

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 $\geq$ 160 mmHg eller DBP $\geq$ 100 mmHg, medisinsk intervensjon er indisert, mer enn ett antihypertensivt legemiddel, eller en mer intensiv behandling enn den som tidligere er indisert og brukt)	- Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad $\leq$ 1 (SBP $<$ 140 mmHg og DBP $<$ 90 mmHg), og deretter gjenopptas med samme dose. - Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 3, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil hypertensjonen er redusert til grad $\leq$ 1, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent.
	Hypertensjon grad 4 (livstruende konsekvenser, akutt intervensjon er indisert)	- Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil hypertensjonen er gått tilbake til grad $\leq$ 1 (SBP $<$ 140 mmHg og DBP $<$ 90 mmHg), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1 eller seponeres permanent. - Ved tilbakefall av hypertensjon av grad 4, skal Alunbrig seponeres permanent.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Bradykardi (hjerterytme under 60 slag i minuttet)	Symptomatisk bradykardi	- Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil bradykardien er asymptomatisk igjen eller til hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer. - Hvis et samtidig brukt legemiddel kjent for å forårsake bradykardi identifiseres og behandlingen avbrytes, eller dersom dosen av dette legemidlet justeres, skal behandling med Alunbrig starte opp igjen ved samme dose som tidligere når bradykardien er asymptomatisk igjen eller hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer. - Dersom ingen samtidige legemidler kjent for å forårsake bradykardi identifiseres, eller dersom 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 hvilepuls 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 hvilepuls er 60 slag i minuttet eller mer, med hyppig overvåking etter klinisk indikasjon. - Alunbrig bør seponeres permanent hvis det ikke identifiseres noe medvirkende samtidig brukt legemiddel. - Alunbrig bør seponeres permanent ved tilbakefall.
Økning av CPK	Økning av CPK til grad 3 eller 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) med muskelsmerter eller -svakhet av grad ≥ 2	- Alunbrig skal tilbakeholdes inntil verdiene av økning av CPK er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose. - Ved gjentakende økning av CPK til grad 3 eller 4, sammen med muskelsmerter eller -svakhet av grad ≥ 2, skal Alunbrig tilbakeholdes inntil verdiene for økning av CPK er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
Økning av lipase eller amylase	Økning av lipase eller amylase til grad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	- Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose. - Ved tilbakefall av økning av lipase eller amylase til grad 3, skal behandling med Alunbrig avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller baseline, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Økning av lipase eller amylase til grad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$), og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
Hepatotoksisitet	Økning til grad ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) av enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	Behandling med Alunbrig skal avbrytes inntil verdiene er tilbake til baseline eller mindre enn eller tilsvarende $3 \times \text{ULN}$, og deretter gjenopptas ved neste lavere dosenivå i henhold til tabell 1.
	Økning til grad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) av ALAT eller ASAT med samtidig økning av totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ 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.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad*	Dosejustering
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 ($\geq$ 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 pankreasenzymmer

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

Hepatotoksitet

Økning i leverenzymmer (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) og bilirubin har forekommet hos pasienter behandlet med Alunbrig (se pkt. 4.8). Leverfunksjon, inkludert ASAT, ALAT og totalt bilirubin skal evalueres før oppstart av behandling med Alunbrig, og deretter annenhver uke de tre første månedene av behandlingen. Deretter bør nivåene måles regelmessig. Basert på alvorlighetsgraden av laboratorieavvik, skal behandlingen 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 $\geq$ 30) for å bidra til å beskytte mot potensiell solbrenthet. Ved alvorlige

fotosensitivitetsreaksjoner ($\geq$ 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 itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, med en enkeltdose på 90 mg brigatinib, en økning i C_{max} for brigatinib på 21 %, AUC_{0-INF} på 101 % (fordobling) og AUC_{0-120} på 82 % (< fordobling), sammenlignet med en dose på 90 mg brigatinib gitt alene. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, visse antiviralia (f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir), makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, telitromycin, troleandomycin), antimykotika (f.eks. ketokonazol, vorikonazol) og nefazodon bør unngås. Hvis samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere ikke kan unngås, skal Alunbrig-dosen reduseres med ca. 50 %, (f.eks. fra 180 mg til 90 mg, eller fra 90 mg til 60 mg). Etter seponering av en sterk CYP3A-hemmer, skal Alunbrig gjenopptas ved dosen som ble tolerert før oppstart av behandling med den sterke CYP3A-hemmeren.

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

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

CYP2C8-hemmere

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

P-gp- og BCRP-hemmere

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

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av brigatinib

CYP3A-induktorer

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

Moderate CYP3A-induktorer kan redusere AUC for brigatinib med ca. 50 % basert på simuleringer fra en fysiologibasert farmakokinetisk modell. Samtidig bruk av moderate CYP3A-induktorer med Alunbrig, inkludert, men ikke begrenset til, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin og nafcillin, bør unngås. 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 $C_{\max}$ med 16 %, AUC_{0-120} med 26 % og AUC_{0-120} 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 toksineksstransportprotein 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 Alunbrig hos gravide kvinner. Alunbrig skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til moren gjør behandling nødvendig. Dersom Alunbrig brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar legemidlet, skal pasienten gjøres kjent med den potensielle faren for fosteret.

Amming

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

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data vedrørende Alunbrigs effekt på fertilitet hos mennesker. Basert på gjentatte studier av dosetoksitet hos 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 ($\geq 25\%$) 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 lymfocytall, hoste, økt alkalisk fosfatase, utslett, økt APTT, myalgi, hodepine, hypertensjon, redusert antall hvite blodceller, dyspné og oppkast. De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime, med unntak av hendelser relatert til neoplasmeoppgresjon, 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 organklasser, foretrukket term og hyppighet. Frekvenskategoriene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter hyppighet.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig (i 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	Pneumoni ^{a,b} Infeksjon i øvre luftveier	
	Vanlige		Pneumoni ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi Redusert lymfocytaltall Økt APTT Redusert antall hvite blodceller Redusert nøytrofiltall	Redusert lymfocytaltall
	Vanlige	Redusert blodplatetall	Økt APTT Anemi
	Mindre vanlige		Redusert nøytrofiltall
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Svært vanlige	Hyperglykemi Hyperinsulinemi ^c Hypofosfatemi Hypomagnesemi Hyperkalsemi Hyponatremi Hypokalemi Nedsatt appetitt	
	Vanlige		Hypofosfatemi Hyperglykemi Hyponatremi Hypokalemi Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ^d Perifer nevropati ^e Svimmelhet	
	Vanlige	Svekket hukommelse Dysgeusi	Hodepine ^d Perifer nevropati ^e
	Mindre vanlige		Svimmelhet
Øyesykdommer	Svært vanlige	Synsforstyrrelser ^f	
	Vanlige		Synsforstyrrelser ^f

Organklasse-System	Frekvens-kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3–4
Hjerte-sykdommer	Vanlige	Bradykardi ^g Elektrokardiogram med forlenget QT Takykardi ^h Palpitasjoner	Elektrokardiogram med forlenget QT
	Mindre vanlige		Bradykardi ^g
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon ⁱ	Hypertensjon ⁱ
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste Dyspné ^j	
	Vanlige	Pneumonitt ^k	Pneumonitt ^k Dyspné ^j
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Økt lipase Diaré Økt amylase Kvalme Oppkast Abdominale smerter ^l Forstoppelse Stomatitt ^m	Økt lipase
	Vanlige	Tørr munn DyspepsiFlatulens	Økt amylase Kvalme Abdominale smerter ^l Diaré
	Mindre vanlige	Pankreatitt	Oppkast Stomatitt ^m Dyspepsi Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt ASAT Økt ALAT Økt alkalisk fosfatase	
	Vanlige	Økt blodlaktatdehydrogenase Hyperbilirubinemi	Økt ALAT Økt ASAT Økt alkalisk fosfatase
	Mindre vanlige		Hyperbilirubinemi
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige	Utslett ⁿ Kløe ^o	
	Vanlige	Tørr hud Fotosensitivitetsreaksjon ^p	Utslett ⁿ Fotosensitivitetsreaksjon ^p
	Mindre vanlige		Tørr hud Kløe ^o
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Økt kreatinfosfokinase Myalgi ^q Artralgi	Økt kreatinfosfokinase
	Vanlige	Muskel- og skjelettsmerter i brystet Smerter i ekstremitet Muskel- og skjelettstivhet	

Organklasse-System	Frekvens-kategori	Bivirkninger [†] alle grader	Bivirkninger Grad 3–4
	Mindre vanlige		Smerter i ekstremitet Muskel- og skjelettsmerter i brystet Myalgi ^q
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Økt blodkreatinin	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige	Fatigue ^r Ødem ^s Pyreksi	
	Vanlige	Ikke-kardiale brystmerter Ubehag i brystet Smerter	Fatigue ^r
	Mindre vanlige		Pyreksi Ødem ^s Ikke-kardiale brystmerter
Undersøkelser	Vanlige	Økt kolesterol i blodet ^t Vekttap	
	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, lungeinfeksjon

^b Inklusiv hendelser av grad 5

^c Grad ikke relevant

^d Inkluderer hodepine, sinushodepine, ubehag i hodet, migrene, spenningshodepine

^e Inkluderer parestesi, perifer sensorisk nevropati, dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, nevralgi, perifer nevropati, nevrotoksisitet, perifer motorisk nevropati, polyneuropati, sviende følelse, postherpetisk nevralgi

^f 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 fugax

^g Inkluderer bradykardi, sinusbradykardi

^h Inkluderer sinustakykardi, takykardi, atriell takykardi, økt hjerterytme

ⁱ Inkluderer økt blodtrykk, diastolisk hypertensjon, hypertensjon, systolisk hypertensjon

^j Inkluderer dyspné, anstrengelsesdyspné

^k Inkluderer interstitiell lungesykdom, pneumonitt

^l Inkluderer mageubehag, oppblåst mage, magesmerter, smerter i nedre del av magen, smerter i øvre del av magen, epigastrisk ubehag

^m Inkluderer aftøs stomatitt, stomatitt, aftøst sår, munnsår, blemmer i munnslimhinnen

ⁿ 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 hudutslett

^o Inkluderer kløe, allergisk kløe, generell kløe, genital kløe, vulvovaginal kløe

^p Inkluderer fotosensitivitetsreaksjon, polymorft lysutslett, soleksem

^q Inkluderer muskel- og skjelettsmerter, myalgi, muskelspasmer, muskelanspenhet, muskelrykninger, ubehag i muskler og skjelett

^r 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 øyelokk

^t 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 hos 10,1 % 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](#).

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 hemmer 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 sykdomskaraktistikker 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: Effekresultater 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)
<i>Primære effektparametre</i>		
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-verdi ^d	< 0,0001	
<i>Sekundære effektparametre</i>		
Bekreftet objektiv responsfrekvens (BIRC)		
Respondenter, n (%) (95 % KI)	102 (74,5 %) (66,3, 81,5)	86 (62,3 %) (53,7, 70,4)
p-verdi ^{d,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 overlevelse^f		
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-verdi ^d	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.

^b inkluderer 3 pasienter med palliativ strålebehandling i hjernen

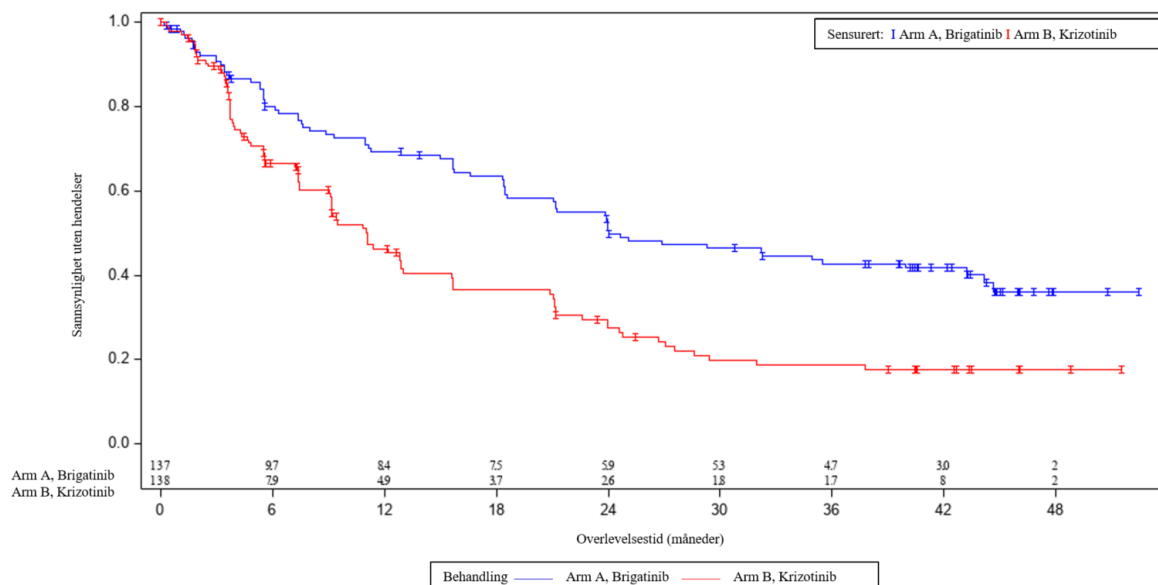
^c inkluderer 9 pasienter med palliativ strålebehandling i hjernen

^d Inndelt 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

^e Fra 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-verdi ^{a,b}	0,0014	
Fullstendig respons, %	27,8 %	0,0%
Delvis respons, %	50,0 %	26,1 %
Varighet av bekreftet intrakraniell respons^c		
Median (måneder) (95 % KI)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
	Pasienter med alle typer hjernemetastaser ved baseline	
	Alunbrig N = 47	Krizotinib N = 49
Bekreftet intrakraniell objektiv responsrate		
Respondenter, n (%) (95 % KI)	31 (66,0 %) (50,7, 79,1)	7 (14,3 %) (5,9, 27,2)
p-verdi ^{a, b}	< 0,0001	
Fullstendig respons (%)	44,7 %	2,0 %
Delvis respons (%)	21,3 %	12,2 %
Varighet av bekreftet intrakraniell respons^c		
Median (måneder) (95 % KI)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)
Intrakraniell PFS^d		
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-verdi ^a	< 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 sykdomskaraktistikker 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

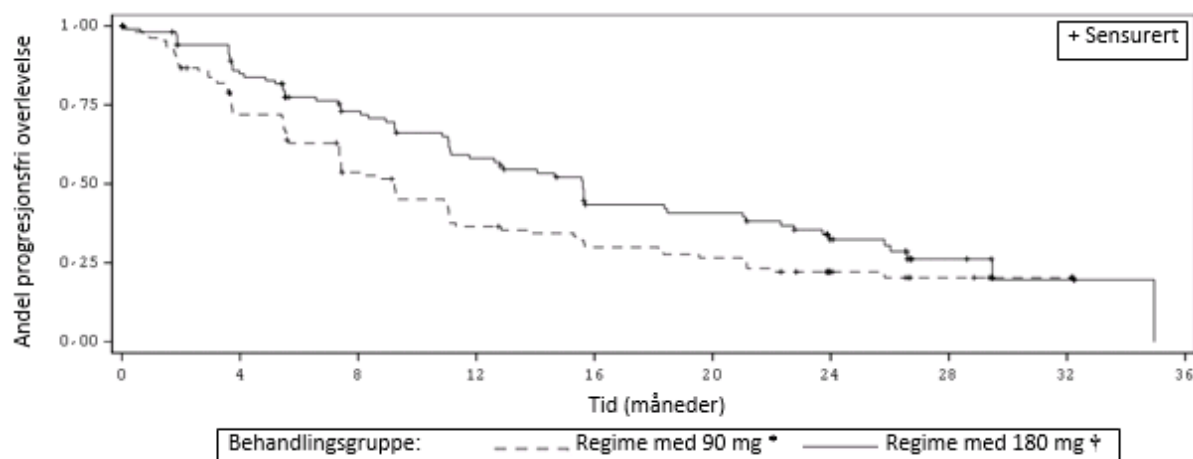
KI = konfidensintervall; IE = Ikke estimerbart; NA = Ikke relevant

*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 deretter 180 mg én gang daglig. Av disse hadde 19 pasienter en utprøver-evaluert bekreftet objektiv respons (76 %, 95 % KI: 55, 91) og KM-estimert median varighet av respons blant 19 respondenter var 26,1 måneder (95 % KI: 7,9, 26,1).

KM-median PFS var 16,3 måneder (95 % KI: 9,2, IE) og 12 måneders sannsynlighet for total overlevelse var 84,0 % (95 % KI: 62,8, 93,7).

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

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

Distribusjon

Brigatinib var moderat bundet (91 %) til humane plasmaproteiner og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig. Forholdet mellom blod- og plasmakonsentrasjon var 0,69. Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/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 [^{14}C] brigatinib til friske forsøkspersoner, var N-demetylering og cystein-konjugering de to viktigste metabolismeveiene for clearance. I urin og feces kombinert ble 48 %, 27 % og 9,1 % av den radioaktive dosen utskilt som henholdsvis uendret brigatinib, N-desmetyl-brigatinib (AP26123) og brigatinib-cystein-konjugat. Uendret brigatinib var den viktigste radioaktive komponenten i sirkulasjonen (92 %), sammen med AP26123 (3,5 %), hovedmetabolitten som også ble observert *in vitro*. Hos pasienter var plasma-AUC for AP26123 < 10 % av brigatinib-eksponeringen, ved steady state. I *in vitro* kinase- og celleanalyser ble ALK hemmet av metabolitten AP26123 med en styrke som var ca. tre ganger lavere enn for brigatinib.

Eliminasjon

Hos pasienter som fikk 180 mg brigatinib én gang daglig var geometrisk gjennomsnitt for oral clearance (CL/F) av brigatinib ved steady-state på 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 [^{14}C] brigatinib, ble 65 % av den administrerte dosen gjenfunnet i

feces og 25 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urin. Uendret brigatinib representerte 41 % og 86 % av den totale radioaktiviteten i henholdsvis feces og urin, der den resterende prosentandelen var metabolitter.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Rase og kjønn

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

Alder, kroppsvekt og albuminkonsentrasjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologiske sikkerhetsstudier med brigatinib identifiserte et potensiale for pulmonale effekter (endret respirasjonsrate; 1–2 ganger human C_{max}), kardiovaskulære effekter (endret hjerterytme og blodtrykk; ved 0,5 ganger human C_{max}), og renale effekter (nedsatt nyrefunksjon; ved 1-2,5 ganger human C_{max}), men antydte 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 $\geq 0,2$ 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 $\geq 0,2$ 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 varmemeforseglet 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 varmemeforseglet 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 varmemeforseglet papirlaminert folielukning i en eske, som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter.
- Alunbrig 180 mg filmdrasjerte tabletter
3 gjennomsiktige termoformete blistere i polyklortrifluoroetylen (PCTFE) med varmemeforseglet 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 Vallensbæk 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:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

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 legemiddelovervåking 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 milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

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

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

- **Pasientkort**

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

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

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 UMLEVERING**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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk 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 UMLEVERING

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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk 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 UMLEVERING

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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk 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 UMLEVERING

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 SPEIELLE 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 KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**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 UMLEVERING**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 UMLEVERING**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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

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 lungkreft. Det gis til pasienter med lungkreft 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 lungkreft. Informer legen din om nye symptomer eller forverring av symptomer, inkludert ubehag ved pusting, kortpustethet, brystmerter, hoste og feber.

- **høyt blodtrykk**
- **sakte hjerteslag (bradykardi)**
- **synsforstyrrelser**
Informér legen din om enhver synsforstyrrelse som oppstår under behandlingen, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene.
- **muskelp problemer**
Informér legen din om uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene.
- **problemer med bukspyttkjertelen**
Informér 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**
Informér 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.

Informér 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
- **naftacillin:** legemiddel for behandling av bakterieinfeksjoner
- **alfentanil, fentanyl:** legemidler for behandling av smerter
- **kinidin:** legemiddel for behandling av uregelmessig hjerterytme
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus:** legemidler som hemmer immunsystemet

Inntak av Alunbrig sammen med mat og drikke

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

Graviditet

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

Fruktbare kvinner som behandles med Alunbrig 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

Informér 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.

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

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

- **høyt blodtrykk**
Informér legen din hvis du opplever hodepine, svimmelhet, tåkesyn, bryst smerter eller kortpustethet.
- **synsproblemer**
Informér legen din hvis du opplever synsforstyrrelser, som f.eks. hvis du ser lysglimt, har tåkesyn eller lys gjør at du får vondt i øynene. Legen din kan stanse behandlingen med Alunbrig og henvise deg til en øyelege.
- **økt nivå av kreatinfosfokinase i blodprøver** – kan tyde på muskelskader, som f.eks. i hjertet. Informér legen din hvis du opplever uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene.
- **økt nivå av amylase eller lipase i blodprøver** – kan tyde på betennelse i bukspyttkjertelen.

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

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

- **lungebetennelse**
Informér legen din hvis du opplever lunge- eller pusteproblemer eller forverring av disse, inkludert brystmerter, hoste og feber, spesielt i løpet av den første uken du tar Alunbrig, siden dette kan være tegn på alvorlige lungeproblemer.
- **sakte hjerteslag**
Informér 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:

Informér 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 (inkludert 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
- brystmerter 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](#). 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 NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@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>.