Dette dokumentet er den godkjente produktinformasjonen for Alunbrig. Endringer siden forrige prosedyre som påvirker produktinformasjonen (EMEA/H/C/004248/R/0049) er uthevet.

Mer informasjon finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>

**VEDLEGG 1**

# PREPARATOMTALE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg brigatinib.

*Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjert tablett inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg brigatinib.

*Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjert tablett inneholder 168 mg laktosemonohydrat.

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg brigatinib.

*Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver filmdrasjert tablett inneholder 336 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, hvit til off‑white filmdrasjert tablett med en diameter på ca. 7 mm, med "U3" preget på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, hvit til off‑white filmdrasjert tablett med lengde på ca. 15 mm, med "U7" preget på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, hvit til off‑white filmdrasjert tablett med lengde på ca. 19 mm, med "U13" preget på den ene siden og ingenting på den andre siden.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

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

Alunbrig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK‑positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

Dosering

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

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

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

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

*Dosejusteringer*

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

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for dosereduksjon av Alunbrig.

**Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for Alunbrig**

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

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

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

**Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer av Alunbrig ved bivirkninger**

| **Bivirkning** | **Alvorlighetsgrad**\* | **Dosejustering** |
| --- | --- | --- |
| Interstitiell lungesykdom (ILS) / pneumonitt | Grad 1  | * Hvis hendelsen opptrer i løpet av de første syv dagene av behandlingen, skal behandlingen med Alunbrig avbrytes inntil bedring til baseline‑nivå, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå og ikke eskaleres til 180 mg én gang daglig.
* Hvis ILS/pneumonitt opptrer etter de første syv dagene av behandlingen, skal behandlingen med Alunbrig avbrytes inntil bedring til baseline‑nivå, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå.
* Ved tilbakefall av ILS/pneumonitt skal Alunbrig seponeres permanent.
 |
| Grad 2  | * Hvis ILS/pneumonitt opptrer i løpet av de første syv dagene av behandlingen, skal behandlingen med Alunbrig avbrytes inntil bedring til baseline‑nivå, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå, som beskrevet i tabell 1, og ikke eskaleres til 180 mg én gang daglig.
* Hvis ILS/pneumonitt opptrer etter de første syv dagene av behandlingen, skal behandlingen med Alunbrig avbrytes inntil bedring til baseline‑nivå. Alunbrig skal gjenopptas ved neste lavere dosenivå, som beskrevet i tabell 1.
* Ved tilbakefall av ILS/pneumonitt, skal Alunbrig seponeres permanent.
 |
| Grad 3 eller 4  | * Alunbrig skal seponeres permanent.
 |
| Hypertensjon | Hypertensjon grad 3(SBP ≥ 160 mmHg eller DBP ≥ 100 mmHg, medisinsk intervensjon er indisert, mer enn ett antihypertensivt legemiddel, eller en mer intensiv behandling enn den som tidligere er indisert og brukt) | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg og DBP < 90 mmHg), og deretter gjenopptas med samme dose.
* Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 3, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil hypertensjonen er redusert til grad ≤ 1, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
 |
| Hypertensjon grad 4(livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert)  | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad ≤ 1 (SBP < 140 mmHg og DBP < 90 mmHg), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
* Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 4, skal Alunbrig seponeres permanent.
 |
| Bradykardi (hjerterytme under 60 slag i minuttet) | Symptomatisk bradykardi | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hvilepulsen er 60 slag i minuttet eller mer.
* Hvis et samtidig brukt legemiddel kjent for å forårsake bradykardi identifiseres og behandlingen avbrytes, eller dersom dosen av dette legemidlet justeres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved samme dose som tidligere når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepulsen er 60 slag i minuttet eller mer.
* Dersom ingen samtidige legemidler kjent for å forårsake bradykardi identifiseres, eller dersom medvirkende samtidig anvendte legemidler ikke avbrytes eller dosen av disse endres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepulsen er 60 slag i minuttet eller mer.
 |
| Bradykardi med livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert | * Hvis et medvirkende samtidig brukt legemiddel identifiseres og behandlingen avbrytes, eller dersom dosen av dette legemidlet justeres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepulsen er 60 slag i minuttet eller mer, med hyppig overvåking etter klinisk indikasjon.
* Alunbrig bør seponeres permanent hvis det ikke identifiseres noe medvirkende samtidig brukt legemiddel.
* Alunbrig bør seponeres permanent ved tilbakefall.
 |
| Økning av CPK | Økning av CPK til grad 3 eller 4 (> 5,0 x ULN) med muskelsmerter eller ‑svakhet av grad ≥ 2 | * Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene av økning av CPK er tilbake til grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose.
* Ved gjentagende økning av CPK til grad 3 eller 4, sammen med muskelsmerter eller ‑svakhet av grad ≥ 2, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene for økning av CPK er tilbake til grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
 |
| Økning av lipase eller amylase | Økning av lipase eller amylase til grad 3 (> 2,0 x ULN)  | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose.
* Ved tilbakefall av økning av lipase eller amylase til grad 3, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
 |
| Økning av lipase eller amylase til grad 4 (> 5,0 x ULN)  | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
 |
| Hepatotoksisitet | Økning til grad ≥ 3 (> 5,0 x ULN) av enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med bilirubin ≤ 2 × ULN | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til baseline eller mindre enn eller tilsvarende 3 × ULN, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
 |
| Økning til grad ≥ 2 (> 3 x ULN) av ALAT eller ASAT med samtidig økning av totalt bilirubin > 2 × ULN i fravær av kolestase eller hemolyse | * Alunbrig bør seponeres permanent.
 |
| Hyperglykemi | For grad 3 (over 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) eller over | * Hvis tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi ikke kan oppnås med optimale medisinske tiltak, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil tilstrekkelig kontroll av hyperglykemi oppnås. Når verdiene er tilbake til normalen, kan Alunbrig enten gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
 |
| Synsforstyrrelser | Grad 2 eller 3 | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad 1 eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
 |
| Grad 4 | * Alunbrig bør seponeres permanent.
 |
| Andre bivirkninger | Grad 3 | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved samme dosenivå.
* Ved tilbakefall til grad 3, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
 |
| Grad 4  | * Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til Tabell 1.
* Ved tilbakefall til grad 4, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil verdiene er tilbake til baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til Tabell 1 eller seponeres permanent.
 |
| CPK = kreatinfosfokinase; DBP = diastolisk blodtrykk; SBP = systolisk blodtrykk; ULN = øvre normalverdi |

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

*Spesielle populasjoner*

*Eldre*

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

*Nedsatt leverfunksjon*

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

*Nedsatt nyrefunksjon*

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

*Pediatrisk populasjon*

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

Administrasjonsmåte

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

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

**4.3 Kontraindikasjoner**

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

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Pulmonale bivirkninger

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

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

Noen pasienter fikk pneumonitt senere under behandlingen med Alunbrig.

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

Hypertensjon

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

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

Bradykardi

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

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

Synsforstyrrelser

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

Økning av kreatinfosfokinase (CPK)

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

Økning i pankreasenzymer

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

Hepatotoksisitet

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

Hyperglykemi

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

Legemiddelinteraksjoner

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

Samtidig bruk av Alunbrig med sterke og moderate CYP3A‑induktorer bør unngås (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av moderate CYP3A‑induktorer ikke kan unngås, kan dosen av Alunbrig trinnvis økes med 30 mg etter 7 dagers behandling med den gjeldende Alunbrig‑dosen som tolereres, opptil maksimalt det dobbelte av Alunbrig‑dosen som ble tolerert før oppstart av den moderate CYP3A‑induktoren. Etter seponering av en moderat CYP3A‑induktor, skal behandlingen med Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den moderate CYP3A‑induktoren.

Fotosensitivitet og fotokontaktallergi

Fotosensitivitet overfor sollys har oppstått hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Pasienter skal rådes til å unngå langvarig eksponering for sollys mens de tar Alunbrig, og i minst 5 dager etter at behandlingen er seponert. Pasienter skal rådes til å bruke hatt og beskyttende klær når de er utendørs, og å bruke en bredspektret ultrafiolett A‑ (UV‑A) og ultrafiolett B‑solkrem (UV‑B) og leppepomade (SPF ≥ 30) for å bidra til å beskytte mot potensiell solbrenthet. Ved alvorlige fotosensitivitetsreaksjoner (≥ grad 3) skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil bedring til baseline‑nivå. Dosen skal justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Fertilitet

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

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av brigatinib

*CYP3A‑hemmere*

*In vitro‑*studier har vist at brigatinib er et substrat for CYP3A4/5. Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser av 200 mg to ganger daglig av itrakonazol, en sterk CYP3A‑hemmer, med en enkeltdose på 90 mg brigatinib, en økning i Cmax for brigatinib på 21 %, AUC0‑INF på 101 % (fordobling) og AUC0‑120 på 82 % (< fordobling), sammenlignet med en dose på 90 mg brigatinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A‑hemmere med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, visse antiviralia (f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir), makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, telitromycin, troleandomycin), antimykotika (f.eks. ketokonazol, vorikonazol) og nefazodon bør unngås. Hvis samtidig bruk av sterke CYP3A‑hemmere ikke kan unngås, skal Alunbrig‑dosen reduseres med ca. 50 %, (f.eks. fra 180 mg til 90 mg, eller fra 90 mg til 60 mg). Etter seponering av en sterk CYP3A‑hemmer, skal Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den sterke CYP3A‑hemmeren.

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

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

*CYP2C8‑hemmere*

*In vitro*‑studier har vist at brigatinib er et substrat for CYP2C8. Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser med 600 mg to ganger daglig av gemfibrozil, en sterk CYP2C8‑hemmer, med en enkeltdose på 90 mg brigatinib, en reduksjon i Cmax for brigatinib på 41 %, AUC0‑INF på 12 % og AUC0‑120 på 15 %, sammenlignet med en dose på 90 mg brigatinib gitt alene. Effekten av gemfibrozil på farmakokinetikken til brigatinib er ikke klinisk betydningsfull, og den underliggende mekanismen bak den reduserte eksponeringen for brigatinib er ukjent. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrasjon av sterke CYP2C8‑hemmere.

*P‑gp- og BCRP‑hemmere*

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

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av brigatinib

*CYP3A‑induktorer*

Hos friske forsøkspersoner ga samtidig bruk av flere doser med 600 mg daglig av rifampicin, en sterk CYP3A‑induktor, med en enkeltdose på 180 mg brigatinib, en reduksjon i Cmax for brigatinib på 60 %, AUC0‑INF på 80 % (5‑foldig reduksjon) og AUC0‑120 på 80 % (5‑foldig reduksjon), sammenlignet med en dose på 180 mg brigatinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A‑induktorer med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, rifabutin, fenobarbital og johannesurt bør unngås.

Moderate CYP3A‑induktorer kan redusere AUC for brigatinib med ca. 50 % basert på simuleringer fra en fysiologibasert farmakokinetisk modell. Samtidig bruk av moderate CYP3A‑induktorer med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin og nafcillin, bør unngås. Dersom samtidig bruk av moderate CYP3A‑induktorer ikke kan unngås, kan dosen av Alunbrig økes i trinn på 30 mg etter 7 dagers behandling med den gjeldende Alunbrig‑dosen som tolereres, opptil maksimalt det dobbelte av Alunbrig‑dosen som ble tolerert før oppstart av den moderate CYP3A‑induktoren. Etter seponering av en moderat CYP3A‑induktor, skal Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den moderate CYP3A‑induktoren.

Legemidler som kan få sin plasmakonsentrasjon endret av brigatinib

*CYP3A‑substrater*

*In vitro*‑studier i leverceller har vist at brigatinib er en induktor for CYP3A4. Hos pasienter med kreft reduserte samtidig administrasjon av flere daglige doser av 180 mg Alunbrig med én enkel 3 mg oral dose midazolam, et sensitivt CYP3A‑substrat, midazolam Cmax med 16 %, AUC0‑INF med 26 % og AUC0‑last med 30 %, sammenlignet med en 3 mg oral dose med midazolam administrert alene. Brigatinib reduserer plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Samtidig bruk av Alunbrig med CYP3A‑substrater med en lav terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, fentanyl, kinidin, ciklosporin, sirolimus, takrolimus) bør derfor unngås da effektiviteten av disse kan reduseres.

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

*Transportørsubstrater*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Fruktbare kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

Dataene beskrevet nedenfor reflekterer administrasjon av Alunbrig ved de anbefalte doseringsregimene i tre kliniske studier: en fase 3‑studie (ALTA 1L) hos pasienter med avansert ALK‑positiv NSCLC uten tidligere behandling med en ALK‑hemmer (N = 136), en fase 2‑studie (ALTA) hos pasienter behandlet med Alunbrig med ALK‑positiv NSCLC som tidligere har progrediert under behandling med krizotinib (N = 110), og en fase 1/2‑dose‑eskalering/ekspansjonsstudie hos pasienter med avanserte maligniteter (N = 28). Median behandlingstid hos pasienter behandlet med Alunbrig ved de anbefalte doseringsregimene i disse studiene var 21,8 måneder

Bivirkninger som ble rapportert er presentert i tabell 3 og listet opp etter organklassesystem, foretrukket term og hyppighet. Frekvenskategoriene er svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) og mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter hyppighet.

**Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig (i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03) med 180 mg‑regimet (N = 274)**

| **Organklasse‑****System** | **Frekvens‑****kategori** | **Bivirkninger†** **alle grader** | **Bivirkninger****Grad 3–4** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Svært vanlige | Pneumonia,b Infeksjon i øvre luftveier  |  |
| Vanlige |  | Pneumonia |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært vanlige | AnemiRedusert lymfocyttall Økt APTTRedusert antall hvite blodcellerRedusert nøytrofiltall | Redusert lymfocyttall |
| Vanlige | Redusert blodplatetall | Økt APTTAnemi |
| Mindre vanlige |  | Redusert nøytrofiltall |
| Stoffskifte‑ og ernærings-betingede sykdommer  | Svært vanlige | HyperglykemiHyperinsulinemicHypofosfatemiHypomagnesemiHyperkalsemi HyponatremiHypokalemiNedsatt appetitt |  |
| Vanlige |  | Hypofosfatemi HyperglykemiHyponatremiHypokalemiNedsatt appetitt |
| Psykiatriske lidelser | Vanlige | Søvnløshet |  |
| Nevrologiske sykdommer  | Svært vanlige | HodepinedPerifer nevropatie Svimmelhet |  |
| Vanlige | Svekket hukommelseDysgeusi | Hodepined Perifer nevropatie |
| Mindre vanlige |  | Svimmelhet |
| Øyesykdommer | Svært vanlige | Synsforstyrrelserf |  |
| Vanlige |  | Synsforstyrrelserf |
| Hjerte-sykdommer  | Vanlige | Bradykardig Elektrokardiogram med forlenget QT TakykardihPalpitasjoner | Elektrokardiogram med forlenget QT |
| Mindre vanlige |  | Bradykardig |
| Karsykdommer | Svært vanlige | Hypertensjoni | Hypertensjoni |
| Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | HosteDyspnéj |  |
| Vanlige | Pneumonittk | PneumonittkDyspnéj |
| Gastrointesti-nale sykdommer  | Svært vanlige | Økt lipaseDiaréØkt amylase KvalmeOppkastAbdominale smerterl ForstoppelseStomatittm | Økt lipase |
| Vanlige | Tørr munnDyspepsiFlatulens | Økt amylaseKvalmeAbdominale smerterlDiaré |
| Mindre vanlige | Pankreatitt | OppkastStomatittmDyspepsiPankreatitt |
| Sykdommer i lever og galleveier  | Svært vanlige | Økt ASATØkt ALATØkt alkalisk fosfatase |  |
| Vanlige | Økt blodlaktatdehydrogenaseHyperbilirubinemi  | Økt ALATØkt ASATØkt alkalisk fosfatase |
| Mindre vanlige |  | Hyperbilirubinemi |
| Hud- og underhuds-sykdommer  | Svært vanlige | UtslettnKløeo |  |
| Vanlige | Tørr hudFotosensitivitetsreaksjonp | UtslettnFotosensitivitetsreaksjonp |
| Mindre vanlige |  | Tørr hudKløeo |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett  | Svært vanlige | Økt kreatinfosfokinaseMyalgiq Artralgi | Økt kreatinfosfokinase |
| Vanlige | Muskel- og skjelettsmerter i brystetSmerter i ekstremitetMuskel- og skjelettstivhet |  |
| Mindre vanlige |  | Smerter i ekstremitetMuskel- og skjelettsmerter i brystetMyalgiq |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Svært vanlige | Økt blodkreatinin  |  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet  | Svært vanlige | FatiguerØdemsPyreksi |  |
| Vanlige | Ikke-kardiale brystsmerterUbehag i brystetSmerter | Fatiguer |
| Mindre vanlige |  | PyreksiØdemsIkke-kardiale brystsmerter  |
| Undersøkelser  | Vanlige | Økt kolesterol i blodettVekttap |  |
| Mindre vanlige |  | Vekttap |
| † Frekvensene for bivirkningstermer forbundet med kjemiske og hematologiske laboratorieendringer ble fastsatt basert på frekvensen av unormale laboratorieendringer fra baseline.a Inkluderer atypisk pneumoni, pneumoni, aspirasjonspneumoni, cryptococcus-pneumoni, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i nedre luftveier, lungeinfeksjonb Inklusiv hendelser av grad 5c Grad ikke relevantd Inkluderer hodepine, sinushodepine, ubehag i hodet, migrene, spenningshodepinee Inkluderer parestesi, perifer sensorisk nevropati, dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, nevralgi, perifer nevropati, nevrotoksisitet, perifer motorisk nevropati, polynevropati, sviende følelse, postherpetisk nevralgif Inkluderer endret synsdybdeoppfatning, katarakt, ervervet fargeblindhet, diplopi, glaukom, økt intraokulært trykk, makulært ødem, fotofobi, fotopsi, retinaødem, tåkesyn, nedsatt synsskarphet, synsfeltdefekter, svekket syn, glasslegemeløsning, flytere fra glasslegemet, amaurosis fugaxg Inkluderer bradykardi, sinusbradykardih Inkluderer sinustakykardi, takykardi, atriell takykardi, økt hjerterytmei Inkluderer økt blodtrykk, diastolisk hypertensjon, hypertensjon, systolisk hypertensjonj Inkluderer dyspné, anstrengelsesdyspné k Inkluderer interstitiell lungesykdom, pneumonittl Inkluderer mageubehag, oppblåst mage, magesmerter, smerter i nedre del av magen, smerter i øvre del av magen, epigastrisk ubehagm Inkluderer aftøs stomatitt, stomatitt, aftøst sår, munnsår, blemmer i munnslimhinnenn Inkluderer akneiform dermatitt, erytem, eksfoliativt utslett, utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, kontaktdermatitt, generalisert erytem, follikulært utslett, urtikaria, legemiddeleksantem, toksisk hudutsletto Inkluderer kløe, allergisk kløe, generell kløe, genital kløe, vulvovaginal kløep Inkluderer fotosensitivitetsreaksjon, polymorft lysutslett, soleksemqInkluderer muskel- og skjelettsmerter, myalgi, muskelspasmer, muskelanspenthet, muskelrykninger, ubehag i muskler og skjelettr Inkluderer asteni, fatigue s Inkluderer øyelokksødem, ansiktsødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, ansiktshevelse, generalisert ødem, perifer hevelse, angioødem, hevelse i leppen, periorbital hevelse, hevelse i huden, hevelse i øyelokkt Inkluderer økt blodkolesterol, hyperkolesterolemi. |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Pulmonale bivirkninger*

I ALTA 1L opplevde 2,9 % av pasientene en eller annen grad av ILD/pneumonitt tidlig i behandlingen (i løpet av 8 dager), og grad 3‑4 av ILD/pneumonitt forekom hos 2,2 % av pasientene. Det forekom ingen fatal ILD/pneumonitt. I tillegg opplevde 3,7 % av pasientene pneumonitt senere i behandlingen.

I ALTA opplevde 6,4 % av pasientene pulmonale bivirkninger av alle grader, inkludert ILS/pneumonitt, pneumoni og dyspné, tidlig i behandlingsforløpet (innen 9 dager, median debut: 2 dager); 2,7 % av pasientene hadde pulmonale bivirkninger av grad 3–4 og 1 pasient (0,5 %) hadde fatal pneumoni. Ved pulmonale bivirkninger av grad 1–2 ble behandling med Alunbrig enten avbrutt og deretter gjenopptatt, eller dosen ble justert. Tidlige pulmonale bivirkninger forekom også i en doseeskaleringsstudie med pasienter (N = 137) (Studie 101), inkludert tre fatale tilfeller (hypoksi, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) og pneumoni).I tillegg opplevde 2,3 % av pasientene i ALTA pneumonitt senere under behandlingen, hvorav 2 pasienter hadde pneumonitt av grad 3 (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Eldre*

Tidlig pulmonal bivirkning ble rapportert hos10,1 % av pasientene ≥ 65 år sammenlignet med 3,1 % av pasientene < 65 år.

*Hypertensjon*

Hypertensjon ble rapportert hos 30 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg, hvorav 11 % hadde hypertensjon av grad 3. Dosereduksjon for hypertensjon ble foretatt hos 1,5 % i regimet med 180 mg. Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk økte over tid hos alle pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Bradykardi*

Bradykardi ble rapportert hos 8,4 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg.

Hjerterytme på under 50 slag i minuttet ble rapportert hos 8,4 % av pasientene i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2. og 4.4).

*Synsforstyrrelser*

Bivirkninger relatert til synsforstyrrelser ble rapportert hos 14 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Av disse ble det rapportert tre bivirkninger av grad 3 (1,1 %), inkludert makulært ødem og katarakt.

Dosereduksjon for synsforstyrrelser ble foretatt hos 2 pasienter (0,7 %) i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Perifer nevropati*

Bivirkninger relatert til perifer nevropati ble rapportert hos 20 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Totalt 33 % av pasientene ble friske igjen av alle bivirkninger relatert til perifer nevropati. Median varighet av bivirkninger relatert til perifer nevropati var på 6,6 måneder, med en maksimal varighet på 28,9 måneder.

*Økning av kreatinfosfokinase (CPK)*

I ALTA 1L og ALTA ble økning av CPK rapportert hos 64 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. Forekomsten av økninger av CPK av grad 3–4 var på 18 %. Median tid til startdato for økning av CPK var 28 dager.

Dosereduksjon for økning av CPK ble foretatt hos 10 % av pasientene i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Økning i pankreasenzymer*

Økning av amylase og lipase ble rapportert hos henholdsvis 47 % og 54 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. For økninger av grad 3 og 4 var forekomsten for amylase og lipase henholdsvis på 7,7 % og 15 %. Median tid til startdato for økning av amylase og lipase var henholdsvis 16 dager og 29 dager.

Dosereduksjon for økning av lipase og amylase ble foretatt hos henholdsvis 4,7 % og 2,9 % av pasienter i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Økning i leverenzymer*

Økning av ALAT og ASAT ble rapportert hos henholdsvis 49 % og 68 % av pasientene behandlet med Alunbrig i regimet med 180 mg. For økninger av grad 3 og 4 var forekomsten for ALAT og ASAT på henholdsvis 4,7 % og 3,6 %.

Dosereduksjon for økning av ALAT og ASAT ble foretatt hos henholdsvis 0,7 % og 1,1 % av pasientene i regimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Hyperglykemi*

Totalt 61 % av pasientene opplevde hyperglykemi. Hyperglykemi av grad 3 forekom hos 6,6 % av pasientene.

Ingen pasienter fikk dosereduksjon grunnet hyperglykemi.

*Fotosensitivitet og fotokontaktallergi*

En samlet analyse av sju kliniske studier med data fra 804 pasienter behandlet med Alunbrig ved forskjellige doseregimer, viste at fotosensitivitet og fotokontaktallergi ble rapportert hos 5,8 % av pasientene, og grad 3–4 forekom hos 0,7 % av pasientene. Dosereduksjon forekom hos 0,4 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med Alunbrig. Ved overdose skal pasienten overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.8) og egnede støttetiltak iverksettes.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC‑kode: L01ED04

Virkningsmekanisme

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

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

Kardiell elektrofysiologi

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

Klinisk effekt og sikkerhet

*ALTA 1L*

Sikkerheten og effekten av Alunbrig ble evaluert i en randomisert (1:1), åpen multisenterstudie (ALTA 1L) hos 275 voksne pasienter med avansert ALK‑positiv NSCLC som ikke tidligere hadde fått ALK‑rettet behandling. Valgkriteriene muliggjorde inkludering av pasienter med dokumentert ALK‑rearrangering basert på lokal utredningsprosedyre og en ECOG‑funksjonsstatus på 0‑2. Pasientene kunne ha inntil 1 tidligere regime med kjemoterapi i lokalavansert eller metastatisk setting. Nevrologisk stabile pasienter med behandlede eller ubehandlede metastaser i sentralnervesystemet (CNS), inkludert leptomeningeale metastaser, var kvalifisert. Pasienter med tidligere historikk med interstitiell lungesykdom, legemiddelrelatert pneumonitt eller strålepneumonitt, ble ekskludert.

Pasientene ble randomisert i et forhold på 1:1 for å få Alunbrig 180 mg daglig med en innledende dose på 90 mg daglig i 7 dager (N = 137) eller krizotinib 250 mg oralt to ganger daglig (N = 138). Randomiseringen ble inndelt etter hjernemetastaser (nåværende, fraværende) og tidligere kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk sykdom (ja, nei).

Pasienter i krizotinib‑armen som opplevde sykdomsprogresjon, ble tilbudt overkrysning for å motta behandling med Alunbrig. Blant alle de 121 pasientene som ble randomisert til krizotinib‑armen og seponerte studiebehandlingen innen den endelige analysen, fikk 99 pasienter (82 %) etterfølgende ALK‑tyrosinkinasehemmere (TKI‑er). Åtti pasienter (66 %) som ble randomisert til krizotinib‑armen, fikk etterfølgende Alunbrig‑behandling, inkludert 65 pasienter (54 %) som krysset over til studien.

Det viktigste utfallsmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) evaluert av en blindet uavhengig evalueringskomité (BIRC). Andre utfallsmål evaluert av BIRC omfatter bekreftet objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DOR), tid til respons, sykdomskontrollrate (DCR), intrakraniell ORR, intrakraniell PFS og intrakraniell DOR. Utprøver‑vurderte utfall inkluderer PFS og generell overlevelse.

Baseline‑demografi og sykdomskarakteristikker i ALTA 1L var median alder 59 år (intervall 27 til 89 år; 32 % 65 år og oppover), 59 % hvite og 39 % asiatiske, 55 % kvinner, 39 % ECOG PS 0 og 56 % ECOG PS 1, 58 % aldri røykt, 93 % stadium IV, 96 % adenokarsinomhistologi, 30 % CNS‑metastaser ved baseline, 14 % tidligere strålebehandling av hjernen og 27 % tidligere kjemoterapi. Ekstratorakale metastaser inkluderer hjerne (30 % av pasientene), skjelett (31 % av pasientene) og lever (20 % av pasientene). Median relativ doseintensitet var 97 % for Alunbrig og 99 % for krizotinib.

Ved den primære analysen som ble utført med en median oppfølgingsvarighet på 11 måneder i Alunbrig‑armen, oppfylte ALTA 1L‑studien det primære endepunktet ved å demonstrere en statistisk signifikant forbedring av PFS ved BIRC.

En protokollspesifisert interimanalyse med avskjæringsdatoen 28. juni 2019, ble utført ved en median oppfølgingsvarighet på 24,9 måneder i Alunbrig‑armen Median PFS ved BIRC i ITT‑populasjonen var 24 måneder i Alunbrig‑armen og 11 måneder i krizotinib‑armen (HR = 0,49 [95 % KI (0,35, 0,68], p < 0,0001).

Resultatene fra den protokollspesifiserte endelige analysen med siste pasient sist kontaktet den 29. januar 2021, utført med en median oppfølgingsvarighet på 40,4 måneder i Alunbrig‑armen, vises under.

**Tabell 4: Effektresultater i ALTA IL (ITT‑populasjon)**

| **Effektparametre**  | **Alunbrig****N = 137** | **Krizotinib****N = 138** |
| --- | --- | --- |
|  |
| **Median oppfølgingsvarighet (måneder)a**  | 40,4(område: 0,0–52,4) | 15,2(område: 0,1–51,7) |
| ***Primære effektparametre*** |  |
| **PFS (BIRC)** |
|  Antall pasienter med bivirkninger, n (%)  | 73 (53,3 %) | 93 (67,4 %) |
|  Progressiv sykdom, n (%) | 66 (48,2 %)b | 88 (63,8 %)c |
|  Død, n (%)  | 7 (5,1 %) | 5 (3,6 %) |
|  Median (i måneder) (95 % KI)  | 24,0 (18,5, 43,2) | 11,1 (9,1, 13,0) |
|  Risikoforhold (95 % KI)  | 0,48 (0,35, 0,66) |
|  Log‑rank p‑verdid  | < 0,0001 |
| ***Sekundære effektparametre*** |
| **Bekreftet objektiv responsfrekvens (BIRC)** |
|  Respondenter, n (%)  (95 % KI)  | 102 (74,5 %) (66,3, 81,5) | 86 (62,3 %)(53,7, 70,4) |
|  p‑verdid,e | 0,0330 |
|  Fullstendig respons, %  | 24,1 % | 13,0 % |
|  Delvis respons, %  | 50,4 % | 49,3 % |
| **Varighet av bekreftet respons (BIRC)** |
|  Median (måneder) (95 % KI)  | 33,2 (22,1, NE) | 13,8 (10,4, 22,1) |
| **Total overlevelsef** |
|  Antall hendelser, n (%)  | 41 (29,9 %) | 51 (37,0 %) |
|  Median (i måneder) (95 % KI)  | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) |
|  Risikoforhold (95 % KI)  | 0,81 (0,53, 1,22) |
|  Log‑rank p‑verdid  | 0,3311 |
|  Total overlevelse ved 36 måneder | 70,7 % | 67,5 % |

BIRC = blindet uavhengig evalueringskomité; NE = ikke estimerbart; KI = konfidensintervall

Resultatene i denne tabellen er basert på endelig effektsanalyse med siste pasient og siste kontakt den 29. januar 2021.

a varighet av oppfølging i hele studien.

binkluderer 3 pasienter med palliativ strålebehandling i hjernen

cinkluderer 9 pasienter med palliativ strålebehandling i hjernen

dInndelt etter forekomst av iCNS‑metastaser ved baseline og tidligere kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk sykdom for henholdsvis log‑rank‑test og Cochran Mantel‑Haenszel‑test

eFra en Cochran Mantel‑Haenszel‑test

f Pasienter i krizotinib‑armen som opplevde sykdomsprogresjon, ble tilbudt overkrysning til å motta behandling med Alunbrig.

**Figur 1: Kaplan‑Meier-plott av progresjonsfri overlevelse ved BIRC i ALTA 1L**



Resultatene i denne figuren er basert på endelig effektsanalyse med siste pasient og siste kontakt den 29. januar 2021.

BIRC‑evaluering av intrakraniell effekt i henhold til RECIST v1.1 hos pasienter med alle typer hjernemetastaser og pasienter med målbare hjernemetastaser (≥ 10 mm i lengste diameter) ved baseline er oppsummert i tabell 5.

**Tabell 5: BIRC‑evaluert intrakraniell effekt hos pasienter i ALTA 1L**

|  |  |
| --- | --- |
| **Effektparametre** | **Pasienter med målbare hjernemetastaser ved baseline** |
| **Alunbrig****N = 18** | **Krizotinib****N = 23** |
| **Bekreftet intrakraniell objektiv responsrate** |
|  Respondenter, n (%)  (95 % KI)  | 14 (77,8 %) (52,4, 93,6) | 6 (26,1 %) (10,2, 48,4) |
|  p-verdia,b  | 0,0014 |
|  Fullstendig respons, %  | 27,8 % | 0,0% |
|  Delvis respons, %  | 50,0 % | 26,1 % |
| **Varighet av bekreftet intrakraniell responsc** |
|  Median (måneder) (95 % KI)  | 27,9 (5,7, NE) | 9,2 (3,9, NE) |
|  | **Pasienter med alle typer hjernemetastaser ved baseline** |
| **AlunbrigN = 47** | **KrizotinibN = 49** |
| **Bekreftet intrakraniell objektiv responsrate** |
|  Respondenter, n (%)  (95 % KI)  | 31 (66,0 %)(50,7, 79,1) | 7 (14,3 %)(5,9, 27,2) |
|  p-verdia, b  | < 0,0001 |
|  Fullstendig respons (%) | 44,7 % | 2,0 % |
|  Delvis respons (%)  | 21,3 % | 12,2 % |
| **Varighet av bekreftet intrakraniell responsc** |
|  Median (måneder) (95 % KI)  | 27,1 (16,9, 42,8) | 9,2 (3,9, NE) |
| **Intrakraniell PFSd**  |
| Antall pasienter med bivirkninger, n (%)  | 27 (57,4 %) | 35 (71,4 %) |
|  Progressiv sykdom, n (%)  | 27 (57,4 %)e | 32 (65,3 %)f |
|  Død, n (%)  | 0 (0,0%) | 3 (6,1 %) |
| Median (i måneder) (95 % KI)  | 24,0 (12,9, 30,8) | 5,5 (3,7, 7,5) |
| Risikoforhold (95 % KI)  | 0,29 (0,17, 0,51) |
| Log-rank, p-verdia  | < 0,0001 |

% KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbart

Resultatene i denne tabellen er basert på endelig effektsanalyse med siste pasient og siste kontakt den 29. januar 2021.

aInndelt etter forekomst av tidligere kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk sykdom for henholdsvis log‑rank‑test og Cochran Mantel‑Haenszel‑test

bFra en Cochran Mantel‑Haenszel‑test

cmålt fra datoen for den første bekreftede intrakranielle responsen til datoen for intrakraniell sykdomsprogresjon (nye intrakranielle lesjoner, intrakraniell mållesjon med diametervekst ≥ 20 % fra nadir, eller utvetydig progresjon av intrakranielle ikke‑mållesjoner) eller død eller sensur

d målt fra randomiseringsdato og frem til datoen for intrakraniell sykdomsprogresjon (nye intrakranielle lesjoner, intrakraniell mållesjonsdiametervekst ≥ 20 % fra nadir, eller utvetydig progresjon av intrakranielle, ikke‑mållesjoner) eller død eller sensur.

e inkluderer 1 pasient med palliativ strålebehandling av hjernen

f inkluderer 3 pasienter med palliativ strålebehandling av hjernen

*ALTA*

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

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

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

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

Effektresultater fra ALTA‑analysene er oppsummert i tabell 6, og Kaplan Meier (KM)‑kurven for utprøver‑evaluert‑PFS er vist i figur 2.

**Tabell 6: Effektresultater i ALTA (ITT‑populasjon)**

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

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

\*90 mg én gang daglig

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

\*Konfidensintervall for utprøver‑evaluert ORR er 97,5 %, og for IRC‑evaluert ORR 95 %.

**Figur 2: Utprøver‑evaluert systemisk progresjonsfri overlevelse: ITT‑populasjon etter behandlingsarm (ALTA)**



Forkortelser: ITT = Intent‑to‑treat

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

\*90 mg én gang daglig

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

IRC‑evaluering av intrakraniell ORR og varighet av intrakraniell respons hos pasienter fra ALTA med målbare hjernemetastaser (≥ 10 mm ved lengste diameter) ved baseline er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7: Intrakraniell effekt hos pasienter med målbare hjernemetastaser ved baseline i ALTA**

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

% KI = konfidensintervall; IE = Ikke estimerbart

\*90 mg én gang daglig

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

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

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

*Studie 101*

I en separat dosestudie ble 25 pasienter med ALK‑positiv NSCLC som fikk progresjon med krizotinib gitt Alunbrig i et regime på 90 mg én gang daglig i 7 dager, og deretter180 mg én gang daglig. Av disse hadde 19 pasienter en utprøver‑evaluert bekreftet objektiv respons (76 %, 95 % KI: 55, 91) og KM‑estimert median varighet av respons blant 19 respondenter var 26,1 måneder (95 % KI: 7,9, 26,1). KM‑median PFS var 16,3 måneder (95 % KI: 9,2, IE) og 12 måneders sannsynlighet for total overlevelse var 84,0 % (95 % KI: 62,8, 93,7).

Pediatrisk populasjon

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

I Studie 101 var mediantid til maksimalkonsentrasjon (tmax) hos pasienter etter administrering av en oral enkeltdose brigatinib (30–240 mg) 1–4 timer etter dosen. Etter en enkeltdose og ved steady‑state var systemisk eksponering doseproporsjonal over doseintervallet på 60–240 mg én gang daglig. Det ble observert en beskjeden akkumulering ved repetert dosering (geometrisk gjennomsnitt for akkumuleringsratio: 1,9 til 2,4). Geometrisk gjennomsnitt for steady‑state Cmaxfor brigatinib ved doser på 90 mg og 180 mg én gang daglig var på henholdsvis 552 og 1452 ng/ml, og tilsvarende AUC0‑τ var på henholdsvis 8165 og 20276 t∙ng/ml. Brigatinib er et substrat av transportørproteinene P‑gp og BCRP.

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

Distribusjon

Brigatinib var moderat bundet (91 %) til humane plasmaproteiner og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig. Forholdet mellom blod‑ og plasmakonsentrasjon var 0,69. Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for tilsynelatende distribusjonsvolum (Vz/F) for brigatinib ved steady‑state på 307 liter, noe som indikerer moderat vevsdistribusjon.

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for oral clearance (CL/F) av brigatinib ved steady‑state på 8,9 l/t og median halveringstid for plasmaeliminasjon var 24 timer.

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

Spesielle populasjoner

*Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til brigatinib ble undersøkt hos friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon (N = 9), og pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child‑Pugh klasse A, N = 6), moderat nedsatt leverfunksjon (Child‑Pugh klasse B, N = 6) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child‑Pugh klasse C, N = 6). Farmakokinetikken til brigatinib for friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon lignet den for pasienter med lett (Child‑Pugh klasse A) eller moderat (Child‑Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Ubundet AUC0‑INF var 37 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child‑Pugh klasse C), sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til brigatinib hos pasienter med normal nyrefunksjon ligner den for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 ml/min), basert på resultater fra farmakokinetiske populasjonsanalyser. I en farmakokinetisk studie var ubundet AUC0‑INF 94 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min, N = 6), sammenlignet med friske forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min, N = 8) (se pkt. 4.2).

*Rase og kjønn*

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

*Alder, kroppsvekt og albuminkonsentrasjoner*

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

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

Karsinogenitetsstudier med brigatinib har ikke blitt utført.

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

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

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

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumstivelseglykolat (type A)

Silika, kolloidal hydrofob

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum

Makrogol

Polyvinylalkohol

Titandioksid

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

3 år

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

Startpakning Alunbrig 90 mg og 180 mg filmdrasjerte tabletter

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

* Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

1 gjennomsiktig termoformet blister i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter.

* Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

3 gjennomsiktige termoformete blistere i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

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

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1264/001 60 tabletter i boks

EU/1/18/1264/002 120 tabletter i boks

EU/1/18/1264/011 28 tabletter i eske

EU/1/18/1264/003 56 tabletter i eske

EU/1/18/1264/004 112 tabletter i eske

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1264/005 7 tabletter i boks

EU/1/18/1264/006 30 tabletter i boks

EU/1/18/1264/007 7 tabletter i eske

EU/1/18/1264/008 28 tabletter i eske

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1264/009 30 tabletter i boks

EU/1/18/1264/010 28 tabletter i eske

Alunbrig startpakning

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2018

Dato for siste fornyelse: 24. juli 2023

**10. OPPDATERINGSDATO**

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

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

# A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Takeda Austria GmbH

St. Peter‑Strasse 25

4020 Linz

Østerrike

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

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

# B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

# C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR‑er)**

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

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

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

# A. MERKING

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

120 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ytterkartong:

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/001 60 tabletter

EU/1/18/1264/002 120 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:

Alunbrig 30 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

Ytterkartong:

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 30 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

112 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/011 28 tabletter

EU/1/18/1264/003 56 tabletter

EU/1/18/1264/004 112 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 30 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S (som Takeda‑logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

7 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ytterkartong:

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/005 7 tabletter

EU/1/18/1264/006 30 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:

Alunbrig 90 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

Ytterkartong

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

7 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/007 7 tabletter

EU/1/18/1264/008 28 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 90 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S (som Takeda‑logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG FOR STARTPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver 90 mg filmdrasjert tablett inneholder 90 mg brigatinib.

Hver 180 mg filmdrasjert tablett inneholder 180 mg brigatinib

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder to esker i en ytterkartong.

7 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 90 mg

28 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 180 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 90 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder 7 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 90 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

Dag 1 til Dag 7

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 90 mg

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

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER – STARTPAKNING – 90 MG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S (som Takeda‑logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**INNERKARTONG FOR STARTPAKNING – 21 TABLETTER, 180 MG – 21‑DAGERS BEHANDLING (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg brigatinib

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Hver pakning inneholder 21 filmdrasjerte tabletter Alunbrig 180 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta kun én tablett per dag.

Dag 8 til Dag 28

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 180 mg

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

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER – STARTPAKNING – 180 MG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S (som Takeda‑logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

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

**YTTERKARTONG OG ETIKETT TIL BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ‑VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ytterkartong:

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong:

Alunbrig 180 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

Ytterkartong

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG TIL BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 180 mg brigatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (‑NUMRE)**

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alunbrig 180 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

brigatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S (som Takeda‑logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg:** **Informasjon til pasienten**

**Alunbrig 30 mg filmdrasjerte tabletter**

**Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter**

**Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter**

brigatinib

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Alunbrig er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker Alunbrig

3. Hvordan du bruker Alunbrig

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer Alunbrig

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**1. Hva Alunbrig er og hva det brukes mot**

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

**Hvordan Alunbrig fungerer**

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

**2. Hva du må vite før du bruker Alunbrig**

**Bruk ikke Alunbrig**

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

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

* **lunge‑ eller pusteproblemer**

Lungeproblemer, hvorav noen kan være alvorlige, forekommer oftere i løpet av de første 7 dagene av behandlingen. Symptomene kan ligne symptomene på lungekreft. Informer legen din om nye symptomer eller forverring av symptomer, inkludert ubehag ved pusting, kortpustethet, brystsmerter, hoste og feber.

* **høyt blodtrykk**
* **sakte hjerteslag (bradykardi)**
* **synsforstyrrelser**

Informer legen din om enhver synsforstyrrelse som oppstår under behandlingen, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene.

* **muskelproblemer**

Informer legen din om uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene.

* **problemer med bukspyttkjertelen**

Informer legen din hvis du har smerter i øvre del av magen (inkludert magesmerter som blir verre når du spiser og som kan spre seg til ryggen), vekttap eller kvalme.

* **leverproblemer**

Informer legen din hvis du har smerter på høyre side av magen, gulfarget hud eller øyne, eller mørk urin.

* **høyt blodsukker**
* **sensitivitet overfor sollys**

Begrens hvor lenge du oppholder deg i solen under behandling og i minst 5 dager etter den siste dosen. Når du er i solen, må du bruke hatt, beskyttende klær, en bredspektret ultrafiolett A‑ (UV‑A) og ultrafiolett B‑solkrem (UV‑B) og leppepomade solfaktor (SPF) 30 eller mer. Dette beskytter mot å bli solbrent.

Informer legen din hvis du har nyreproblemer, eller hvis du går til dialyse. Symptomer på nyreproblemer kan inkludere kvalme, endret urinmengde eller urineringsfrekvens og unormale blodprøver (se avsnitt 4).

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

**Barn og ungdom**

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

**Andre legemidler og Alunbrig**

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

Følgende legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Alunbrig:

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

**Inntak av Alunbrig sammen med mat og drikke**

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

**Graviditet**

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

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

**Amming**

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

**Fertilitet**

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

**Kjøring og bruk av maskiner**

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

**Alunbrig inneholder laktose**

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

**Alunbrig inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Alunbrig**

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

**Den anbefalte dosen er**

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

Du må ikke endre dosen uten å rådføre deg med legen din først. Legen din kan tilpasse dosen i henhold til dine behov, og dette kan gjøre det nødvendig å bruke en 30 mg tablett for å oppnå den nye anbefalte dosen.

**Startpakning**

I starten av behandlingen med Alunbrig, kan legen din forskrive en startpakning. For å hjelpe deg med å starte behandlingen består hver startpakning av en ytterkartong med to esker som inneholder:

* 7 Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter
* 21 Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

Dosen du skal ta, er trykket på startpakningen.

**Bruksanvisning**

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

Ikke svelg tørkemiddelet som finnes i boksen.

**Dersom du tar for mye av Alunbrig**

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

**Dersom du har glemt å ta Alunbrig**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid.

**Dersom du avbryter behandling med Alunbrig**

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

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

**4. Mulige bivirkninger**

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

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

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

* **høyt blodtrykk**

Informer legen din hvis du opplever hodepine, svimmelhet, tåkesyn, brystsmerter eller kortpustethet.

* **synsproblemer**

Informer legen din hvis du opplever synsforstyrrelser, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene. Legen din kan stanse behandlingen med Alunbrig og henvise deg til en øyelege.

* **økt nivå av kreatinfosfokinase i blodprøver** – kan tyde på muskelskader, som f.eks. i hjertet. Informer legen din hvis du opplever uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene.
* **økt nivå av amylase eller lipase i blodprøver** – kan tyde på betennelse i bukspyttkjertelen.

Informer legen din hvis du opplever smerter i øvre del av magen, inkludert magesmerter som blir verre når du spiser og kan spre seg til ryggen, vekttap eller kvalme.

* **økt nivå av leverenzymer (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) i blodprøver –** kan tyde på skader på leverceller. Informer legen din hvis du opplever smerter på høyre side av mageregionen, gulfarget hud eller øyne, eller mørk urin.
* **økt blodsukker**

Informer legen din hvis du føler deg veldig tørst, må late vannet oftere enn vanlig, føler deg veldig sulten, uvel i magen, svak eller trøtt, eller forvirret.

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

* **lungebetennelse**

Informer legen din hvis du opplever lunge‑ eller pusteproblemer eller forverring av disse, inkludert brystsmerter, hoste og feber, spesielt i løpet av den første uken du tar Alunbrig, siden dette kan være tegn på alvorlige lungeproblemer.

* **sakte hjerteslag**Informer legen din hvis du opplever smerter eller ubehag i brystet, endringer i hjerterytmen, svimmelhet, ørhet eller besvimelse.
* **sensitivitet overfor sollys**

Snakk med lege dersom du utvikler noen hudreaksjoner.

Se også pkt. 2, "Advarsler og forsiktighetsregler”.

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

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

**Andre mulige bivirkninger:**

Informer legen din hvis du opplever noen av følgende bivirkninger

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

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

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

* lavt antall blodplater i blodprøver, noe som kan øke risikoen for blødning og blåmerker
* søvnvansker (insomni)
* svekket hukommelse
* endringer i smakssansen
* unormal elektrisk aktivitet i hjertet (elektrokardiogram med forlenget QT‑intervall)
* hurtige hjerteslag (takykardi)
* hjertebank (palpitasjoner)
* tørr munn
* fordøyelsesbesvær
* luft i magen (flatulens)
* økt nivå av laktatdehydrogenase i blodprøver – kan tyde på at vev nedbrytes
* økt nivå av bilirubin i blodprøver
* tørr hud
* muskel‑ og skjelettsmerter i brystet
* smerter i armer og ben
* muskel‑ og leddstivhet
* brystsmerter og ubehag
* smerter
* økt nivå av kolesterol i blodprøver
* vekttap

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Alunbrig**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Alunbrig**

* Virkestoffet er brigatinib.

Hver 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg brigatinib.

Hver 90 mg filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg brigatinib.

Hver 180 mg filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg brigatinib.

* Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A), kolloidal hydrofob silika, magnesiumstearat, talkum, makrogol, polyvinylalkohol og titandioksid (se også avsnitt 2 «Alunbrig inneholder laktose» og «Alunbrig inneholder natrium»).

**Hvordan Alunbrig ser ut og innholdet i pakningen**

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

Alunbrig 30 mg:

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

Alunbrig 90 mg:

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

Alunbrig 180 mg:

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

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

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

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

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

La tørkemiddelet forbli i boksen.

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

* Alunbrig 90 mg filmdrasjerte tabletter

1 folieremse (blister) i plast, som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter

* Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter

3 folieremser (blistere) i plast, som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

**Tilvirker**

Takeda Austria GmbH

St. Peter‑Strasse 25

4020 Linz

Østerrike

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com | **Lietuva**Takeda, UABTel: +370 521 09 070medinfoEMEA@takeda.com |
| **България**Такеда България ЕООДТел.: +359 2 958 27 36medinfoEMEA@takeda.com  | **Luxembourg/Luxemburg**Takeda Belgium NVTél/Tel: +32 2 464 06 11medinfoEMEA@takeda.com  |
| **Česká republika**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.Tel: +420 234 722 722medinfoEMEA@takeda.com | **Magyarország**Takeda Pharma Kft.Tel.: +36 1 270 7030medinfoEMEA@takeda.com |
| **Danmark**Takeda Pharma A/STlf: +45 46 77 10 10medinfoEMEA@takeda.com | **Malta**Drugsales Ltd Tel: +356 21419070 safety@drugsalesltd.com |
| **Deutschland**Takeda GmbHTel: +49 (0)800 825 3325medinfoEMEA@takeda.com | **Nederland**Takeda Nederland B.V.Tel: +31 20 203 5492medinfoEMEA@takeda.com |
| **Eesti**Takeda Pharma ASTel: +372 6177 669medinfoEMEA@takeda.com | **Norge**Takeda ASTlf: +47 800 800 30medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ελλάδα**Τakeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Tηλ: +30 210 6387800medinfoEMEA@takeda.com | **Österreich**Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800‑20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com |
| **España**Takeda Farmacéutica España, S.A.Tel: +34 917 90 42 22medinfoEMEA@takeda.com | **Polska**Takeda Pharma Sp. z o.o.Tel.: +48223062447medinfoEMEA@takeda.com |
| **France**Takeda France SASTél: + 33 1 40 67 33 00medinfoEMEA@takeda.com | **Portugal**Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.Tel: + 351 21 120 1457medinfoEMEA@takeda.com |
| **Hrvatska**Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.Tel: +385 1 377 88 96medinfoEMEA@takeda.com | **România**Takeda Pharmaceuticals SRLTel: +40 21 335 03 91medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ireland**Takeda Products Ireland LtdTel: 1800 937 970medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenija**Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.Tel: + 386 (0) 59 082 480medinfoEMEA@takeda.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000medinfoEMEA@takeda.com | **Slovenská republika**Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.Tel: +421 (2) 20 602 600medinfoEMEA@takeda.com |
| **Italia**Takeda Italia S.p.A.Tel: +39 06 502601medinfoEMEA@takeda.com | **Suomi/Finland**Takeda OyPuh/Tel: 0800 774 051medinfoEMEA@takeda.com |
| **Κύπρος**A.POTAMITIS MEDICARE LTDΤηλ: +357 22583333a.potamitismedicare@cytanet.com.cy | **Sverige**Takeda Pharma ABTel: 020 795 079medinfoEMEA@takeda.com |
| **Latvija**Takeda Latvia SIATel: +371 67840082medinfoEMEA@takeda.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Takeda UK LtdTel: +44 (0) 3333 000 181medinfoEMEA@takeda.com |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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