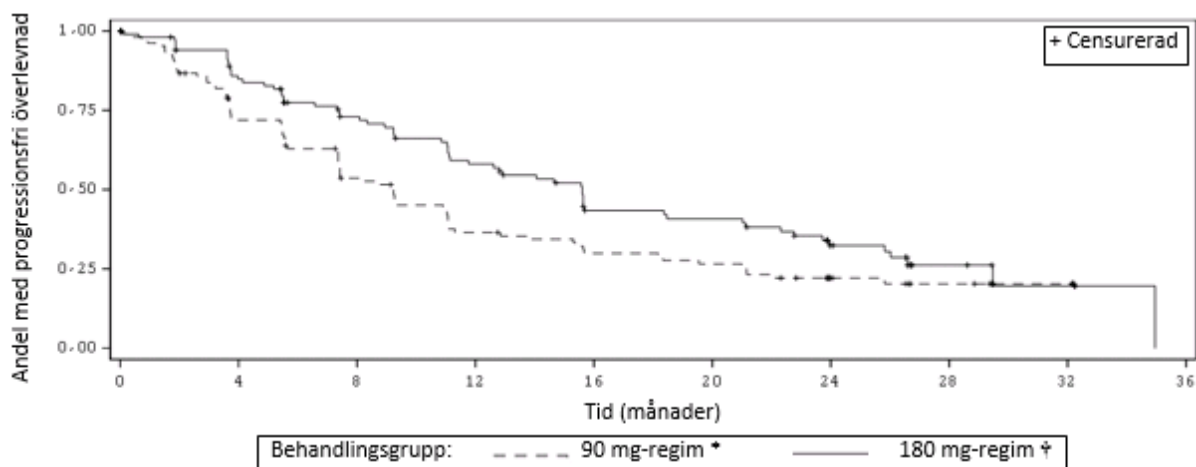
KI = konfidensintervall; EU = ej uppskattningsbar; NA = Ej relevant

*vid 90 mg en gång dagligen

†180 mg en gång dagligen med inledande 7 dagars-period på 90 mg en gång dagligen

‡Konfidensintervall för prövarbedömd ORR är 97,5 % och för ORR bedömd av ICR 95 %

Bild 2: Av prövaren bedömd överlevnad utan systemisk progression: ITT-population per behandlingsarm (ALTA)



Förkortningar: ITT = Intention-to-treat

Anm: Progressionsfri överlevnad definierades som tid från behandlingsinsättning till det datum då sjukdomsprogression först visade sig, alternativt dödsfall, beroende på vilket som inträffade först.

*90 mg en gång dagligen

†180 mg en gång dagligen med inledande 7 dagars-period på 90 mg en gång dagligen

Den oberoende granskningskommitténs bedömning av intrakraniell ORR och den intrakraniella responsens varaktighet hos patienter i ALTA som hade mätbara hjärnmetastaser vid utgångsläget (största diameter ≥ 10 mm) sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Intrakraniell effekt i ALTA hos patienter med mätbara hjärnmetastaser vid utgångsläget

IRC-bedömd effektparameter	Patienter med mätbara hjärnmetastaser vid utgångsläget	
	90 mg-regim* (n = 26)	180 mg-regim† (n = 18)
Intrakraniell objektiv responsfrekvens		
(%)	(50 %)	(67 %)
95 % KI	(30; 70)	(41; 87)
Intrakraniell sjukdomskontroll, frekvens		
(%)	(85 %)	(83 %)
95 % KI	(65; 96)	(59; 96)
Intrakraniell respons, varaktighet‡		
Median (månader)	9,4	16,6
95 % KI	(3,7; 24,9)	(3,7; EU)

% KI = konfidensintervall; EU = ej uppskattningsbar

*90 mg en gång dagligen

†180 mg en gång dagligen med inledande 7 dagars-period på 90 mg en gång dagligen

‡Inträffade händelser omfattade intrakraniell sjukdomsprogression (nya lesioner, ökad diameter på intrakraniell mållesion med ≥ 20 % från nadir, eller otvetydig progression av annan intrakraniell lesion än mållesionen) eller död.

Hos patienter som hade hjärnmetastaser vid utgångsläget var frekvensen för intrakraniell sjukdomskontroll 77,8 % (95 % KI 67,2-86,3) i 90 mg-armen (n = 81) och 85,1 % (95 % KI 75-92,3) i 180 mg-armen (n = 74).

Studie 101

I en separat dosfinnande studie fick 25 patienter med ALK-positiv NSCLC som progredierat på krizotinib Alunbrig i dosen 180 mg en gång dagligen med 7-dagars inledning på 90 mg en gång dagligen. Av dessa fick 19 patienter en av prövaren bedömd bekräftad objektiv respons (76 %; 95 % KI: 55, 91) och KM-estimatet för responsens medianduration var bland dessa 19 patienter

26,1 månader (95 % KI: 7,9; 26,1). Median-PFS enligt KM var 16,3 månader (95 % KI: 9,2; EU) och sannolikheten för 12 månaders överlevnad var 84,0 % (95 % KI: 62,8; 93,7).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Alunbrig för alla grupper av den pediatrika populationen för lungcancer (småcellig och icke-småcellig lungcancer) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av en peroral engångsdos brigatinib (30-240 mg) i studie 101 var mediantiden till högsta koncentration (T_{max}) 1-4 timmar efter dosen. Efter en engångsdos och vid steady state var den systemiska exponeringen dosproportionell inom dosintervallet 60-240 mg en gång dagligen. En viss ackumulering observerades vid upprepad dosering (geometriskt medelvärde för ackumuleringskvot: 1,9 till 2,4). Geometriskt medelvärde för C_{max} vid steady state för brigatinib i doser om 90 mg och 180 mg en gång dagligen var 552 respektive 1 452 ng/ml, och motsvarande $AUC_{0-\tau}$ var 8 165 respektive 20 276 h·ng/ml. Brigatinib är substrat för transportproteinerna P-gp och BCRP.

Hos friska försökspersoner gav en fettrik måltid en minskning av C_{max} för brigatinib med 13 % utan någon effekt på AUC, jämfört med hos deltagare som fastat under natten. Brigatinib kan administreras med eller utan föda.

Distribution

Brigatinib uppvisade måttlig bindning (91 %) till humana plasmaproteiner. Bindningen var inte koncentrationsberoende. Kvoten för blod-plasma-koncentrationen var 0,69. Hos patienter som fick brigatinib 180 mg en gång dagligen var det geometriska medelvärdet för skenbar distributionsvolym (V_z/F) för brigatinib vid steady state 307 l, vilket visar på en måttlig distribution ut i vävnaderna.

Metabolism

In vitro-studier har visat att brigatinib främst metaboliseras av CYP2C8 och CYP3A4, och i betydligt mindre utsträckning av CYP3A5.

Efter peroral administrering av en engångsdos om 180 mg [^{14}C]brigatinib till friska försökspersoner var N-demetylering och cysteinkonjugering de två viktigaste metabola elimineringsvägarna. I urin och feces sammantaget utsöndrades 48 % av den radioaktiva dosen som oförändrat brigatinib. 27 % som N-desmetylbrigatinib (AP26123) och 9,1 % som brigatinibcysteinkonjugat. Oförändrat brigatinib utgjorde den största cirkulerande radioaktiva komponenten (92 %) tillsammans med AP26123 (3,5 %), den primära metaboliten som också observerades *in vitro*. Vid steady state var plasma-AUC för AP26123 hos patienterna < 10 % av brigatinibexponeringen. I kinas- och cellanalyser *in vitro* hämmade metaboliten, AP26123, ALK med en ungefär 3 gånger lägre potens än brigatinib.

Eliminering

Hos patienterna som fick brigatinib 180 mg en gång dagligen var det geometriska medelvärdet för skenbar oral clearance (CL/F) för brigatinib vid steady state 8,9 l/h och median halveringstid i plasma var 24 h.

Den viktigaste utsöndringsvägen för brigatinib är via feces. Hos sex friska manliga försökspersoner som fick en peroral dos på 180 mg [^{14}C]brigatinib återfanns 65 % av den administrerade dosen i feces och 25 % i urinen. Oförändrat brigatinib utgjorde 41 % respektive 86 % av den totala radioaktiviteten i feces och urin. Återstoden utgjordes av metaboliter.

Specifika populationer

Nedsatt leverfunktion

Brigatinibs farmakokinetik beskrevs hos friska försökspersoner med normal leverfunktion (Child-Pugh klass A, n = 6), måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, n = 6), eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, n = 6). Brigatinibs farmakokinetik var likartad mellan friska försökspersoner med normal leverfunktion och patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Obundet AUC_{0-INF} var 37 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) jämfört med hos friska försökspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för brigatinib är likartad mellan patienter med normal njurfunktion och patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min) baserat på resultaten från populationsfarmakokinetiska analyser. I en farmakokinetisk studie var obundet AUC_{0-INF} 94 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min, n = 6) än hos patienter med normal njurfunktion ($eGFR \geq 90$ ml/min, n = 8) (se avsnitt 4.2).

Etnicitet och kön

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att etnicitet och kön inte inverkar på brigatinibs farmakokinetik.

Ålder, kroppsvikt och albuminkoncentration

De populationsfarmakokinetiska analyserna visade att kroppsvikt, ålder och albuminkoncentration inte hade någon kliniskt relevant inverkan på brigatinibs farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid säkerhetsfarmakologiska studier av brigatinib sågs en risk för pulmonella effekter (förändrad andningsfrekvens; 1-2 gånger C_{max} hos människa), kardiovaskulära effekter (förändrad hjärtfrekvens och blodtryck; vid 0,5 gånger C_{max} hos människa), samt renala effekter (minskad njurfunktion; vid 1-2,5 gånger C_{max} hos människa), men visade inte på någon risk för QT-förlängning eller neurofunktionella effekter.

Biverkningar hos djur vid exponeringsnivåer som motsvarar den kliniska exponeringen och kan vara relevanta för klinisk användning var följande: gastrointestinala organ, benmärg, ögon, testiklar, lever, njurar, skelett och hjärta. Dessa effekter gick i allmänhet tillbaka under återhämningsperioden utan behandling; dock var effekterna på ögon och testiklar noterbara undantag med bristande återhämtning. Vid studier av upprepad dosering noterades lungförändringar (alveolära foam-makrofager) hos apa vid $\geq 0,2$ gånger $\times AUC$ hos människa. Förändringarna var dock minimala och motsvarade dem som rapporterades som bakgrundsfynd hos apor som inte tidigare behandlats. Man såg inga kliniska tecken på respiratorisk distress hos dessa apor.

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med brigatinib.

Brigatinib var inte mutagent *in vitro* i Ames-test (bakteriell omvänd mutation) eller analyser av kromosomavvikelse i däggdjursceller, men ökade antalet mikronuklei något i ett mikronukleustest på benmärg från råttor. Mekanismen bakom induktion av mikronukleus var onormal kromosomsegregation (aneugenicitet) och inte en klastogen effekt på kromosomerna. Denna effekt observerades vid ungefär fem gånger exponeringen hos människa vid dosen 180 mg en gång dagligen.

Brigatinib kan försämra fertiliteten hos handjur. Testikelbiverkningar observerades i djurstudier av upprepad dosering. Hos råtta sågs lägre vikt hos testiklar, sädesblåsor och prostata, samt degeneration av tubuli. Dessa effekter gick inte tillbaka under återhämtningsperioden. Hos apor sågs mindre testiklar samtidigt med mikroskopisk evidens på hypospermatogenes. Dessa effekter gick tillbaka under återhämtningsperioden. Totalt sett uppstod dessa effekter på handjurens könsorgan hos råttor och apor vid exponeringar på $\geq 0,2$ gånger den AUC som observeras hos patienter vid dosen 180 mg en gång dagligen. Inga uppenbara biverkningar på hondjurens könsorgan observerades i studier av allmäntoxicitet hos råtta och apa.

I en studio av embryofetal utveckling där dräktiga råttor fick dagliga doser brigatinib under organogenesen, sågs dosrelaterade skelettmisbildningar vid så låga doser som ungefär 0,7 gånger exponeringen hos människa mätt som AUC vid dosen 180 mg en gång dagligen. Bland annat observerades embryodöd, lägre fostervikt och skelettförändringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Talk
Makrogol
Polyvinylalkohol
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med stor, rund öppning och barnskyddande tvådelat skruvlock av polypropen med induktionsförseglad folieförslutning innehållande antingen 60 eller 120 filmdragerade tabletter, samt en HDPE-behållare innehållande torkmedel av molekylsikt.

Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförslutning, förpackade i en kartong, innehållande antingen 28, 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med stor, rund öppning och barnskyddande tvådelat skruvlock av polypropen med induktionsförseglad folieförlutning innehållande antingen 7 eller 30 filmdragerade tabletter, samt en HDPE-behållare innehållande torkmedel av molekylsikt.

Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförlutning, förpackade i en kartong, innehållande antingen 7 eller 28 filmdragerade tabletter.

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med stor, rund öppning och barnskyddande tvådelat skruvlock av polypropen med induktionsförseglad folieförlutning innehållande 30 filmdragerade tabletter, samt en HDPE-behållare innehållande torkmedel av molekylsikt.

Genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförlutning, förpackade i en kartong, innehållande 28 filmdragerade tabletter.

Startförpackning: Alunbrig 90 mg och 180 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller:

- Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
1 genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförlutning, förpackade i en kartong, innehållande 7 filmdragerade tabletter.
- Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
3 genomskinligt termoformbart blister av polyklortrifluoretylen (PCTFE) med värmeförseglad papperslaminerad folieförlutning, förpackade i en kartong, innehållande 21 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienterna ska instrueras att förvara behållaren med torkmedel i burken och inte svälja den.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter

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

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter

EU/1/18/1264/005	7 tabletter i burk
EU/1/18/1264/006	30 tabletter i burk
EU/1/18/1264/007	7 tabletter i kartong
EU/1/18/1264/008	28 tabletter i kartong

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter

EU/1/18/1264/009	30 tabletter i burk
EU/1/18/1264/010	28 tabletter i kartong

Alunbrig startförpackning

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNADET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNADET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av Alunbrig i varje medlemsland ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehållet av och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla övriga aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsland där Alunbrig marknadsförs, se till att all hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter/vårdgivare, som förväntas förskriva och använda Alunbrig har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

Ett patientkort

- **Patientkortet** ska innehålla följande nyckelbudskap:
 - Ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdspersonal som någon gång behandlar patienten, inklusive vid akutsituationer, att patienter behandlas med Alunbrig
 - Att behandling med Alunbrig kan öka risken för pulmonella biverkningar tidigt under behandlingen (inkluderande interstitiell lungsjukdom [ILD] och pneumonit)
 - Tecken och symtom på biverkningar och när man ska kontakta hälso- och sjukvårdspersonal
 - Kontaktuppgifter till läkaren som förskriver Alunbrig.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare undersöka effekt och säkerhet för brigatinib vid behandling av patienter med ALK-positiv NSCLC ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in följande kliniska slutrapport från fas III-studien AP26113-13-301, som jämför brigatinib jämfört med krizotinib hos patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC som inte tidigare fått ALK-riktad behandling. Slutlig analys (progressionsfri överlevnad)	30 juni 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ytterkartong:
Torkmedelsbehållaren i burken får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

TVÅDIMENSIONELL streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S (Takeda logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
7 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ytterkartong:
Torkmedelsbehållaren i burken får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 90 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong:
PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 90 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S (Takeda logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR STARTFÖRPACKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 90 mg filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.
Varje 180 mg filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Startförpackning

Varje förpackning innehåller två kartonger i en ytterkartong.

7 filmdragerade tabletter Alunbrig 90 mg

21 filmdragerade tabletter Alunbrig 180 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta endast en tablett om dagen.

Alunbrig 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter Alunbrig 180 mg en gång dagligen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERKARTONG FÖR STARTFÖRPACKNING – 7 TABLETTER, 90 MG – 7 DAGARS
BEHANDLING (UTAN BLUE BOX)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Startförpackning

Varje förpackning innehåller 7 filmdragerade tabletter Alunbrig 90 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta endast en tablett om dagen.

Dag 1 till dag 7

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 90 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – STARTFÖRPACKNING – 90 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S (Takeda logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR STARTFÖRPACKNING – 21 TABLETTER, 180 MG – 21 DAGARS BEHANDLING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Startförpackning

Varje förpackning innehåller 21 filmdragerade tabletter Alunbrig 180 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta endast en tablett om dagen.

Dag 8 till dag 28

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – STARTFÖRPACKNING – 180 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S (Takeda logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ytterkartong:
Torkmedelsbehållaren i burken får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong:
Alunbrig 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ytterkartong
PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Alunbrig 180 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S (Takeda logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Alunbrig 30 mg filmdragerade tabletter
Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
brigatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra, Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Alunbrig är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Alunbrig
3. Hur du tar Alunbrig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alunbrig ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Alunbrig är och vad det används för

Alunbrig innehåller den aktiva substansen brigatinib som tillhör en klass av cancerläkemedel som kallas kinashämmare. Alunbrig används för att behandla vuxna i framskridet stadium av en form av **lungcancer** som kallas icke-småcellig lungcancer. Det ges till patienter vars lungcancer beror på en onormal form av en gen som kallas anaplastiskt lymfomkinas (*ALK*).

Hur Alunbrig verkar

Den onormala genen tillverkar ett protein, ett så kallat kinas, som stimulerar tillväxten av cancerceller. Alunbrig blockerar effekten av detta protein och bromsar därmed tillväxten och spridningen av cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Alunbrig

Ta inte Alunbrig

- om du är **allergisk** mot brigatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du tar Alunbrig eller under behandlingen om du har:

- **problem med lungorna eller andningen**
Lungproblem, ibland allvarliga, är vanligare under de första 7 behandlingsdagarna. Symtomen kan likna symtomen på lungcancer. Informera läkaren om alla nya eller förvärrade symtom såsom andningsproblem, andfåddhet, bröstsmärta, hosta eller feber.
- **högt blodtryck**
- **långsam puls (bradykardi)**
- **synstörning**
Informera läkare om alla synstörningar som inträffar under behandlingen såsom ljusblixtar, dimsyn eller ljuskänslighet.
- **muskelpåverkan**
Rapportera alla oförklarliga smärtor, ömhet eller svaghet i musklerna till läkaren.
- **problem med bukspottkörteln**
- **problem med levern**
- **högt blodsocker**

Tala om för läkaren om du har problem med njurarna eller behandlas med dialys.

Läkaren kan behöva justera eller avbryta behandlingen med Alunbrig, tillfälligt eller för alltid. Se även början av avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Alunbrig har inte studerats hos barn och ungdomar. Behandling med Alunbrig rekommenderas inte till personer under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Alunbrig

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande läkemedel kan påverka eller påverkas av Alunbrig:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** för behandling av svampinfektioner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir:** för behandling av hiv-infektion
- **klaritromycin, telitromycin, troleandomycin:** för behandling av bakterieinfektioner
- **nefazodon:** för behandling av depression
- **johannesört:** traditionellt växtbaserat läkemedel för behandling av lätt nedstämdhet
- **karbamazepin:** för behandling av epilepsi, euforiska/depressiva episoder och vissa smärttillstånd
- **fenobarbital, fenytoin:** för behandling av epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** för behandling av tuberkulos och vissa andra infektioner
- **digoxin:** för behandling av hjärtproblem
- **dabigatran:** läkemedel som förhindrar blodproppar
- **kolkicin:** för behandling av gikt
- **pravastatin, rosuvastatin:** för att sänka förhöjda kolesterolvärden
- **metotrexat:** för behandling av allvarlig ledinflammation, cancer och psoriasis
- **sulfasalazin:** för behandling av allvarlig tarminflammation eller reumatisk ledinflammation
- **efavirenz, etravirin:** för behandling av hiv-infektion
- **modafinil:** för behandling av narkolepsi
- **bosentan:** för behandling av högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (pulmonell hypertoni)
- **nafcillin:** för behandling av bakterieinfektioner
- **alfentanil, fentanyl:** för behandling av smärta

- **kinidin:** för behandling av oregelbunden hjärtrytm
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus:** för att hämma immunsystemet.

Alunbrig med mat och dryck

Undvik alla grapefruktprodukter under behandlingen eftersom dessa kan förändra mängden brigatinib i kroppen.

Graviditet

Alunbrig **rekommenderas inte** under graviditet såvida inte nyttan överväger riskerna för barnet. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Alunbrig under graviditet.

Fertila kvinnor som behandlas med Alunbrig ska undvika att bli gravida. Ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel måste användas under behandlingen och i 4 månader efter behandlingens slut. Fråga läkare om lämpliga preventivmetoder för dig.

Amning

Du ska **inte amma** under behandlingen med Alunbrig. Det är inte känt om brigatinib kan passera över i bröstmjölken och eventuellt skada barnet.

Fertilitet

Män som behandlas med Alunbrig ska inte skaffa barn under behandlingen och ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i 3 månader efter behandlingens slut.

Körförmåga och användning av maskiner

Alunbrig kan orsaka synstörningar, yrsel och trötthet. Kör inte något fordon och använd inte maskiner under behandlingen om du får sådana symtom.

Alunbrig innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Alunbrig

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är

En 90 mg-tablett en gång dagligen de första 7 behandlingsdagarna, därefter en 180 mg-tablett en gång dagligen.

Ändra inte dos utan att tala med din läkare. Läkaren kan justera dosen så att den passar dig och det kan innebära att du behöver ta en 30 mg-tablett för att få den nya rekommenderade dosen.

Startförpackning

När du påbörjar behandlingen med Alunbrig kan din läkare förskriva en startförpackning.

Så här tar du Alunbrig

- Ta Alunbrig en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag.
- Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Tabletterna får inte krossas eller lösas upp.
- Du kan ta tabletterna med eller utan mat.
- Om du kräks efter att ha tagit Alunbrig ska du inte ta fler tabletter förrän det är dags för nästa dos enligt det vanliga schemat.

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i burken.

Om du har tagit för stor mängd av Alunbrig

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du har tagit fler tabletter än de rekommenderade.

Om du har glömt att ta Alunbrig

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid vanlig tidpunkt.

Om du slutar att ta Alunbrig

Sluta inte att ta Alunbrig utan att tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- **högt blodtryck**
Tala om för läkaren om du får huvudvärk, blir yr, ser suddigt, får ont i bröstet eller blir andfådd.
- **synproblem**
Tala om för läkaren om du upplever synstörningar såsom ljusblixtar, dimsyn eller ljuskänslighet. Läkaren kan avbryta behandlingen med Alunbrig och remittera dig till ögonläkare.
- **ökad mängd kreatinfosfokinas i blodprov** – kan tyda på muskelskador, t.ex. i hjärtat. Tala om för läkaren om du får oförklarliga smärtor, ömhet eller svaghet i musklerna.
- **ökad mängd amylas eller lipas i blodprov** – kan tyda på en inflammation i bukspottkörteln. Tala om för läkaren om du får ont i övre delen av magen, även magsmärta som blir värre när du äter och kan sprida sig utåt ryggen, om du går ner i vikt eller blir illamående.
- **ökad mängd leverenzym (aspartataminotransferas, alaninaminotransferas) i blodprov** – kan tyda på skador på leverns celler. Tala om för läkare om du får ont på höger sida av magen, om din hud eller dina ögonvitor blir gulaktiga eller om urinen blir mörk.
- **högt blodsocker**
Tala om för läkaren om du känner dig mycket törstig, behöver kissa oftare än tidigare, är mycket hungrig, mår illa, känner dig svag eller trött eller är förvirrad.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- **lunginflammation**
Tala om för läkaren om du får nya eller förvärrade lung- eller andningsproblem, såsom bröstsmärta, hosta och feber, särskilt under den första veckan du tar Alunbrig. Det kan vara tecken på allvarliga lungproblem.
- **långsam puls**
Tala om för läkare om du får ont eller obehagskänslor i bröstet, förändrad puls (hjärtrytm), känner dig yr, vimmelkantig eller om du svimmar.
Se även avsnitt 2, ”Varningar och försiktighet”.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i bukspottskörteln, vilket kan orsaka svår och ihållande magsmärta, med eller utan illamående och kräkningar (pankreatit)

Andra möjliga biverkningar är:

Tala med läkare eller apotekspersonal om du märker någon av följande biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lunginflammation (pneumoni)
- förkylningssymtom (övre luftvägsinfektion)
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal vita blodkroppar som kallas neutrofiler och lymfocyter i blodprov
- förlängd blodkoagulationstid visad genom test av aktiverad partiell tromboplastintid
- ökad mängd insulin i blodet
- minskad mängd fosfor i blodet
- minskad mängd magnesium i blodet
- ökad mängd kalcium i blodet
- minskad mängd natrium i blodet
- minskad mängd kalium i blodet
- minskad aptit
- huvudvärk
- symtom som domningar och stickningar, svaghet eller smärta i händer eller fötter (perifer neuropati)
- yrsel
- hosta
- andfåddhet
- diarré
- illamående
- kräkningar
- buksmärta (magsmärta)
- förstoppning
- inflammation i mun och läppar (stomatit)
- ökad mängd av enzymet alkaliskt fosfat i blodet – kan tyda på ett dåligt fungerande eller skadade organ
- hudutslag
- klåda i huden
- led- eller muskelvärk (inklusive muskelspasmer)
- ökad mängd av kreatinin i blodet – kan tyda på nedsatt njurfunktion
- trötthet
- svullnad på grund av vätskeansamling
- feber.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- lågt antal blodplättar i blodprov, vilket kan öka risken för blödning och blåmärken
- sömnsvårigheter (insomni)

- försämrat minne
- förändrat smaksinne
- onormal elektrisk aktivitet i hjärtat (förlängt QT-intervall på EKG)
- snabba hjärtslag (takykardi)
- hjärtklappning
- muntorrhet
- matsmältningsbesvär
- tarmgaser
- ökad mängd laktatdehydrogenas i blodet – kan tyda på vävnadsnedbrytning
- ökad mängd bilirubin i blodet
- torr hud
- solkänslighet
- muskuloskeletala bröstsmärtor
- värk i armar och ben
- stelhet i muskler och leder
- smärta och obehag i bröstet
- smärta
- ökad kolesterolhalt i blodet
- viktminskning.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Alunbrig ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges antingen på burketiketten eller på blister och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är brigatinib.
Varje 30 mg filmdragerad tablett innehåller 30 mg brigatinib.
Varje 90 mg filmdragerad tablett innehåller 90 mg brigatinib.
Varje 180 mg filmdragerad tablett innehåller 180 mg brigatinib.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, talk, makrogol, polyvinylalkohol och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alunbrig filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala (90 mg och 180 mg) eller runda (30 mg). Över- och undersidan är konvex.

Alunbrig 30 mg:

- Varje 30 mg tablett innehåller 30 mg brigatinib.
- De filmdragerade tablettarna är cirka 7 mm i diameter, med "U3" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

Alunbrig 90 mg:

- Varje 90 mg tablett innehåller 90 mg brigatinib.
- De filmdragerade tablettarna är cirka 15 mm långa, med "U7" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

-

Alunbrig 180 mg:

- Varje 180 mg tablett innehåller 180 mg brigatinib.
- De filmdragerade tablettarna är cirka 19 mm långa, med "U13" inpräglad på ena sidan och släta på andra sidan.

Alunbrig är förpackad i plastfoliekarta (blister) i en kartong med:

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

Alunbrig är förpackad i plastburk med barnskyddande förslutning i form av skruvlock. Varje burk innehåller en behållare med torkmedel och är förpackad i en kartong med:

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

Låt torkmedelsbehållaren ligga kvar i burken.

Alunbrig finns tillgängligt som startförpackning. Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller:

- Alunbrig 90 mg filmdragerade tabletter
1 plastfoliekarta (blister) med 7 filmdragerade tabletter
- Alunbrig 180 mg filmdragerade tabletter
3 plastfoliekartor (blister) med 21 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
tel. + 48 22 608 13 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.