

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

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

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 56 mg af laktósaeinhýdrati.

### Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 168 mg af laktósaeinhýdrati.

### Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 336 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

### Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Alunbrig er ætlað til einlyfjameðferðar handa fullorðnum sjúklingum með langt gengið ALK-jákvætt lungnakrabbamein, NSCLC sem áður hafa fengið meðferð með crizotiníbi.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

### Skammtar

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

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

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

Meðferð skal halda áfram eins lengi og hún skilar árangri.

### Skammtaaðlögun

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

Stigminkandi skammtar fyrir Alunbrig eru teknir saman í töflu 1.

**Tafla 1: Ráðlagðir stigminkandi skammtar fyrir Alunbrig**

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

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

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

**Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir Alunbrig vegna aukaverkana**

<b>Aukaverkun</b>	<b>Alvarleiki*</b>	<b>Skammtabreyting</b>
Millivefslungna-sjúkdómur (ILD)/lungnabólga	Af stigi 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ef aukaverkun kemur fram á fyrstu sjö dögum meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti og ekki auka hann í 180 mg einu sinni á sólarhring.</li> <li>Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram eftir fyrstu sjö daga meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.</li> <li>Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>
	Af stigi 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram á fyrstu sjö dögum meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 og ekki auka hann í 180 mg einu sinni á sólarhring.</li> <li>Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur fram eftir fyrstu sjö daga meðferðar skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum hefur verið náð. Síðan skal halda meðferð með Alunbrig áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.</li> <li>Ef millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>
	Af stigi 3 eða 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
Háþrýstingur	Háþrýstingur af stigi 3 (Slagbilsþrýstingur $\geq 160$ mmHg eða þanbilsþrýstingur $\geq 100$ mmHg, þörf á læknisfræðilegu inngrípi, fleiri en eitt blóðþrýstingslækkand í lyf notað, eða þörf á kröftugri meðferð en hefur verið notuð fram til þessa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi <math>\leq 1</math> (slagbilsþrýstingur <math>&lt; 140</math> mmHg og þanbilsþrýstingur <math>&lt; 90</math> mmHg), og halda meðferð síðan áfram með sama skammti.</li> <li>• Ef háþrýstingur af stigi 3 kemur aftur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi <math>\leq 1</math> og halda meðferð síðan áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>
	Háþrýstingur af stigi 4 (lífshættulegar afleiðingar, þörf á bráðu inngrípi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til háþrýstingur hefur náð stigi <math>\leq 1</math> (slagbilsþrýstingur <math>&lt; 140</math> mmHg og þanbilsþrýstingur <math>&lt; 90</math> mmHg), og halda meðferð síðan áfram með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 eða stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> <li>• Ef háþrýstingur af stigi 4 kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>
Hægtaktur (hjartsláttartíðni lægri en 60 slög/mín.)	Hægtaktur með einkennum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til hægsláttur er orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri.</li> <li>• Ef meðferð með lyfi sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið hægtakti er stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig í sama skammti þegar hægsláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri.</li> <li>• Ef ekki er verið að gefa samhliða meðferð með lyfi sem vitað er að getur valdið hægtakti, eða ef meðferð með slíku lyfi er ekki stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 þegar hægsláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri.</li> </ul>

Aukaverkun	Alvarleiki*	Skammtabreyting
	Hægtaktur með lífshættulegum afleiðingum, þörf á bráðu inngripi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ef meðferð með lyfi sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið hægtakti er stöðvuð eða skammti þess breytt skal halda áfram meðferð með Alunbrig með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1 þegar hægláttur er aftur orðinn einkennalaus eða þar til hjartsláttartíðni í hvíld er 60 slög/mín. eða hærri. Fylgjast skal ört með hjartsláttartíðni eins og við á samkvæmt klínískum ábendingum.</li> <li>Stöðva skal meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt ef ekki er um að ræða annað lyf sem gefið er samhliða og vitað er að getur valdið einkennunum.</li> <li>Ef einkenni koma fram aftur skal stöðva meðferð með Alunbrig fyrir fullt og allt.</li> </ul>
Hækkun kreatínínasa (CPK)	Hækkun kreatínínasa af stigi 3 eða 4 ( $> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk) með verkjum eða máttleysi í vöðvum af stigi $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til hækkun kreatínínasa af stigi <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times</math> efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.</li> <li>Ef hækkun kreatínínasa af stigi 3 eða 4 með verkjum eða máttleysi í vöðvum af stigi <math>\geq 2</math> kemur aftur fram skal stöðva meðferð með Alunbrig þar til hækkun kreatínínasa af stigi <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times</math> efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.</li> </ul>
Hækkun á lípasa eða amýlasa	Hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 3 ( $> 2,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times</math> efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.</li> <li>Ef hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 3 kemur aftur fram skal gera hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times</math> efri viðmiðunarmörk) eða upphafsgildum hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.</li> </ul>
	Hækkun lípasa eða amýlasa af stigi 4 ( $> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til stigi <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times</math> efri viðmiðunarmörk) hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.</li> </ul>
Eiturhrif á lifur	Hækkun á alanín-amínótransferasa (ALAT) eða aspartat-amínótransferasa (ASAT) af stigi $\geq 3$ ( $> 5,0 \times$ efri viðmiðunarmörk) þar sem bílírúbín er $\leq 2 \times$ efri viðmiðunarmörk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerið hlé á meðferð með Alunbrig þar til upphafsgildum eða gildum sem eru minni eða jöfn og <math>3 \times</math> efri viðmiðunarmörk hefur verið náð, síðan skal halda áfram meðferð með næsta skammti fyrir neðan eins og kemur fram í töflu 1.</li> </ul>

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

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

### *Börn*

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

## Lyfjagjöf

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

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

## **4.3 Frábendingar**

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

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Aukaverkanir á lungu

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

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

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



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

### Háþrýstingur

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

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

### Hægtaktur

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

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

### Sjóntruflanir

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

### Hækkun gildi kreatínínasa (CPK)

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

### Hækkun á brisensímum

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

### Eiturhrif á lifur

Hækkun á lifrarensímum (aspartatamínótransferasi, alanínamínótransferasi) og bílírúbíni hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Meta skal lifrarástærsemi, þar á meðal ASAT, ALAT og heildarbílírúbín, áður en meðferð með Alunbrig er hafin og síðan á 2 vikna fresti

fyrstu 3 mánuði meðferðarinnar. Eftir það skal viðhafa reglulegt eftirlit. Gera skal hlé á meðferð með hliðsjón af því um hve alvarlega hækkun er að ræða, og aðlaga skammtinn til samræmis (sjá kafla 4.2).

### Blóðsykurshækkun

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

### Milliverkanir lyfja

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

Forðast skal notkun Alunbrig samhliða öflugum og meðalöflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.5). Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-virkja má auka skammt Alunbrig í 30 mg þrepum eftir 7 daga meðferð með núverandi skammti af Alunbrig eftir þoli, upp í að hámarki tvöfaldan skammt Alunbrig sem þoldist áður en meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hófst. Þegar meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hefur verið hætt skal hefja meðferð með Alunbrig á ný í þeim skammti sem þoldist áður en meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hófst.

### Ljósæmi og ljósskinnþroti

Næmi fyrir sólarljósi hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Alunbrig (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að forðast langvarandi útsetningu fyrir sólarljósi meðan á meðferð með Alunbrig stendur og í að minnsta kosti 5 daga eftir að meðferð er hætt. Ráðleggja skal sjúklingum að nota hatt, hlífðarfatnað og breiðvirka sólarvörn og varasalva (SPF  $\geq$  30) gegn útfjólubláum A (UVA)/útfjólubláum B (UVB) geislum til varnar gegn hugsanlegum sólbruna þegar þeir eru utan dyra. Ef alvarleg ljósæmisviðbrögð ( $\geq$  3. stig) koma fyrir skal gera hlé á notkun Alunbrig þar til þau hafa gengið til baka að fullu. Breyta skal skammtinum til samræmis við það (sjá kafla 4.2).

### Frjósemi

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn sem ekki er hormónagetnaðarvörn meðan á meðferð með Alunbrig stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt lyfsins. Ráðleggja skal karlmönnum sem eiga kvenkyns maka á barnseignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt af Alunbrig (sjá kafla 4.6).

### Laktósi

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

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Efni sem geta aukið þéttni brigatiníbs í plasma

#### CYP3A-hemlar

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

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

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

#### CYP2C8-hemlar

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

#### P-gp- og BCRP-hemlar

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

### Efni sem geta dregið úr þéttni brigatiníbs í plasma

#### CYP3A-virkjar

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

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

etravírín og nafcillín. Ef ekki er unnt að komast hjá samhliða notkun meðalöflugra CYP3A-virkja má auka skammt Alunbrig í 30 mg þrepum eftir 7 daga meðferð með núverandi skammti af Alunbrig eftir þoli, upp í að hámarki tvöfaldan skammt Alunbrig sem þoldist áður en meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hófst. Þegar meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hefur verið hætt skal hefja meðferð með Alunbrig á ný í þeim skammti sem þoldist áður en meðferð með meðalöflugum CYP3A-virkja hófst.

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

#### CYP3A-hvarfefni

Í *in vitro* rannsóknum á lifrabækjufrumum hefur verið sýnt fram á að brigatiníb er virkir fyrir CYP3A4. Hjá sjúklingum með krabbamein lækkaði samhliða gjöf endurtekinna 180 mg skammta af Alunbrig á sólahring ásamt stökum 3 mg skammti af mízazolami til inntöku, sem er næmt CYP3A hvarfefni,  $C_{max}$  mízazolams um 16 %,  $AUC_{0-1NF}$  um 26 % og  $AUC_{0-last}$  um 30 % miðað við 3 mg skammt af mízazolami til inntöku sem gefið er eitt sér. Brigatiníb dregur úr plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Því skal forðast samhliða gjöf Alunbrig með CYP3A-hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníl, fentanýl, kínidín, kýklósporín, sírólímus, takrólímus) þar sem verkun þeirra getur minnkað.

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

#### Hvarfefni flutningspróteina

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

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

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

## Frjósemi

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

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

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

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

#### Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar sem fram koma hér að neðan endurspeгла útsetningu fyrir Alunbrig við ráðlagða skammta í þremur klínískum rannsóknum: 3. stigs rannsókn (ALTA 1L) hjá sjúklingum með langt gengið ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð með ALK-hemli (N = 136), 2. stigs rannsókn (ALTA) hjá sjúklingum með ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein sem fengu meðferð með Alunbrig sem höfðu áður versnað á crizotinibi (N = 110) og 1/2. stigs rannsókn með stækkandi skömmtum/útvíkkun skammta hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma (N = 28). Í þessum rannsóknum var miðgildi lengdar útsetningar hjá sjúklingum sem fengu Alunbrig við ráðlagða skammta 21,8 mánuðir.

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

**Tafla 3: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Alunbrig samkvæmt CTCAE (viðmið fyrir aukaverkanir, Common Terminology Criteria for Adverse Events, útgáfu 4.03) í 180 mg skammtaáætluninni (N = 274)**

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir <sup>†</sup> af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga <sup>a,b</sup> Sýking í efri hluta öndunarfæra	
	Algengar		Lungnabólga <sup>a</sup>
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi Fækkun eítílfrumna Hækkun gildi APTT Fækkun hvíttra blóðkorna Fækkun daufkyrninga	Fækkun eítílfrumna
	Algengar	Fækkun blóðflagna	Hækkun gildi APTT Blóðleysi
	Sjaldgæfar		Fækkun daufkyrninga
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðsykurshækkun Hækkun insúlíns í blóði <sup>c</sup> Blóðfosfatlækkun Blóðmagnesiumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðnatrínlækkun Blóðkalíumlækkun Minnkuð matarlyst	
	Algengar		Blóðfosfatskortur blóðsykurshækkun Blóðnatrínlækkun Blóðkalíumlækkun Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi	
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur <sup>d</sup> Úttaugakvilli <sup>e</sup> Sundl	
	Algengar	Minnisskerðing Bragðtruflun	Höfuðverkur <sup>d</sup> Úttaugakvilli <sup>e</sup>
	Sjaldgæfar		Sundl
Augu	Mjög algengar	Sjóntruflanir <sup>f</sup>	
	Algengar		Sjóntruflanir <sup>f</sup>
Hjarta	Algengar	Hægtaktur <sup>g</sup> Lenging á QT-bili á hjartarafriti Hraðtaktur <sup>h</sup> Hjartsláttarónot	Lenging á QT-bili á hjartarafriti
	Sjaldgæfar		Hægtaktur <sup>g</sup>
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur <sup>i</sup>	Háþrýstingur <sup>i</sup>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti Mæði <sup>j</sup>	
	Algengar	Lungnabólga <sup>k</sup>	Lungnabólga <sup>k</sup> Mæði <sup>j</sup>

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir <sup>†</sup> af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hækkuð gildi lípasa Niðurgangur <sup>j</sup> Hækkuð gildi amýlasa Ógleði Uppköst Kviðverkur <sup>l</sup> Hægðatregða Munnbólga <sup>m</sup>	Hækkuð gildi lípasa
	Algengar	Munnþurrkur Meltingartruflanir Vindgangur	Hækkuð gildi amýlasa Ógleði Kviðverkur <sup>l</sup> Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Brisbólga	Uppköst Munnbólga <sup>m</sup> Meltingartruflanir Brisbólga
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkuð gildi ASAT Hækkuð gildi ALAT Hækkuð gildi alkalískis fosfatasa	
	Algengar	Hækkuð gildi laktat dehýdrógenasa í blóði Gallrauðadreyri	Hækkuð gildi ALAT Hækkuð gildi ASAT Hækkuð gildi alkalískis fosfatasa
	Sjaldgæfar		Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot <sup>n</sup> Kláði <sup>o</sup>	
	Algengar	Húðþurrkur Ljósnaemisviðbrögð <sup>p</sup>	Útbrot <sup>n</sup> Ljósnaemisviðbrögð <sup>p</sup>
	Sjaldgæfar		Húðþurrkur Kláði <sup>o</sup>
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði Vöðvaverkir <sup>q</sup> Liðverkir	Hækkuð gildi kreatínkínasa í blóði
	Algengar	Stoðkerfisverkir í brjóstkassa Verkir í útlími Stirðleiki í stoðkerfi	
	Sjaldgæfar		Verkir í útlími Stoðkerfisverkir í brjóstkassa Vöðvaverkir <sup>q</sup>
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Hækkun á kreatíníni í blóði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta <sup>r</sup> Bjúgur <sup>s</sup> Sótthiti	
	Algengar	Brjóstverkir, ekki frá hjarta Óþægindi fyrir brjósti Verkur	Þreyta <sup>r</sup>
	Sjaldgæfar		Sótthiti Bjúgur <sup>s</sup> Brjóstverkir, ekki frá hjarta

Líffæraflokkur	Tíðniflokkun	Aukaverkanir <sup>†</sup> af öllum stigum	Aukaverkanir af stigi 3-4
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkuð gildi kólesteróls í blóði <sup>†</sup> Þyngdartap	
	Sjaldgæfar		Þyngdartap

<sup>†</sup> Tíðni aukaverkana sem greindar voru með breytingum á efnasamsetningu blóðs og breytingum á blóði var ákvörðuð með hliðsjón af tíðni frávíka frá upphafsgildum.

<sup>a</sup> Nær yfir ódæmigerða lungnabólgu, lungnabólgu, ásvelgingarlungnabólgu, lungnabólgu af völdum sætumyglusveppasýkingar, sýkingu í neðri hluta öndunarfæra, veirusýkingu í neðri hluta öndunarfæra, sýkingu í lungum

<sup>b</sup> Nær yfir tilvik af stigi 5

<sup>c</sup> Flokkun á ekki við

<sup>d</sup> Nær yfir höfuðverk, hvílfarhöfuðverk, óþægindi í höfði, mígreni, spennuhöfuðverk

<sup>e</sup> Nær yfir náladofa, úttaugakvilla í skyntaugum, tilfinningartruflanir, aukið skynnæmi, snertiskynsminnkun, taugahvot, úttaugakvilla, taugaskemmdir, úttaugakvilla í hreyfitaugum, fjöltaugakvilla, sviðatilfinningu, taugaverk eftir áblástur

<sup>f</sup> Nær yfir breytta dýptarskynjun, drer, áunna litblindu, tvísýni, gláku, aukinn augnþrýsting, sjónudepilsbjúg, ljósfælni, blossasýn, sjónubjúg, þokusýn, minnkaða sjónskerpun, breytingu á sjónsviði, sjónskerðingu, glerhlaupslos, augngrugg, tímabundna blindu

<sup>g</sup> Nær yfir hægtakt, gúlshægslátt

<sup>h</sup> Nær yfir skútahraðtakt, hraðtakt, gáttahraðtakt, aukna hjartsláttartíðni

<sup>i</sup> Nær yfir hækkaðan blóðþrýsting, þanbilsháþrýsting, háþrýsting, slagbilsháþrýsting

<sup>j</sup> Nær yfir mæði, áreynslumæði

<sup>k</sup> Nær yfir millivefslungnasjúkdóm, lungnabólgu

<sup>l</sup> Nær yfir óþægindi í kviðarholi, þaninn kvið, kviðverki, verki í neðri hluta kviðarholis, verki í efri hluta kviðarholis, verki undir bringspólum

<sup>m</sup> Nær yfir munnangursbólgu, munnbólgu, sár í munnslímhúð, sár í munn, blöðrut í munnslímhúð

<sup>n</sup> Nær yfir húðbólgu sem líkist þrymlabólgu, hörundsroða, húðflagningsútbrot, útbrot, roðaútbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, graftarbólguútbrot, húðbólgu, ofnæmishúðbólgu, snertihúðbólgu, almennan húðroða, útbrot tengd hásekkjum, ofsakláða, lyfjaútbrot, eitrunarhúðlyfjaútbrot

<sup>o</sup> Nær yfir kláða, kláðaofnæmi, útbreiddan kláða, kláða í kynfærum, kláða í sköpum og leggöngum

<sup>p</sup> Nær yfir ljósnæmisviðbrögð, margbreytileg ljósútbrot, sólarexem

<sup>q</sup> Nær yfir verki í stoðkerfi, vöðvaverki, vöðvakrampa, vöðvastífleika, vöðvakippi, óþægindi í stoðkerfi

<sup>r</sup> Nær yfir þröttleysi, þreytu

<sup>s</sup> Nær yfir bjúg á augnlokum, bjúg í andliti, útlímabjúg, bjúg umhverfis augu, bólgu í andliti, almennan bjúg, bólgu á útlímum, ofsabjúg, bólgu í vörum, bólgu umhverfis augu, bólgu í húð, bólgu í augnloki

<sup>t</sup> Nær yfir hækkað kólesteról í blóði, kólesterólhækkun

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Aukaverkanir á lungu*

Í ALTA 1L-rannsókninni fundu 2,9 % sjúklinga fyrir millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu af hvaða stigi sem er snemma í meðferðinni (innan 8 daga), 2,2 % sjúklinga fengu millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af stigi 3-4. Ekki var um að ræða banvænan millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu. Að auki fengu 3,7 % sjúklinga lungnabólgu seinna í meðferðinni.

Í ALTA-rannsókninni fundu 6,4 % sjúklinga fyrir aukaverkunum á lungu af hvaða stigi sem er, þar á meðal millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu, lungnabólgu og mæði, fljótlega eftir að meðferð hófst (innan 9 daga, miðgildi tíma fram að einkennum var 2 dagar); 2,7 % sjúklinga fengu aukaverkanir á lungu af stigi 3-4, og einn sjúklingur (0,5 %) fékk banvæna lungnabólgu. Í kjölfar aukaverkana á lungu af stigi 1-2 var ýmist gert hlé á meðferð með Alunbrig og hún síðan hafin að nýju, eða skammtur var minnkaður. Snemmkomnar aukaverkanir á lungu komu einnig fram í rannsóknum með stækkandi skömmtum (dose escalation) (N = 137, rannsókn 101), þar á meðal þrjú tilvik sem leiddu til dauða (súrefnisskortur, brátt andnauðarheilkenni og lungnabólga). Að auki fengu 2,3 % sjúklinga í ALTA-rannsókninni lungnabólgu síðar í meðferðinni, þar af fengu 2 sjúklingar lungnabólgu af stigi 3 (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Aldraðir*

Tilkynt var um snemmkomnar aukaverkanir á lungu hjá 10,1 % sjúklinga  $\geq$  65 ára samanborið við 3,1 % sjúklinga  $<$  65 ára.



### Háþrýstingur

Greint var frá háþrýstingi hjá 30 % sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun, 11 % voru með háþrýsting af stigi 3. Skammtaminnkun vegna háþrýstings var gerð hjá 1,5 % þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun. Meðalslagbilsþrýstingur og -þanbilsþrýstingur hækkaði með tímanum hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Hægtaktur

Greint var frá hægtakti hjá 8,4 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun.

Tilkynnt var um hjartsláttartíðni undir 50 slögum á mínútu hjá 8,4 % þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Sjóntruflanir

Greint var frá sjóntruflunum hjá 14 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Þar af var greint frá þremur tilvikum aukaverkana af stigi 3 (1,1 %), meðal annars var um að ræða sjónudepilsbjúg og drer.

Skammtaminnkun vegna sjóntruflana var gerð hjá tveimur (0,7 %) þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Úttaugakvilli

Greint var frá úttaugakvilla hjá 20 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Hjá þrjátíu og þremur prósentum sjúklinga hjöðnuðu allir úttaugakvillar. Miðgildi þess tíma sem aukaverkunin úttaugakvilli varði var 6,6 mánuðir og lengst vörðu einkenni í 28,9 mánuði.

### Hækkuð gildi kreatínínasa (CPK)

Í ALTA 1L og ALTA-rannsóknunum var greint frá hækkuðum gildum kreatínínasa hjá 64 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Tíðni hækkunar af stigi 3-4 var 18 %. Miðgildistími fram að hækkuðum gildum kreatínínasa var 28 dagar.

Skammtaminnkun vegna hækkaðra gilda kreatínínasa var gerð hjá 10 % þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Hækkun á brisensímum

Greint var frá hækkuðum gildum amýlasa og lípasa hjá 47 % og 54 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð. Hækkun amýlasa og lípasa af stigi 3 og 4 kom fram hjá 7,7 % og 15 % sjúklinga, í sömu röð. Miðgildistími fram að byrjunareinkennum um hækkuð gildi amýlasa og lípasa var 16 dagar og 29 dagar, í sömu röð.

Skammtaminnkun vegna hækkaðra gilda lípasa og amýlasa var gerð hjá 4,7 % og 2,9 % þeirra sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Hækkun lifrarensíma

Greint var frá hækkuðum gildum ALAT hjá 49 % og ASAT hjá 68 % þeirra sjúklinga sem fengu Alunbrig 180 mg skammtaáætlun. Hækkuð gildi ALAT og ASAT af stigi 3 og 4 kom fram hjá 4,7 % og 3,6 % sjúklinga, talið í sömu röð.

Skammtaminnkun vegna hækkunar á gildum ALAT eða ASAT var gerð hjá 0,7 % og 1,1 % sjúklinga sem fengu 180 mg skammtaáætlun, í sömu röð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun kom fram hjá 61 % sjúklinga. Blóðsykurshækkun af stigi 3 kom fram hjá 6,6 % sjúklinga.

Engin skammtaminnkun var gerð hjá sjúklingum vegna blóðsykurshækkunar.

### Ljósnaemi og ljósskinnþroti

Safngreining úr sjö klínískum rannsóknum, með gögnum frá 804 sjúklingum sem fengu meðferð með Alunbrig í mismunandi skömmtum, sýndi að tilkynnt var um ljósnaemi og ljósskinnþrota hjá 5,8 % sjúklinga og stig 3-4 kom fram hjá 0,7 % sjúklinga. Skammtar voru minnkaðir hjá 0,4 % sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01ED04

### Verkunarháttur

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

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

### Raflifeðlisfræði hjartans

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

## Verkun og öryggi

### ALTA 1L

Öryggi og verkun Alunbrig var metin í slembiraðaðri (1:1) opinni, fjölsetra rannsókn (ALTA 1L) hjá 275 fullorðnum sjúklingum með langt gengið ALK-jákvætt NSCLC-krabbamein sem höfðu ekki áður fengið ALK-miðaða meðferð. Þáttökuskilyrði heimiluðu sjúklinga með staðfesta ALK-endurröðun samkvæmt viðurkenndu prófi og ECOG-færnistuðul á bilinu 0-2. Sjúklingar máttu hafa fengið allt að eina krabbameinslyfjameðferð áður ef um var að ræða langt gengið staðbundið krabbamein eða langt gengið með meinvörpum. Sjúklingar með meðhöndluð eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi, þ.m.t. meinvörp í innanskúmsbili, voru hæfir til þátttöku, að því tilskildu að einkenni frá taugakerfi væru í jafnvægi. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm, lungnabólgu tengda lyfjagjöf eða geislunarlungnabólgu gátu ekki tekið þátt.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá Alunbrig í skammtinum 180 mg einu sinni á sólarhring eftir að hafa fengið 90 mg einu sinni á sólarhring fyrstu sjö dagana (N = 137) eða crizotinib 250 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (N = 138). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt meinvörpum í heila (til staðar, ekki til staðar) og fyrri lyfjameðferð við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða meinvörpum (já, nei).

Sjúklingum í crizotinib arminum sem sjúkdómurinn versnaði hjá var boðið að skipta yfir í meðferð með Alunbrig. Af öllum sjúklingunum 121 sem var slembiraðað til að fá crizotinib og höfðu hætt meðferð í rannsókninni við lokagreiningu fengu 99 (82 %) ALK-týrósínkínasahemil í kjölfarið. Áttatíu (66 %) sjúklingar sem var slembiraðað í crizotinib arminn fengu í kjölfarið meðferð með Alunbrig og þar af skiptu 65 (54 %) um meðferð í rannsókninni.

Aðalmælikvarði á útkomu var lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt RECIST útg. 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) samkvæmt mati blindaðrar óháðrar endurskoðunarnefndar (BIRC). Aðrir mælikvarðar á útkomu sem metnir voru af BIRC voru staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR), varanleiki svörunar (DOR), tími fram að svörun, tíðni sjúkdómshömlunar (DCR), hlutlæg svörunartíðni innan hausnúpu (intracranial ORR), lifun án versunar innan hausnúpu (intracranial PFS) og varanleiki svörunar innan hausnúpu (intracranial DOR). Niðurstöður metnar af rannsóknaraðila fólu í sér lifun án versunar og heildarlifun.

Í ALTA 1L-rannsókninni voru lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni í upphafi sem hér segir: Miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu 27 til 89, 32 % 65 ára og eldri); 59 % voru hvítir og 39 % voru af asískum uppruna; 55 % voru kvenkyns, 39 % voru með ECOG stigun 0 og 56 % með ECOG stigun 1; 58 % höfðu aldrei reykt; 93 % voru með sjúkdóm á stigi IV; 96 % voru með kirtilfrumukrabbamein; 30 % voru með meinvörp í miðtaugakerfi í upphafi, 14 % höfðu fengið fyrri geislameðferð á heila og 27 % höfðu gengist undir fyrri krabbameinslyfjameðferð. Algengustu staðir meinvarpa utan brjóstakassa voru í heila (30 % sjúklinga), beinum (31 % sjúklinga) og í lifur (20 % sjúklinga). Miðgildi hlutfallslegs skammtastyrks var 97 % fyrir Alunbrig og 99 % fyrir crizotinib.

Við frumgreininguna sem gerð var við miðgildi eftirfylgni sem nam 11 mánuðum í Alunbrig arminum, uppfyllti ALTA 1L rannsóknin aðalendapunkturinn sem sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata á lifun án versunar samkvæmt BIRC.

Milligreining sem tilgreind var í rannsóknaráætluninni með lokadagsetningunni 28. júní 2019 var framkvæmd við miðgildi eftirfylgnitímans, 24,9 mánuði í Alunbrig arminum. Miðgildi lifunar án verslun sjúkdóms samkvæmt BIRC í meðferðarhópnum (ITT) var 24 mánuðir í Alunbrig arminum og 11 mánuðir í crizotinib arminum (áhættuhlutfall = 0,49 [95 % CI (0,35, 0,68)],  $p < 0.0001$ ).

Niðurstöður úr lokagreiningu sem tilgreind var í rannsóknaráætlun, þar sem síðustu samskipti við síðasta sjúkling áttu sér stað 29. janúar 2021 með miðgildi eftirfylgnitíma sem nam 40,4 mánuðum í Alunbrig arminum, eru kynntar hér að neðan.

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

Verkunarbreytur	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Miðgildi lengdar eftirfylgni (mánuðir) <sup>a</sup>	40,4 (bil: 0,0–52,4)	15,2 (bil: 0,1–51,7)
<b>Aðalverkunarbreytur</b>		
<b>Lifun án versunar (BIRC)</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Framsækinn sjúkdómur, n (%)	66 (48,2 %) <sup>b</sup>	88 (63,8 %) <sup>c</sup>
Dauðsfall, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Miðgildi (í mánuðum) (95 % CI)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,48 (0,35; 0,66)	
Log-rank p-gildi <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Aðrar verkunarbreytur</b>		
<b>Staðfest hlutlæg svörunartíðni (BIRC)</b>		
Svarendur, n (%) (95 % CI)	102 (74,5 %) (66,3; 81,5)	86 (62,3 %) (53,7; 70,4)
p-gildi <sup>d,e</sup>	0,0330	
Full svörun, %	24,1 %	13,0 %
Hlutasvörun, %	50,4 %	49,3 %
<b>Lengd staðfestrar svörunar (BIRC)</b>		
Miðgildi (í mánuðum) (95 % CI)	33,2 (22,1; NE)	13,8 (10,4; 22,1)
<b>Heildarlifun<sup>f</sup></b>		
Fjöldi tilvika, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Miðgildi (í mánuðum) (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,81 (0,53; 1,22)	
Log-rank p-gildi <sup>d</sup>	0,3311	
Heildarlifun við 36 mánuði	70,7 %	67,5 %

BIRC = blinduð óháð endurskoðunarnefnd; NE = ekki hægt að áætla; CI = öryggisbil

Niðurstöður í þessari töflu eru samkvæmt lokagreiningu á verkun þar sem síðustu samskipti við síðasta sjúkling áttu sér stað 29. janúar 2021

<sup>a</sup> tímalengd eftirfylgni yfir alla rannsóknina

<sup>b</sup> nær yfir 3 sjúklinga sem fá líknandi geislameðferð á heila

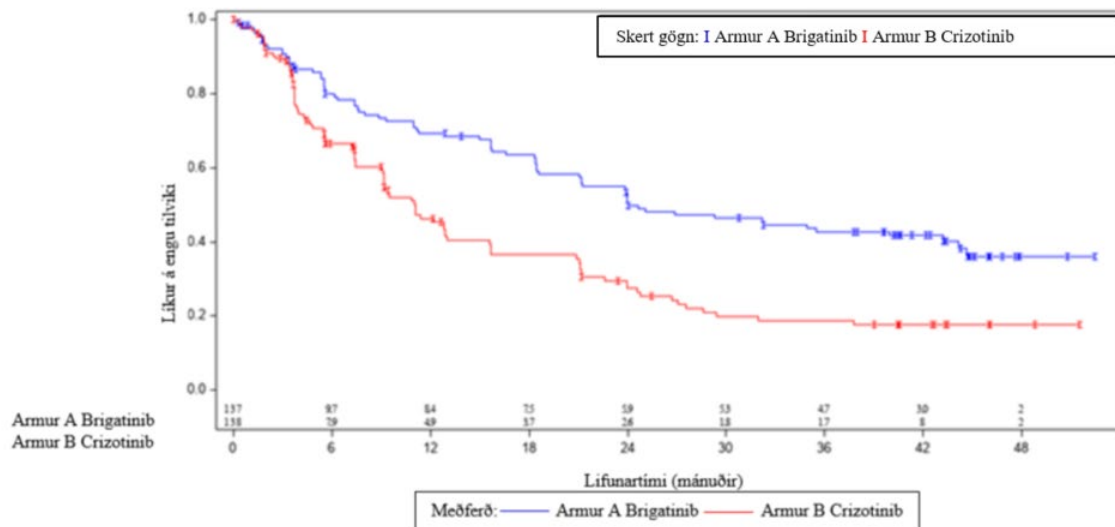
<sup>c</sup> nær yfir 9 sjúklinga sem fá líknandi geislameðferð á heila

<sup>d</sup> Lagskipt samkvæmt tilvist í CNS meinvarpa í upphafi meðferðar og fyrri krabbameinslyfjameðferð við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða meinvörpum fyrir log-rank próf og Cochran Mantel-Haenszel próf, í sömu röð.

<sup>e</sup> Úr Cochran Mantel-Haenszel prófi

<sup>f</sup> Sjúklingar í crizotinib arminum sem sjúkdómurinn versnaði hjá var boðið að skipta yfir í meðferð með Alunbrig.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt BIRC í ALTA 1L



Niðurstöður á þessari mynd eru byggðar á lokagreiningu á verkun þar sem síðustu samskipti við síðasta sjúkling áttu sér stað 29. janúar 2021.

Mat BIRC á verkun innan hausnúpu samkvæmt RECIST v1.1 hjá sjúklingum með meinvörp í heila og sjúklingum með mælanleg meinvörp í heila ( $\geq 10$  mm lengsta þvermál) við upphafsgildi eru tekin saman í töflu 5.

**Tafla 5: Mat BIRC á verkun innan hauskúpu hjá sjúklingum í ALTA 1L**

Verkunarbreitur	Sjúklingar með mælanleg meinvörp í heila við upphafsgildi	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Staðfest hlutlæg svörunartíðni innan hauskúpu</b>		
Svarendur, n (%) (95 % CI)	14 (77,8 %) (52,4; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2; 48,4)
p-gildi <sup>a,b</sup>	0,0014	
Heildarsvörun %	27,8 %	0,0 %
Hlutasvörun %	50,0 %	26,1 %
<b>Lengd staðfestrar svörunar innan hauskúpu<sup>c</sup></b>		
Miðgildi (mánuðir) (95 % CI)	27,9 (5,7; NE)	9,2 (3,9; NE)
	Sjúklingar með meinvörp í heila við upphafsgildi	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Staðfest hlutlæg svörunartíðni innan hauskúpu</b>		
Svarendur, n (%) (95 % CI)	31 (66,0 %) (50,7; 79,1)	7 (14,3 %) (5,9; 27,2)
p-gildi <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Heildarsvörun (%)	44,7 %	2,0 %
Hlutasvörun (%)	21,3 %	12,2 %
<b>Lengd staðfestrar svörunar innan hauskúpu<sup>c</sup></b>		
Miðgildi (mánuðir) (95 % CI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NE)
<b>Lifun án versunar innan hauskúpu<sup>d</sup></b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Framsækinn sjúkdómur, n (%)	27 (57,4 %) <sup>e</sup>	32 (65,3 %) <sup>f</sup>
Dauðsfall, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Miðgildi (í mánuðum) (95 % CI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,29 (0,17; 0,51)	
Log-rank p-gildi <sup>a</sup>	< 0,0001	

CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla

Niðurstöður í þessari töflu eru byggðar á lokagreiningu á verkun þar sem síðustu samskipti við síðasta sjúkling áttu sér stað 29. janúar 2021.

<sup>a</sup> Lagskipt samkvæmt tilvist fyrri krabbameinslyfjameðferðar við staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða meinvörpum fyrir log-rank próf og Cochran Mantel-Haenszel próf, í sömu röð.

<sup>b</sup> Úr Cochran Mantel-Haenszel prófi

<sup>c</sup> mælt frá fyrsta degi staðfestrar svörunar innan hauskúpu og fram að degi versunar sjúkdóms innan hauskúpu (ný æxli, aukning á þvermáli markæxlis innan hauskúpu um  $\geq 20$  % frá lögsta gildi, eða ótvíræð versnun á æxlum innan hauskúpu sem ekki eru markæxli) eða dauða eða skoðun.

<sup>d</sup> mælt frá slembiröðunardegi fram að degi versunar sjúkdóms innan hauskúpu (ný æxli, aukning á þvermáli markæxlis innan hauskúpu um  $\geq 20$  % frá lögsta gildi, eða ótvíræð versnun á æxlum innan hauskúpu sem ekki eru markæxli) eða dauða eða skoðun.

<sup>e</sup> nær yfir 1 sjúkling sem fær líknandi geislameðferð á heila

<sup>f</sup> nær yfir 3 sjúklinga sem fá líknandi geislameðferð á heila

### ALTA-rannsóknin

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

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

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

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

Niðurstöður varðandi verkun samkvæmt greiningu á ALTA-rannsókninni eru teknar saman í töflu 6 og Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda er sýnt á mynd 2.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun samkvæmt ALTA-rannsókninni (ITT-þýði)

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

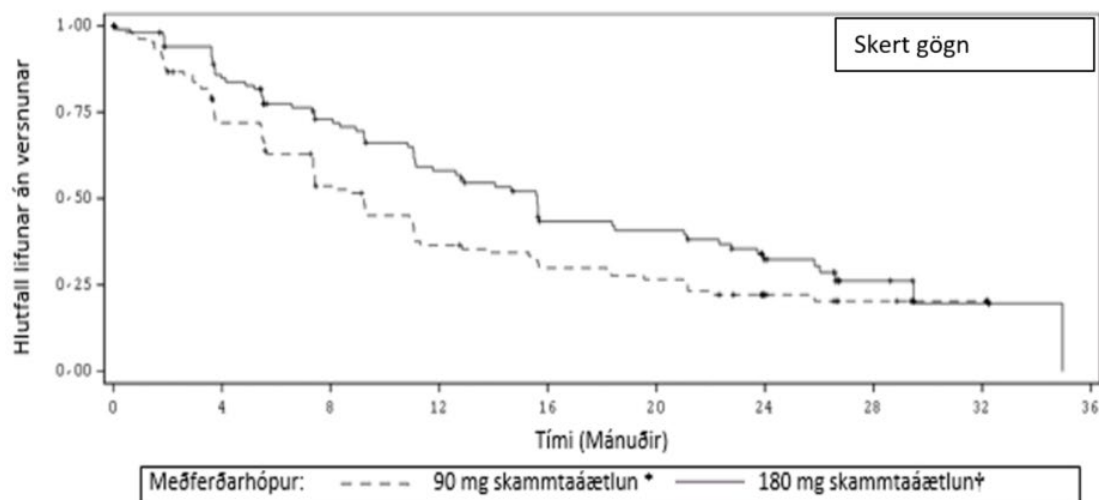
CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla; NA = á ekki við

\*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

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

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

Mynd 2: Almenn lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakanda: ITT-þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ALTA-rannsóknin)



Skammstafanir: ITT = samkvæmt meðferðaráætlun

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

\*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

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



Mat óháðrar matsnefndar á hlutlægri svörunartíðni innan hauskúpu og varanleika svörunar innan hauskúpu hjá sjúklingum úr ALTA-rannsókninni með mælanleg meinvörp í heila ( $\geq 10$  mm þar sem þvermál er stærst) í upphafi er tekið saman í töflu 7.

**Tafla 7: Verkun innan hauskúpu hjá sjúklingum í ALTA-rannsókninni með mælanleg meinvörp í heila í upphafi**

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

CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að áætla

\*Skammtaáætlunin 90 mg einu sinni á sólarhring

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

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

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

### Rannsókn 101

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

### Börn

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Í rannsókn 101 var miðgildistími fram að hámarksþéttni ( $T_{max}$ ) eftir inntöku staks skammts af brigatiníbi (30-240 mg) 1-4 klst. eftir inntöku. Eftir stakan skammt og við jafnvægi var altæk útsetning í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 60-240 mg einu sinni á sólarhring. Væg uppsöfnun kom fram við endurtekna skammta (margfeldismeðaltal uppsöfnunarhlutfalls: 1,9 til 2,4). Margfeldismeðaltal  $C_{max}$  í jafnvægi fyrir brigatiníbi í skömmtunum 90 mg og 180 mg einu sinni á

sólarhring var 552 og 1.452 ng/ml, í sömu röð, og samsvarandi  $AUC_{0-\tau}$  var 8.165 og 20.276 klst. ng/ml, í sömu röð. Brigatiníb er hvarfefni flutningspróteinanna P-gp og BCRP.

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

### Dreifing

Brigatiníb var miðlungsmikið (91 %) bundið plasmapróteinum hjá mönnum og binding var ekki háð þéttni. Þéttnihlutfall blóðs miðað við plasma er 0,69. Hjá sjúklingum sem fengu brigatiníb 180 mg einu sinni á sólarhring var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls ( $V_z/F$ ) brigatiníbs við jafnvægi 307 lítrar, sem bendir til meðalmikillar dreifingar í vefjum.

### Umbrot

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

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

### Brotthvarf

Hjá sjúklingum sem fengu brigatiníb 180 mg einu sinni á sólarhring var margfeldismeðaltal sýnilegrar úthreinsunar við inntöku (CL/F) brigatiníbs 8,9 l/klst. og miðgildi helmingunartíma brotthvarfs úr plasma var 24 klst.

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

### Sérstakir hópar

#### Skert lifrarstarfsemi

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

#### Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf brigatiníbs eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasiunarhraði  $\geq 30$  ml/mín.), miðað við niðurstöður lyfjahlvörfagreiningar á þýðinu. Í lyfjahlvörfarannsókn var óbundið  $AUC_{0-INF}$  94 % hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður

gauklasiunarhraði < 30 ml/mín., N = 6) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasiunarhraði  $\geq$  90 ml/mín., N = 8) (sjá kafla 4.2).

### Kynþáttur og kyn

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu í ljós að kynþáttur og kyn hafa engin áhrif á lyfjahvörf brigatiníbs.

### Aldur, líkamsþyngd og albúminþéttni

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum brigatiníbs hafa ekki verið gerðar.

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

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)  
Vatnsfælin kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúðun

Talkúm  
Makrógól  
Pólývínýlalkóhól  
Títantvíoxíð

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

#### Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

#### Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

## Pakkning fyrir upphafsmeðferð Alunbrig 90 mg og 180 mg filmuhúðaðar töflur

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

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

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur

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

### Pakkning fyrir upphafsmeðferð

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

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2018  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

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

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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



- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

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

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

- **Öryggiskort fyrir sjúklinga**

**Öryggiskortið fyrir sjúklinga** skal innihalda eftirfarandi aðalatriði:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
120 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja:  
Alunbrig 30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja:  
PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
112 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 30 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S (sem merki Takeda)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
7 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja:  
Alunbrig 90 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
7 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 90 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 90 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S (sem merki Takeda)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA PAKKNINGAR FYRIR UPPHAFSMEÐFERÐ (MEÐ BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Alunbrig 90 mg filmhúðaðar töflur  
Alunbrig 180 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

#### 2. VIRK(T) EFNI

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

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur  
Pakkning fyrir upphafsmeðferð  
Hver pakkning inniheldur tvær öskjur í ytri öskju.  
7 filmhúðaðar töflur af Alunbrig 90 mg  
21 filmhúðuð tafla af Alunbrig 180 mg

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag.

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur af Alunbrig 90 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag.

Dagur 1 til dagur 7

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 90 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 90 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S (sem merki Takeda)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Hver pakkning inniheldur 21 filmuhúðaða töflu af Alunbrig 180 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

Takið aðeins eina töflu á dag.

Dagur 8 til dagur 28

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 180 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S (sem merki Takeda)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1264/009      30 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ytri askja:  
Alunbrig 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ytri askja  
PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1264/010 28 töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alunbrig 180 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS**

Alunbrig 180 mg filmhúðaðar töflur  
brigatiníb

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S (sem merki Takeda)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Alunbrig 30 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Alunbrig 180 mg filmuhúðaðar töflur**  
brigatíníb

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

### **1. Upplýsingar um Alunbrig og við hverju það er notað**

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

### **Verkun Alunbrig**

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

### **2. Áður en byrjað er að nota Alunbrig**

#### **Ekki má nota Alunbrig**

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

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

- **vandamál tengd lungum eða öndun**  
Flestar aukaverkanir á lungu koma fram á fyrstu sjö dögum meðferðar, og sumar þeirra geta verið alvarlegar. Einkennin geta verið svipuð einkennum lungnakrabbameins. Láttu lækinn vita um ný eða versnandi einkenni, þ.m.t. óþægindi við öndun, mæði, brjóstverk, hosta og hita.

- **háan blóðþrýsting**
- **hægan hjartslátt (hægtaktur)**
- **sjóntruflanir:**  
Láttu lækninn vita um allar sjóntruflanir sem koma fram meðan á meðferð stendur, eins og ef þú sérð ljósblossa, ef sjón er óskýr eða ef birta veldur óþægindum.
- **vöðvakvilla**  
Láttu lækninn vita um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli í vöðvum eða vöðvaslappleika.
- **briskvilla**  
Láttu lækninn vita ef þú færð verk ofarlega í kvið, þar á meðal kviðverk sem versnar þegar þú borðar og sem kann að breiðast út í bakið, eða ef þú léttist eða finnur fyrir ógleði.
- **lifrarkvilla**  
Láttu lækninn vita ef þú færð verk hægra megin á magasvæðinu, ef húðin eða hvítan í augunum verður gulleit eða þvag verður dökkt.
- **háan blóðsykur**
- **næmi fyrir sólarljósi**  
Takmarkaðu tíma þinn í sólarljósi meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 5 daga eftir síðasta skammtinn. Þegar þú ert í sólinni skaltu nota hatt, hlífðarfatnað og breiðvirka sólarvörn og varasalva til varnar gegn útfjólubláum A (UVA)/útfjólubláum B (UVB) geislum með sólarvarnarstuðli (SPF) 30 eða hærri. Þetta hjálpar til við að verjast hugsanlegum sólbruna.

Láttu lækninn vita ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ert í skilun. Einkenni nýrnasjúkdóma geta m.a. verið ógleði, breytingar á magni eða tíðni þvagláta og óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum (sjá kafla 4).

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

## Börn og unglingar

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

## Notkun annarra lyfja samhliða Alunbrig

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

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

- **ketókonazól, ítrakónazól, voríkonazól:** lyf til meðferðar við sveppasýkingum
- **indínavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír:** lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- **klarítrómýsín, telítrómýsín, tróleandómýsín:** lyf til meðferðar við bakteríusýkingum
- **nefazódón:** lyf til meðferðar við þunglyndi
- **jóhannesarjurt:** jurtalyf notað til meðferðar við þunglyndi
- **karbamazepín:** lyf til meðferðar við flogaveiki, vellíðunar-/þunglyndisköflum og tilteknum verkjavandamálum
- **fenóbarbital, fenýtóín:** lyf til meðferðar við flogaveiki
- **rífabútín, rífampisín:** lyf til meðferðar við berklum eða tilteknum öðrum sýkingum
- **digoxín:** lyf til meðferðar við hjartasjúkdómum
- **dabíгатran:** lyf til að hamla blóðstorknun
- **kolsísín:** lyf til meðferðar við þvagsýrugigtarköstum
- **pravastatín, rósúvastatín:** lyf til að lækka kólesteról gildi
- **metótrexat:** lyf til meðferðar við alvarlegri liðbólgu, krabbameini og húðsjúkdómnum psoriasis
- **súlfasalazín:** lyf til meðferðar við alvarlegri þarmabólgu og gigtarbólgu í liðamótum
- **efavírenz, etravírín:** lyf til meðferðar við HIV-sýkingu
- **módafíníl:** lyf til meðferðar við drómasýki
- **bósentan:** lyf til meðferðar við lungnaháþrýstingi

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

### Notkun Alunbrig með mat eða drykk

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

### Meðganga

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

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

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

### Akstur og notkun véla

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

### Alunbrig inniheldur laktósa

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

### Alunbrig inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Alunbrig

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

### Ráðlagður skammtur er

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

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

## Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Í upphafi meðferðar með Alunbrig getur læknirinn ávísað pakkningu fyrir upphafsmeðferð. Til að hjálpa þér að hefja meðferðina samanstendur hver pakkning fyrir upphafsmeðferð af ytri pakkningu með tveimur innri pakkningum sem innihalda:

- 7 Alunbrig 90 mg filmuhúðaðar töflur
- 21 Alunbrig 180 mg filmuhúðaða töflu

Réttur skammtur er prentaður á pakkningu fyrir upphafsmeðferð.

### Aðferð við notkun

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

Ekki má gleypa þurrkhylikið sem glasið inniheldur.

### Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

### Ef gleymist að taka Alunbrig

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

### Ef hætt er að nota Alunbrig

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

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

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

- **hár blóðþrýstingur**  
Láttu lækinn vita ef þú færð höfuðverk, sundl, þokusýn, brjóstverki eða mæði.
- **sjónkvillar**  
Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir sjóntruflunum, eins og að sjá ljósblossa, sjón er óskýr eða birta veldur óþægindum. Læknirinn gæti stöðvað meðferð með Alunbrig og vísað þér til augnlæknis.
- **aukin gildi kreatínínasa í blóði í rannsóknnum** – getur bent til vöðvaskemmda, meðal annars í hjartavöðva. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum í vöðvum eða vöðvaslappleika.
- **aukin gildi amýlasa eða lípasa í blóði í rannsóknnum** – getur bent til bólgu í brisi. Láttu lækinn vita ef þú ert með verki ofarlega í kviðarholi, þar með talið kviðverki sem versna við að borða og geta leitt aftur í bak, og ef vart verður við þyngdartap eða ógleði.

- **aukin gildi lifrarensíma (aspartatamínótransferasa, alanínamínótransferasa) í blóði í rannsóknnum** – getur bent til skemmda á lifrarfrumum. Láttu lækninn vita ef þú færð verki hægra megin í kviðarholi, gulan lit á húð eða augnhvítu, eða ef þvag er dökkt.
- **hækkaður blóðsykur**  
Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir miklum þorsta, hefur meiri þvaglát en venjulega, finnur fyrir miklu hungri, ógleði, slappleika, þreytu eða rugli.

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

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

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

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

**Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru:**

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

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

- sýking í lungum (lungnabólga)
- kveflík einkenni (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) í blóðprufum
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningar og eitilfrumur) í blóðprufum
- aukinn blóðstorknunartími í prófi á virkum hlutfallslegum tromboplastíntíma (aPTT)
- blóðprufur geta sýnt aukið magn í blóði af:
  - insúlíni
  - kalsíum
- blóðprufur geta sýnt minnkað magn í blóði af:
  - fosfór
  - magnesíum
  - natríum
  - kalíum
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- einkenni á borð við dofa, náladofa, stingi í húð, máttleysi eða verki í höndum eða fótum (úttaugakvilli)
- sundl
- hósti
- mæði
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkur (magaverkur)
- hægðatregða
- bólga í munni og vörum (munnbólga)
- aukið magn af ensími sem kallast alkalískur fosfatasi í blóðprufum – getur bent til truflunar á starfsemi líffæra eða skaða



- útbrot
- kláði í húð
- lið- eða vöðvaverkir (þ.m.t. vöðvakrampar)
- aukið magn af kreatíníni í blóðprufum – getur bent til skertrar nýrnastarfsemi
- þreyta
- vefjabjúgur af völdum vökvasöfnunar
- hiti

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

- lítill fjöldi blóðflagna í blóðprufum sem getur aukið líkur á blæðingum og marblettum
- svefntruflanir (svefnleysi)
- minnisskerðing
- breytingar á bragðskyni
- óeðlileg rafleiðni hjartans (lengt QT-bil á hjartalínuriti)
- hraður hjartsláttur (hraðtaktur)
- hjartsláttarónot
- munnþurrkur
- meltingartruflanir
- vindgangur
- aukið magn af laktat dehydruenasu í blóðprufum – getur bent til vefjaniðurbrots
- aukið magn af bílírúbíni í blóðprufum
- húðþurrkur
- stoðkerfisverkir fyrir brjósti
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- stirðleiki í vöðvum og liðum
- verkir og óþægindi fyrir brjósti
- verkur
- aukið magn af kólesteróli í blóðprufum
- þyngdartap

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Alunbrig

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Alunbrig inniheldur

- Virka innihaldsefnið er brigatiníb.  
Hver 30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg af brigatiníbi.  
Hver 90 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af brigatiníbi.  
Hver 180 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af brigatiníbi.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), vatnsfælin kísilkvoða, magnesíumsterat, talkúm, makrógól, pólývínýlalkóhól og titandíoxíð (sjá einnig kafla 2, „Alunbrig inniheldur laktósa“ og „Alunbrig inniheldur natríum“).

### Lýsing á útliti Alunbrig og pakkningastærðir

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

Alunbrig 30 mg:

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

Alunbrig 90 mg:

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

Alunbrig 180 mg:

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

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

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

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

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

Geymið þurrkhyllkið í glasinu.

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **Markaðsleyfishafi**

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

## **Framleiðandi**

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

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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