

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter
Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertukken tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertukken tablet indeholder 168 mg lactosemonohydrat.

Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertukken tablet indeholder 336 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukken tablet (tablet).

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter

Rund, hvid til offwhite filmovertukken tablet med en diameter på ca. 7 mm, med "U3" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter

Oval, hvid til offwhite filmovertukken tablet med en længde på ca. 15 mm, med "U7" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter

Oval, hvid til offwhite filmovertukken tablet med en længde på ca. 19 mm, med "U13" præget på den ene side og intet på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alunbrig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden anaplastisk lymfom-kinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som ikke tidligere har fået behandling med en ALK-hæmmer.

Alunbrig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden ALK-positiv, NSCLC, som tidligere har fået behandling med crizotinib.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Alunbrig skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i brug af lægemidler til behandling af cancer.

Status for ALK-positiv NSCLC skal være kendt, inden indledning af behandling med Alunbrig. Der kræves en valideret ALK-analysemetode som grundlag for udvælgelse af ALK-positive NSCLC-patienter (se pkt. 5.1). Vurderingen af ALK-positiv NSCLC skal udføres af laboratorier med dokumenterede kompetencer i brugen af den specifikke teknologi, der bliver anvendt.

Dosering

Den anbefalede startdosis af Alunbrig er 90 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 180 mg en gang daglig.

Hvis behandling med Alunbrig afbrydes i 14 dage eller længere tid, af andre årsager end bivirkninger, genoptages behandlingen med 90 mg en gang daglig i 7 dage, inden den øges til den tidligere tolererede dosis.

Hvis en dosis springes over, eller hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis, må der ikke administreres en ny dosis. Den næste dosis skal tages på det næste planlagte tidspunkt.

Behandling bør videreføres, så længe der er kliniske fordele.

Dosisjustering

Det kan være nødvendigt at afbryde og/eller reducere dosis på baggrund af sikkerhed og tolerabilitet hos den enkelte patient.

Dosisreduktioner for Alunbrig er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede reduktionstrin for dosering af Alunbrig

Anbefalet dosis	Dosisreduktionstrin		
	Første trin	Andet trin	Tredje trin
90 mg en gang daglig (de første 7 dage)	reducer til 60 mg en gang daglig	seponer behandlingen	ikke relevant
180 mg en gang daglig	reducer til 120 mg en gang daglig	reducer til 90 mg en gang daglig	reducer til 60 mg en gang daglig

Behandlingen med Alunbrig skal seponeres, hvis en patient ikke tolererer en dosis på 60 mg en gang daglig.

Anbefalet dosisreduktion for Alunbrig ved forekomst af bivirkninger er anført i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalet dosisændringer for Alunbrig ved forekomst af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> Hvis hændelsen forekommer inden for de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med samme dosis uden at eskalere til 180 mg daglig. Hvis ILD/pneumonitis forekommer efter de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med samme dosis. Hvis ILD/pneumonitis opstår igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Hvis ILD/pneumonitis forekommer inden for de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået, og derefter genoptages med det nærmeste lavere dosistrin, som beskrevet i tabel 1 uden at eskalere til 180 mg daglig. Hvis ILD/pneumonitis forekommer efter de første 7 dages behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau er opnået. Behandling med Alunbrig skal genoptages med det nærmeste lavere dosistrin, som beskrevet i tabel 1. Hvis ILD/pneumonitis forekommer igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
	Grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig seponeres.
Hypertension	Grad 3-hypertension (SYS \geq 160 mmHg eller DIA \geq 100 mmHg, medicinsk behandling indiceret, mere end ét antihypertensivum eller mere intensiv behandling end tidligere indiceret anvendt)	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil bedring af hypertension til Grad \leq 1 (SYS $<$ 140 mmHg og DIA $<$ 90 mmHg) og derefter genoptages behandling med samme dosis. Hvis Grad 3-hypertension forekommer igen, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil bedring af hypertension til Grad \leq 1 og derefter enten genoptages behandling med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller behandlingen seponeres.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
	Grad 4-hypertension (livstruende konsekvenser, akut behandling indiceret)	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes, indtil bedring af hypertension til Grad ≤ 1 (SYS < 140 mmHg og DIA < 90 mmHg) og derefter enten genoptages med nærmeste lavere dosisniveau iht. tabel 1 eller behandlingen seponeres. Hvis Grad 4 hypertension forekommer igen, skal behandling med Alunbrig seponeres.
Bradykardi (hjerterefrekvens under 60 bpm)	Symptomatisk bradykardi	<ul style="list-style-type: none"> Afbryd behandling med Alunbrig indtil opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hvilepuls på 60 bpm eller derover. Hvis et samtidigt anvendt lægemiddel, der vides at forårsage bradykardi, er identificeret og seponeret. Eller hvis dosis af dette lægemiddel er justeret, skal behandling med Alunbrig genoptages med samme dosis efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller en hvilepuls på 60 bpm eller derover. Hvis der ikke er identificeret et samtidigt anvendt lægemiddel, der vides at forårsage bradykardi, eller hvis bidragende samtidigt anvendte lægemidler ikke seponeres, eller dosis af disse ikke justeres, skal behandling med Alunbrig genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller til en hvilepuls på 60 bpm eller derover.
	Bradykardi med livstruende konsekvenser, akut behandling indiceret	<ul style="list-style-type: none"> Hvis et bidragende samtidigt anvendt lægemiddel identificeres og seponeres, eller hvis dosis af dette lægemiddel justeres, skal behandling med Alunbrig genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 efter opnået bedring til asymptomatisk bradykardi eller en hvilepuls på 60 bpm eller derover. Hyppig overvågning som klinisk indiceret. Behandling med Alunbrig skal seponeres, hvis der ikke er identificeret andre bidragende samtidigt anvendte lægemidler. Behandling med Alunbrig skal seponeres i tilfælde af recidiv.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Forhøjet CK	Grad 3 eller 4-forhøjet CK ($> 5,0 \times \text{ULN}$) med Grad ≥ 2 -muskelsmerter eller -svækkelse	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$)-forhøjelse af CPK eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosis. • I tilfælde af recidiv af grad 3 eller 4-forhøjet CK med Grad ≥ 2-muskelsmerter eller -svækkelse skal behandling med Alunbrig afbrydes indtil bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$)-forhøjelse af CPK eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med nærmeste lavere dosisniveau iht. tabel 1.
Forhøjet lipase eller amylase	Grad 3-forhøjet lipase eller amylase ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosis. • I tilfælde af recidiv af Grad 3-forhøjet lipase eller amylase skal behandling med Alunbrig afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) eller til <i>baseline</i> og derefter genoptages med nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
	Grad 4-forhøjet lipase eller amylase ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) og derefter skal den genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
Hepatotoksicitet	Grad ≥ 3 -forhøjet ($> 5,0 \times \text{ULN}$) enten alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) med bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> eller mindre end eller lig $3 \times \text{ULN}$ og derefter genoptages dosering med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
	Grad ≥ 2 -forhøjet ($> 3 \times \text{ULN}$) ALAT eller ASAT med samtidig forhøjet total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ ved fravær af cholestase eller hæmolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med Alunbrig skal seponeres.
Hyperglykæmi	Ved Grad 3 (over 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) eller højere	<ul style="list-style-type: none"> • Ved utilstrækkelig glykæmisk kontrol med optimal medicinsk behandling, skal behandling med Alunbrig afbrydes, indtil der er opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Efter bedring kan behandling med Alunbrig enten genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
Synsforstyrrelser	Grad 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til Grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig skal seponeres.
Andre bivirkninger	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages med samme dosisniveau. Hvis Grad 3 genopstår, skal behandling med Alunbrig indstilles indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter kan den enten genoptages med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Behandling med Alunbrig skal afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1. Hvis der opstår en Grad 4-hændelse igen, skal behandling med Alunbrig enten afbrydes indtil opnået bedring til <i>baseline</i> og derefter genoptages den med det nærmeste lavere dosistrin iht. tabel 1 eller seponeres.
bpm = slag pr. minut, CK = kreatinkinase, DIA = diastolisk blodtryk, SYS = systolisk blodtryk, ULN = øvre grænse for normal		

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

Særlige populationer

Ældre

De begrænsede data vedrørende sikkerhed og virkning af Alunbrig hos patienter i alderen 65 år og ældre tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 4.8). Der foreligger ingen data om patienter over 85 år.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Alunbrig for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B). Der anbefales en reduceret startdosis på 60 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 120 mg en gang daglig for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering af Alunbrig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 ml/min.). Der anbefales en reduceret startdosis på 60 mg en gang daglig i de første 7 dage og derefter 90 mg en gang daglig for patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min.) (se pkt. 5.2).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje, især i den første uge, for nye eller forværrede åndedrætssymptomer (for eksempel dyspnø, hoste osv.), da de kan være tegn på ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Alunbrigs sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Alunbrig er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele sammen med et glas vand. Alunbrig kan tages sammen med eller uden mad.

Grapefrugt eller grapefrugtjuice kan øge plasmakoncentrationerne af brigatinib og skal undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pulmonale bivirkninger

Der kan forekomme svære, livstruende og letale pulmonale bivirkninger hos patienter i behandling med Alunbrig, herunder symptomer overensstemmende med ILD/pneumonitis (se pkt. 4.8).

De fleste pulmonale bivirkninger blev observeret inden for de første 7 dages behandling. Pulmonale bivirkninger af Grad 1-2 forsvandt med afbrydelse af behandling eller en dosisjustering. Høj alder og kortere intervaller (under 7 dage) mellem den sidst indtagede dosis crizotinib og første indtagede dosis Alunbrig blev uafhængigt af hinanden forbundet med en øget forekomst af disse pulmonale bivirkninger. Disse faktorer skal tages med i betragtning ved indledning af behandling med Alunbrig. Patienter med tidligere ILD eller lægemiddelinduceret pneumonitis i anamnesen blev udelukket fra de pivotale kliniske forsøg.

Nogle patienter fik pneumonitis senere i behandlingsforløb med Alunbrig.

Især i den første behandlingsuge, skal patienter overvåges nøje for nye eller forværrede åndedrætssymptomer (for eksempel dyspnø, hoste osv.). Tegn på pneumonitis skal straks udredes hos enhver patient med symptomer på forværret åndedræt. Ved mistanke om pneumonitis skal behandling med Alunbrig tilbageholdes og patienten skal evalueres for andre årsager til symptomer (for eksempel lungeemboli, tumorprogression og infektiøs pneumoni). Dosis skal tilsvarende tilpasses (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der er set hypertension hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8).

Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Hypertension skal behandles i henhold til rekommandationer og retningslinjer for kontrol af blodtryk. Hjerterefrekvensen skal overvåges hyppigere hos patienter, der samtidigt behandles med lægemidler, som vides at forårsage bradykardi, hvis brugen af disse lægemidler ikke kan undgås. Ved svær hypertension (\geq Grad 3) skal behandling med Alunbrig indstilles indtil opnået bedring til Grad 1 eller til *baseline*. Dosis skal tilpasses tilsvarende (se pkt. 4.2).

Bradykardi

Der er set forekomst af bradykardi hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved administration af Alunbrig i kombination med andre stoffer, der vides at forårsage bradykardi. Hjerterefrekvens og blodtryk skal overvåges og måles regelmæssigt.

Hvis der opstår symptomatisk bradykardi, skal behandling med Alunbrig afbrydes, og samtidig brug af lægemidler, der vides at forårsage bradykardi, skal reevalueres. Efter bedring skal dosis ændres

tilsvarende (se pkt. 4.2). I tilfælde af livstruende bradykardi, hvor der ikke identificeres andre bidragende samtidigt indtagede lægemidler, skal behandling med Alunbrig seponeres (se pkt. 4.2).

Synsforstyrrelser

Der er set synsforstyrrelser som bivirkning hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Patienter skal instrueres i at indberette alle synsrelaterede symptomer. Ved nye eller forværrede svære synsrelaterede symptomer skal det overvejes at foretage en oftalmologisk evaluering og reduktion af dosis skal overvejes (se pkt. 4.2).

Forhøjet kreatinkinase (CK)

Der er forekommet forhøjede CK-værdier hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Patienter skal instrueres i at indberette alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse. CK-værdier skal vurderes regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Med baggrund i sværhedsgraden af en forhøjet CK-værdi, og såfremt det er forbundet med muskelsmerter eller-svækkelse, skal behandling med Alunbrig tilbageholdes og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Forhøjede pancreasenzym

Der er forekommet forhøjede amylase- og lipaseværdier hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Niveauerne af lipase og amylase skal overvåges regelmæssigt under behandling med Alunbrig. Alt efter sværhedsgraden af afvigende laboratorieværdier skal behandling med Alunbrig afbrydes og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Der er forekommet forhøjede leverenzymer (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) og bilirubin hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Leverfunktion, herunder ASAT, ALAT og total bilirubin, skal vurderes inden indledning af behandling med Alunbrig og derefter hver 2. uge under de første 3 måneders behandling. Derefter skal testning gennemføres regelmæssigt. Alt efter sværhedsgraden af afvigende resultater af laboratorieprøver skal behandlingen indstilles og dosis justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Forhøjet serumglukoseværdier er set hos patienter i behandling med Alunbrig. Inden indledning af behandling med Alunbrig skal serumglukose under faste evalueres og derefter overvåges regelmæssigt. Antihyperglykæmisk behandling skal opstartes eller optimeres efter behov. I tilfælde af utilstrækkelig glykæmisk kontrol med optimal medicinsk behandling, skal behandling med Alunbrig indstilles indtil der er opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol. Efter bedring kan det overvejes at reducere dosis som beskrevet i tabel 1 eller at seponere behandling med Alunbrig permanent.

Lægemiddelinteraktioner

Samtidig brug af Alunbrig og kraftige CYP3A-hæmmere skal undgås. Hvis samtidig brug af kraftige CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal dosis af Alunbrig reduceres fra 180 mg til 90 mg eller fra 90 mg til 60 mg. Efter seponering af en kraftig CYP3A-hæmmer skal behandling med Alunbrig genoptages med den dosis, der blev tolereret inden indledning af behandling med den kraftige CYP3A-hæmmer.

Samtidig brug af Alunbrig og kraftige og moderate CYP3A-induktorer bør undgås (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af moderate CYP3A-induktorer ikke kan undgås, kan dosis for Alunbrig trinvis øges med 30 mg efter 7 dages behandling med den nuværende dosis Alunbrig, hvis det tolereres, og op til maksimalt den dobbelte dosis Alunbrig, som blev tolereret inden initiering af behandling med den moderate CYP3A-induktor. Efter seponering af en moderat CYP3A-induktor skal behandlingen med Alunbrig fortsættes med den dosis, der var tolereret inden initiering af den moderate CYP3A-induktor.

Lysfølsomhed og fotodermatose

Lysfølsomhed over for sollys er forekommet hos patienter i behandling med Alunbrig (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til at undgå længerevarende eksponering for sol, mens de tager Alunbrig og i mindst 5 dage efter seponering af behandlingen. Patienterne skal rådes til at bære hat og beskyttende beklædning samt at bruge en bredspektret solcreme og læbepomade med UVA/UVB-filter (SPF \geq 30), når de opholder sig udendørs, som hjælp til beskyttelse mod potentiel solskoldning. Ved svære lysfølsomhedsreaktioner (\geq grad 3) skal behandling med Alunbrig afbrydes indtil bedring til *baseline*. Dosis skal tilpasses i overensstemmelse med dette (se pkt. 4.2).

Fertilitet

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at bruge effektiv ikke-hormonel kontraception under behandlingen med Alunbrig og i mindst 4 måneder efter den sidst indtagne dosis. Mænd med kvindelig partner i fødedygtig alder, skal rådes til at bruge effektiv kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidst indtagne dosis Alunbrig (se pkt. 4.6).

Lactose

Alunbrig indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationerne af brigatinib

CYP3A-hæmmere

In vitro-forsøg har påvist, at brigatinib er et substrat af CYP3A4/5. Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser på 200 mg itraconazol, en stærk CYP3A-hæmmer to gange daglig sammen med en enkelt dosis på 90 mg brigatinib, en forøgelse af brigatinib C_{max} med 21 %, AUC_{0-INF} med 101 % (fordobling) og AUC_{0-120} med 82 % (< fordobling) i forhold til en dosis på 90 mg brigatinib administreret alene. Samtidigt indtag af kraftige CYP3A-hæmmere og Alunbrig, herunder men ikke begrænset til visse antivirale lægemidler (f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), makrolide antibiotika (f.eks. clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), antimykotika (f.eks. ketoconazol, voriconazol), og nefazodon, skal undgås. Hvis samtidig brug af kraftige CYP3A-hæmmere ikke kan undgås, skal dosis af Alunbrig reduceres med ca. 50 % (dvs. fra 180 mg til 90 mg eller fra 90 mg til 60 mg). Efter afbrydelse af behandling med en kraftig CYP3A-hæmmer skal behandling med Alunbrig igangsættes med den dosis, der blev tolereret inden indledning af behandling med den kraftige CYP3A-hæmmer.

Moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øge AUC for brigatinib med ca. 40 % baseret på simuleringer fra en fysiologisk baseret farmakokinetisk model. Der kræves ingen dosisjustering for Alunbrig i kombination med moderate CYP3A-hæmmere. Patienter skal overvåges tæt ved samtidig administration af Alunbrig og moderate CYP3A-hæmmere.

Grapefrugt eller grapefrugtjuice kan også øge plasmakoncentrationen for brigatinib og bør undgås (se pkt. 4.2).

CYP2C8-hæmmere

In vitro-forsøg har påvist, at brigatinib er et substrat af CYP2C8. Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser på 600 mg gemfibrozil, en kraftig CYP2C8-hæmmer to gange daglig med en enkelt dosis på 90 mg brigatinib en reduktion af brigatinib C_{\max} med 41 %, $AUC_{0-\infty}$ med 12 % og AUC_{0-120} med 15 % i forhold til en dosis på 90 mg brigatinib administreret alene. Virkningen af gemfibrozil på farmakokinetikken for brigatinib er ikke klinisk betydningsfuld, og den underliggende mekanisme for reduceret eksponering for brigatinib er ukendt. Der kræves ingen dosisjustering ved samtidig administration med kraftige CYP2C8-hæmmere.

P-gp- og BCRP-hæmmere

Brigatinib er et substrat af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) *in vitro*. Under forudsætning af, at brigatinib udviser høj opløselighed og høj permeabilitet, forventes hæmning af P-gp og BCRP ikke at medføre klinisk relevante ændringer i den systemiske eksponering af brigatinib. Der kræves ingen dosisjustering for Alunbrig ved samtidig administration af P-gp- og BCRP-hæmmere.

Stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationerne af brigatinib

CYP3A-induktorer

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af flere doser 600 mg rifampicin, en kraftig CYP3A-induktor, en gang daglig med en enkelt dosis på 180 mg brigatinib, en reduktion af brigatinib C_{\max} med 60 %, $AUC_{0-\infty}$ med 80 % (femdobling) og AUC_{0-120} med 80 % (femdobling) i forhold til en dosis på 180 mg brigatinib administreret alene. Samtidigt brug af kraftige CYP3A-induktorer sammen med Alunbrig, herunder men ikke begrænset til rifampicin, carbamazepin, phenytoin, rifabutin, phenobarbital og perikon, bør undgås.

Moderate CYP3A-induktorer kan reducere brigatinibs AUC med ca. 50 % baseret på simuleringer fra en fysiologisk baseret farmakokinetisk model. Samtidig brug af moderate CYP3A-induktorer sammen med Alunbrig, herunder men ikke begrænset til efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin, og nafcillin, bør undgås. Hvis samtidig brug af moderate CYP3A-induktorer ikke kan undgås, kan dosis med Alunbrig øges trinvist med 30 mg efter 7 dages behandling med den nuværende dosis Alunbrig, hvis det tolereres, og op til maksimalt den dobbelte dosis Alunbrig, der blev tolereret før initiering af behandling med den moderate CYP3A-induktor. Efter seponering af en moderat CYP3A-induktor skal behandling med Alunbrig genoptages med den dosis, der blev tolereret inden initiering af den moderate CYP3A-induktor.

Stoffer, hvis plasmakoncentrationer kan påvirkes af brigatinib

CYP3A-substrater

In vitro-forsøg i hepatocytter har påvist, at brigatinib er induktor af CYP3A4. Hos patienter med cancer i samtidig administration af flere daglige doser af Alunbrig 180 mg og en enkelt oral dosis midazolam 3 mg, som er et følsomt CYP3A-substrat, blev midazolams C_{\max} reduceret med 16 %, $AUC_{0-\infty}$ med 26 % og $AUC_{0-\text{last}}$ med 30 %, i forhold til en oral dosis midazolam 3 mg administreret alene. Brigatinib reducerer plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Derfor skal samtidig administration af Alunbrig og CYP3A-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, fentanyl, quinidin, ciclosporin, sirolimus, tacrolimus) undgås, da deres virkning kan blive hæmmet.

Alunbrig kan også inducere andre enzymer og transportører (f.eks. CYP2C, P-gp) via de samme mekanismer, der er ansvarlige for induktion af CYP3A (f.eks. pregnan X-receptor-aktivering).

Transportørsubstrater

Samtidig administration af brigatinib og substrater af P-gp (f.eks. digoxin, dabigatran, colchicin, pravastatin), BCRP (f.eks. methotrexat, rosuvastatin, sulfasalazin), OCT1 (*organic cation transporter 1*), MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*) og MATE2K (2K) kan øge deres plasmakoncentrationer. Patienter skal overvåges tæt ved samtidig administration af Alunbrig og substrater af disse transportører, som har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin, dabigatran, methotrexat).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder, som er i behandling med Alunbrig, skal instrueres i at undgå graviditet, og mænd, som er i behandling med Alunbrig, skal instrueres i at undgå at gøre en kvinde gravid, så længe de er i behandling. Fertile kvinder skal rådes til at benytte en effektiv ikke-hormonel kontraception under behandling med Alunbrig og minimum 4 måneder efter den sidst indtagede dosis. Mænd med fertile kvindelige partnere skal rådes til at bruge effektiv kontraception under behandlingen og minimum 3 måneder efter den sidste dosis Alunbrig er indtaget.

Graviditet

Alunbrig kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er ingen kliniske data fra anvendelse af Alunbrig til gravide kvinder. Alunbrig bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling. Hvis Alunbrig anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, under behandling med dette lægemiddel, skal patienten informeres om den potentielle risiko for et foster.

Amning

Det er ukendt, om Alunbrig udskilles i human mælk. Tilgængelige data kan ikke udelukke potentiel udskillelse i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med Alunbrig.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om Alunbrigs virkning på fertilitet. På baggrund af toksicitetsundersøgelser med flere doser hos handyr kan Alunbrig medføre nedsat fertilitet hos handyr (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund for human fertilitet er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alunbrig påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal dog udvises forsigtighed, hvis patienten fører motorkøretøj eller betjener maskiner, da der kan forekomme synsforstyrrelser, svimmelhed eller træthed under behandling med Alunbrig.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$), som blev rapporteret hos patienter i behandling med det anbefalede doseringregime for Alunbrig, var forhøjet ASAT, forhøjet CPK, hyperglykæmi, forhøjet lipase, hyperinsulinæmi, diarré, forhøjet ALAT, forhøjet amylase, anæmi, kvalme, fatigue, hypophosphatæmi, nedsat lymfocytal, hoste, forhøjet alkalisk phosphatase, udslæt, forlænget APTT, myalgi, hovedpine, hypertension, nedsat leukocytal, dyspnø og opkastning.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$), der blev rapporteret hos patienter i behandling med det anbefalede doseringsregime for Alunbrig, bortset fra hændelser relateret til tumorprogression, var pneumoni, pneumonitis, dyspnø og pyreksi.

Tabel over bivirkninger

De nedenfor beskrevne data afspejler eksponeringen for Alunbrig ved det anbefalede doseringsregime i tre kliniske forsøg: Et fase 3-forsøg (ALTA 1L) hos patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, der ikke tidligere er blevet behandlet med en ALK-hæmmer (N = 136), et fase 2-forsøg (ALTA) hos patienter, der blev behandlet med Alunbrig, med ALK-positiv NSCLC, som tidligere progredierede under behandling med crizotinib (n = 110), og et fase 1/2-dosisoptrappings-/ekspansionsforsøg hos patienter med fremskreden malignitet (n = 28). På tværs af disse studier var den mediane eksponeringsvarighed hos patienter, der fik Alunbrig ved det anbefalede doseringsregime, 21,8 måneder.

Indberettede bivirkninger er vist i tabel 3 og er anført efter systemorganklasse, foretrukken term og hyppighed. Hyppighedskategorierne er meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). De mest hyppige bivirkninger er anført først i hver gruppe.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med Alunbrig (iht. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 4.03) ved regimet med 180 mg (N = 274)

Systemorgan- klasse	Hyppigheds- kategori	Bivirkninger [†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni ^{a,b} Infektion i de øvre luftveje	
	Almindelig		Pneumoni ^a
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi Nedsat lymfocytal Øget APTT Nedsat leukocytal Nedsat neutrofiltal	Nedsat lymfocytal
	Almindelig	Nedsat trombocytal	Forlænget APTT Anæmi
	Ikke almindelig		Nedsat neutrofiltal

Systemorgan- klasse	Hyppigheds- kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyperglykæmi Hyperinsulinæmi ^c Hypophosphatæmi Hypomagnesiæmi Hypercalcæmi Hyponatriæmi Hypokaliæmi Nedsat appetit	
	Almindelig		Hypophosphatæmi Hyperglykæmi Hyponatriæmi Hypokaliæmi Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Insomni	
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ^d Perifer neuropati ^c Svimmelhed	
	Almindelig	Hukommelsesbesvær Dysgeusi	Hovedpine ^d Perifer neuropati ^c
	Ikke almindelig		Svimmelhed
Øjne	Meget almindelig	Synsforstyrrelser ^f	
	Almindelig		Synsforstyrrelser ^f
Hjerte	Almindelig	Bradykardi ^g Forlænget QT på elektrokardiogram Takykardi ^h Palpitationer	Forlænget QT på elektrokardiogram
	Ikke almindelig		Bradykardi ^g
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension ⁱ	Hypertension ⁱ
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste Dyspnø ^j	
	Almindelig	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Dyspnø ^j
Mave-tarm- kanalen	Meget almindelig	Forhøjet lipase Diarré Forhøjet amylase Kvalme Opkastning Abdominalsmerter ^l Forstoppelse Stomatit ^m	Forhøjet lipase
	Almindelig	Mundtørhed Dyspepsi Flatulens	Forhøjet amylase Kvalme Abdominalsmerter ^l Diarré
	Ikke almindelig	Pankreatit	Opkastning Stomatitis ^m Dyspepsi Pankreatit

Systemorgan- klasse	Hyppigheds- kategori	Bivirkninger[†] alle grader	Bivirkninger Grad 3-4
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet ASAT Forhøjet ALAT Forhøjet alkalisk phosphatase	
	Almindelig	Forhøjet lactatdehydrogenase i blodet Hyperbilirubinæmi	Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT Forhøjet alkalisk phosphatase
	Ikke almindelig		Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ⁿ Pruritus ^o	
	Almindelig	Tør hud Lysfølsomhed ^p	Udslæt ⁿ Lysfølsomhed ^p
	Ikke almindelig		Tør hud Pruritus ^o
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Forhøjet CK i blodet Myalgi ^q Artralgi	Forhøjet CK i blodet
	Almindelig	Muskel- og knoglerelaterede brystsmerter Smerter i ekstremitet Muskel- og knoglestivhed	
	Ikke almindelig		Smerter i ekstremitet Muskel- og knoglerelaterede brystsmerter Myalgi ^q
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet	
Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet	Meget almindelig	Fatigue ^r Ødem ^s Pyreksi	
	Almindelig	Ikke-kardielle brystsmerter Ubehag i brystet Smerter	Fatigue ^r
	Ikke almindelig		Pyreksi Ødem ^s Ikke-kardielle brystsmerter
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kolesterol i blodet ^t Vægttab	
	Ikke almindelig		Vægttab

[†] Hyppighederne for ADR-termer i forbindelse med kemiske og hæmatologiske laboratoriemæssige ændringer blev fastslået på basis af hyppigheden af abnorme laboratoriemæssige skift fra baseline

^a Omfatter atypisk pneumoni, pneumoni, aspirationspneumoni, pneumoni forårsaget af kryptokokker, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de nedre luftveje, lungeinfektion

^b Omfatter Grad 5-hændelser

^c Grad ikke relevant

^d Omfatter hovedpine, bihulerelateret hovedpine, hovedrelateret ubehag, migræne, spændingshovedpine

^e Omfatter paræstesi, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi, hyperæstesi, hypoæstesi, neuralgi, perifer neuropati, neurotoksicitet, perifer motorisk neuropati, polyneuropati, brændende fornemmelse, post herpetisk neuralgi

^f Omfatter ændret dybdesyn, katarakt, tilegnet farveblindhed, diplopi, glaukom, forhøjet intraokulært tryk, maculaødem, fotofobi, fotopsi, retinaødem, sløret syn, nedsat synsevne, defekter i synsfeltet, nedsat syn, glaslegemelosning, uklarheder i glaslegemet, amaurosis fugax

^g Omfatter bradykardi, sinusbradykardi

^h Omfatter sinustakykardi, takykardi, atrial takykardi, forhøjet hjertefrekvens

ⁱ Omfatter forhøjet blodtryk, diastolisk hypertension, hypertension, systolisk hypertension

^j Omfatter dyspnø, belastningsdyspnø

^k Omfatter interstitiel lungesygdom, pneumonitis

^l Omfatter abdominalt ubehag, abdominal distension, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, ubehag i epigastriet

^m Omfatter aftøs stomatit, stomatit, aftøst sår, mundsår, blæredannelse i mundslimhinden

ⁿ Omfatter acneiform dermatitis, erytem, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, dermatitis, allergisk dermatitis, kontaktdermatitis, generaliseret erytem, follikulært udslæt, urticaria, medikamentel eruption, toksisk hudreaktion

^o Omfatter pruritus, allergisk pruritus, generaliseret pruritus, genital pruritus, vulvovaginal pruritus

^p Omfatter lysfølsomhed, polymorft lysudslæt, soleksem

^q Omfatter smerter i muskler og knogler, myalgi, muskelkramper, muskelstramhed, muskelkontraktioner, ubehag i muskler og knogler

^r Omfatter asteni, fatigue

^s Omfatter øjenlægsødem, ansigtsødem, lokaliseret ødem, perifert ødem, hævelser i ansigtet, generaliseret ødem, perifere hævelser, angioødem, hævede læber, periorbital hævelse, hævelse i huden, hævelse i øjenlåg

^t Omfatter forhøjet kolesterol i blodet, hyperkolesterolemia

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pulmonale bivirkninger

I ALTA 1L fik i alt 2,9 % patienter en vilkårlig grad ILD/pneumonitis tidligt i behandlingen (inden for 8 dage), heraf ILD/pneumonitis af Grad 3-4 hos 2,2 % af patienterne. Der var ingen tilfælde af letal ILD/pneumonitis. Desuden fik 3,7 % af patienterne pneumonitis senere i behandlingen.

I ALTA fik 6,4 % af patienterne pulmonale bivirkninger uanset Grad, herunder ILD/pneumonitis, pneumoni og dyspnø, tidligt i behandlingen (inden for 9 dage, median debut: 2 dage), 2,7 % af patienterne fik pulmonale bivirkninger af Grad 3-4 og 1 patient (0,5 %) fik letal pneumoni. Efter pulmonale bivirkninger af Grad 1-2 blev behandling med Alunbrig enten afbrudt og derefter genopstartet, eller dosis blev reduceret. Der opstod også tidlige pulmonale bivirkninger i et dosiseskaleringsforsøg med patienter (N = 137) (Studie 101), herunder tre letale tilfælde (hypoksi, ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) og pneumoni).

Desuden fik 2,3 % af patienterne i ALTA pneumonitis senere i behandlingen, og 2 patienter fik Grad 3-pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre

Tidlige pulmonale bivirkninger blev rapporteret hos 10,1 % af patienter ≥ 65 år sammenlignet med 3,1 % af patienter < 65 år.

Hypertension

Hypertension blev rapporteret hos 30 % af patienterne i behandling med Alunbrig med 180 mg-regimet, hvoraf 11 % fik Grad 3-hypertension. Dosis blev reduceret ved hypertension for 1,5 % behandlet med 180 mg-regimet. Det systoliske og diastoliske middelblodtryk forhøjedes med tiden hos alle patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Bradykardi

Bradykardi blev rapporteret hos 8,4 % af patienterne i behandling med Alunbrig med 180 mg-regimet.

Hjertefrekvenser på under 50 slag i minuttet (bpm) blev rapporteret hos 8,4 % af patienterne behandlet med 180 mg-regimet. (Se pkt. 4.2 og 4.4).

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser blev rapporteret hos 14 % af patienterne i behandling med Alunbrig behandlet med 180 mg-regimet. Af disse blev der rapporteret tre Grad 3-bivirkninger (1,1 %), herunder maculaødem og katarakt.

Dosis blev nedsat på grund af synsforstyrrelser for to patienter (0,7 %) behandlet i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Perifer neuropati

Perifer neuropati blev rapporteret hos 20 % af patienterne i behandling med 180 mg-regimet. Hos 33 % af patienterne gik alle bivirkninger med perifer neuropati over igen. Den mediane varighed af bivirkninger med perifer neuropati var 6,6 måneder, og den maksimale varighed var 28,9 måneder.

Forhøjet kreatinkinase (CK)

I ALTA 1L og ALTA blev forhøjet CK rapporteret hos 64 % af patienterne i behandling med Alunbrig i behandling med 180 mg-regimet. Forekomsten af Grad 3-4-forhøjet CK var 18 %. Mediantiden til debut af forhøjet CK var 28 dage.

Dosis blev nedsat på grund af forhøjet CK for 10 % af patienterne i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forhøjede pancreasenzym

Forhøjede amylase- og lipaseværdier blev rapporteret hos henholdsvis 47 % og 54 % af patienterne i behandling med Alunbrig behandlet i 180 mg-regimet. Forhøjelser i amylase- og lipaseværdier af Grad 3 og 4 var henholdsvis 7,7 % og 15 %. Mediantiden til debut for forhøjet amylase og lipase var henholdsvis 16 dage og 29 dage.

Dosis blev nedsat på grund af forhøjet lipase og amylase hos henholdsvis 4,7 % og 2,9 % af patienterne i 180 mg-regimet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forhøjede leverenzym

Forhøjet ALAT og ASAT blev rapporteret hos henholdsvis 49 % og 68 % af patienterne i behandling med Alunbrig i 180 mg-regimet. Forekomsten af forhøjede ALAT- og ASAT-værdier af Grad 3 og 4 var henholdsvis 4,7 % og 3,6 %.

Dosisreduktion for forhøjet ALAT og ASAT forekom hos henholdsvis 0,7 % og 1,1 % af patienterne i dosisregimet med 180 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hyperglykæmi

61 % af patienterne fik hyperglykæmi. Grad 3-hyperglykæmi forekom hos 6,6 % af patienterne.

Ingen patienter fik dosisreduktion som følge af hyperglykæmi.

Lysfølsomhed og fotodermatose

En sammensat analyse fra syv kliniske studier med data fra 804 patienter i behandling med Alunbrig ved forskellige dosisregimer, viste, at lysfølsomhed og fotodermatose blev rapporteret hos 5,8 % af patienterne, og grad 3-4 forekom hos 0,7 % af patienterne. Dosisreduktion forekom hos 0,4 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifikt antidot mod en overdosis af Alunbrig. I tilfælde af en overdosis skal patienten overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.8), og der skal ydes passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01ED04

Virkningsmekanisme

Brigatinib er en tyrosinkinase-hæmmer, som er målrettet ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1), og insulin-lignende vækstfaktor 1-receptor (IGF-1R). Brigatinib hæmmede autophosphorylering af ALK og ALK-medieret phosphorylering af det nedstrøms-signalerings protein STAT3 i *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Brigatinib hæmmede *in vitro*-proliferation af cellelinjer, der udtrykker EML4-ALK og NPM-ALK fusionsproteiner, og udviste dosis-afhængig hæmning vækst af EML4-ALK-positiv NSCLC-xenotransplantation i mus. Brigatinib hæmmede levedygtigheden *in vitro* og *in vivo* af celler, der udtrykker mutantformer af EML4-ALK forbundet med resistens over for ALK-hæmmere, herunder G1202R og L1196M.

Hjerteelektrofysiologi

I Studie 101 blev Alunbrigs potentiale for forlængelse af QT-intervallet vurderet hos 123 patienter med fremskredne maligniteter efter doser af 30 mg til 240 mg brigatinib en gang daglig. Ændringen i den maksimale middel-QTcF (QT korrigeret med Fridericia-metoden) fra *baseline* var under 10 msek. En QT-eksponeringsanalyse tydede ikke på en koncentrations-afhængig forlængelse af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALTA 1L

Sikkerhed og virkning af Alunbrig blev vurderet i et randomiseret (1:1), åbent multicenterforsøg (ALTA 1L) med 275 voksne patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget ALK-targetteret behandling. Inklusionskriterierne tillod at medtage patienter med dokumenteret ALK-rearrangering baseret på en lokal standardtest og en ECOG-performancestatus på 0-2. Patienterne måtte have modtaget op til 1 tidligere kemoterapiregime for lokalt fremskreden eller metastaserende sygdom. Neurologisk stabile patienter med behandlede eller ubehandlede metastaser i centralnervesystemet (CNS), inklusive leptomeningeale metastaser, kunne inkluderes. Patienter med tidligere interstitiel lungesygdom, lægemiddelrelateret pneumonitis eller strålingspneumonitis blev udelukket.

Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til at få Alunbrig 180 mg en gang daglig med en 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig (N = 137) eller crizotinib 250 mg oralt to gange daglig (N = 138). Randomiseringen blev stratificeret efter hjernemetastaser (til stede, ikke til stede) og tidligere behandling med kemoterapi for lokalt fremskreden eller metastaserende sygdom (ja, nej).

Patienter i crizotinib-armen, som oplevede sygdomsprogression, blev tilbudt overkrydsning for at modtage behandling med Alunbrig. Blandt alle 121 patienter, som blev randomiseret til crizotinib-armen og med seponeret studiebehandling på tidspunktet for den endelige analyse, fik 99 (82 %) af patienterne efterfølgende ALK-tyrosinkinasehæmmere (TKI). 80 (66 %) patienter, som blev randomiseret til crizotinib-armen, modtog efterfølgende behandling med Alunbrig, herunder 65 (54 %) patienter, som krydsede over i studieforløbet.

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) bedømt af en blindet, uafhængig undersøgelseskomité (BIRC). Yderligere effektmål bedømt af BIRC omfattede bekræftet objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DOR), tid til respons, sygdomskontrolrate (DCR), intrakraniel ORR, intrakraniel PFS og intrakraniel DOR. Investigatorbedømte effektmål omfatter PFS og samlet overlevelse.

Baseline-demografi og sygdomskaraktistika i ALTA 1L var en medianalder på 59 år (interval 27 til 89; 32 % 65 og ældre), 59 % var hvide, og 39 % var asiater, 55 % var kvinder, 39 % havde ECOG PS 0, og 56 % havde ECOG PS 1, 58 % havde aldrig røget, 93 % med stadie IV-sygdom, 96 % med adenokarcinomhistologi, 30 % med CNS-metastaser ved baseline, 14 % med tidligere strålebehandling af hjernen, og 27 % med tidligere kemoterapibehandling. Lokalisationer for ekstratorakale metastaser omfatter hjerne (30 % af patienterne), knogler (31 % af patienterne) og lever (20 % af patienterne). Den mediane relative dosisintensitet var 97 % for Alunbrig og 99 % for crizotinib.

Ved den primære analyse, som blev udført ved en medianopfølgingsvarighed på 11 måneder i Alunbrig-armen, nåede ALTA 1L-studiet sit primære effektmål ved at demonstrere statistisk signifikant forbedring i PFS bedømt af BIRC.

En protokolspecificeret interimanalyse med skæringsdato den 28. juni 2019 blev udført ved en median opfølgingsvarighed på 24,9 måneder i Alunbrig-armen. Median PFS bedømt af BIRC i ITT-populationen var 24 måneder i Alunbrig-armen og 11 måneder i crizotinib-armen (HR = 0,49 [95 % CI (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

Resultaterne fra den protokolspecificerede endelige analyse med sidste patients sidste kontaktdato den 29. januar 2021, som blev udført ved en median opfølgingsvarighed på 40,4 måneder i Alunbrig-armen, er præsenteret nedenfor

Tabel 4: Effekteresultater i ALTA IL (ITT-population)

Effektparametre	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Medianvarighed af opfølgning (måneder ^a	40,4 (interval: 0,0–52,4)	15,2 (interval: 0,1–51,7)
<i>Primære effektparametre</i>		
PFS (BIRC)		
Antal patienter med hændelser, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Progredierende sygdom, n (%)	66 (48,2 %) ^b	88 (63,8 %) ^c
Død, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Median (i måneder) (95 % CI)	24,0 (18,5, 43,2)	11,1 (9,1, 13,0)
Hazard ratio (95 % CI)	0,48 (0,35, 0,66)	
Log-rank p-værdi ^d	< 0,0001	
<i>Sekundære effektparametre</i>		
Bekræftet objektiv responsrate (BIRC)		
Respondere, n (%) (95 % CI)	102 (74,5 %) (66,3, 81,5)	86 (62,3 %) (53,7, 70,4)
p-værdi ^{d,e}	0,0330	
Komplet respons, %	24,1 %	13,0 %
Partielt respons, %	50,4 %	49,3 %
Varighed af bekræftet respons (BIRC)		
Median (måneder) (95 % CI)	33,2 (22,1, NE)	13,8 (10,4, 22,1)
Samlet overlevelse ^f		
Antal hændelser, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Median (i måneder) (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95 % CI)	0,81 (0,53, 1,22)	
Log-rank p-værdi ^d	0,3311	
Samlet overlevelse efter 36 måneder	70,7 %	67,5 %

BIRC = blindet uafhængig undersøgelseskomité; NE = ikke estimerbart; CI = konfidensinterval

Resultaterne i denne tabel er baseret på endelige effektanalyser med den sidste patients sidste kontaktdato den 29. januar 2021.

^a varighed af opfølgning for hele studiet

^b omfatter 3 patienter med palliativ strålebehandling i hjernen

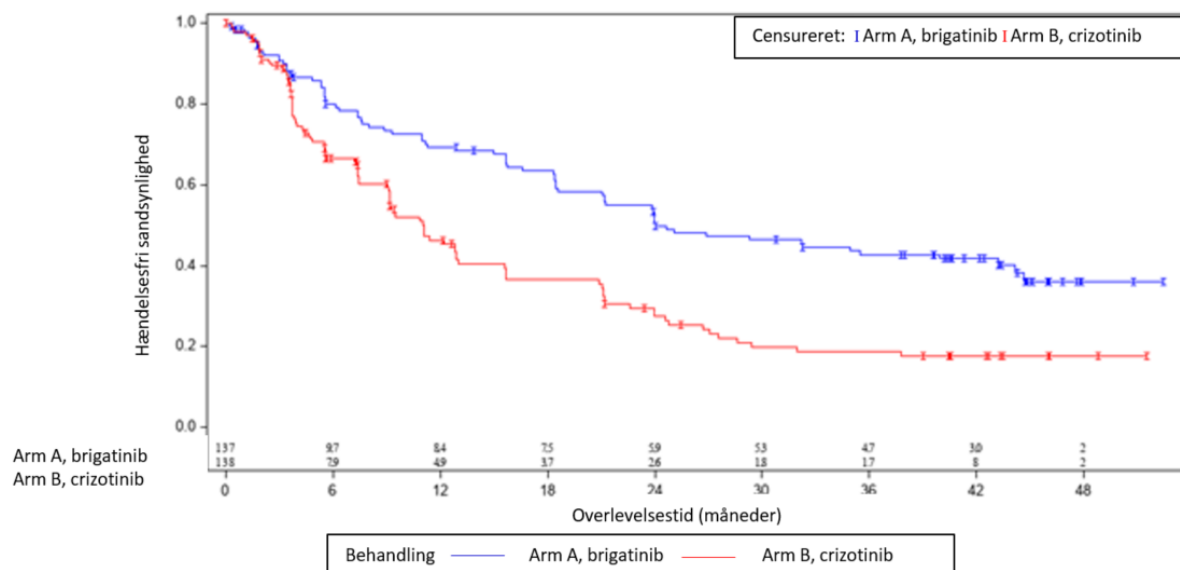
^c omfatter 9 patienter med palliativ strålebehandling i hjernen

^d Stratificeret efter tilstedeværelse af CNS-metastaser ved baseline og tidligere kemoterapi for lokalt fremskreden eller metastaserende sygdom til henholdsvis log-rank-test og Cochran Mantel-Haenszel-test

^e Fra en Cochran Mantel-Haenszel-test

^f Patienter i crizotinib-armen, som oplevede sygdomsprogression, blev tilbudt overkrydsning for at modtage behandling med Alunbrig.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse ifølge BIRC i ALTA 1L



Resultaterne i denne figur er baseret på endelige effektanalyser med sidste patients sidste kontaktdato den 29. januar 2021.

BIRC-bedømmelse af intrakraniell effekt i henhold til RECIST v1.1 hos patienter med hjernemetastaser af enhver type og patienter med målbare hjernemetastaser (længste diameter ≥ 10 mm) ved baseline er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5: BIRC-bedømt intrakraniel effekt hos patienter i ALTA 1L

Effektparametre	Patienter med målbare hjernemetastaser ved baseline	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
Bekræftet intrakraniel objektiv responsrate		
Respondere, n (%) (95 % CI)	14 (77,8 %) (52,4, 93,6)	6 (26,1 %) (10,2, 48,4)
p-værdi ^{a,b}	0,0014	
Fuldstændigt respons, %	27,8 %	0,0 %
Partielt respons, %	50,0 %	26,1 %
Varighed af bekræftet intrakranielt respons^c		
Median (måneder) (95 % CI)	27,9 (5,7, NE)	9,2 (3,9, NE)
	Patienter med hjernemetastaser (alle slags) ved baseline	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
Bekræftet intrakraniel objektiv responsrate		
Respondere, n (%) (95 % CI)	31 (66,0 %) (50,7, 79,1)	7 (14,3 %) (5,9, 27,2)
p-værdi ^{a,b}	< 0,0001	
Komplet respons, %	44,7 %	2,0 %
Partielt respons, %	21,3 %	12,2 %
Varighed af bekræftet intrakranielt respons^c		
Median (måneder) (95 % CI)	27,1 (16,9, 42,8)	9,2 (3,9, NE)
Intrakraniel PFS^d		
Antal patienter med hændelser, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Progredierende sygdom, n (%)	27 (57,4 %) ^e	32 (65,3 %) ^f
Død, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Median (i måneder) (95 % CI)	24,0 (12,9, 30,8)	5,5 (3,7, 7,5)
Hazard ratio (95 % CI)	0,29 (0,17, 0,51)	
Log-rank p-værdi ^a	< 0,0001	

CI = konfidensinterval; NE = ikke estimerbart

Resultaterne i denne tabel er baseret på endelige effektanalyser med den sidste patients sidste kontaktdato den 29. januar 2021.

^a Stratificeret efter gennemført tidligere behandling med kemoterapi for lokalt fremskreden eller metastaserende sygdom til henholdsvis log-rank-test og Cochran Mantel-Haenszel-test

^b Fra en Cochran Mantel-Haenszel-test

^c målt fra datoen for det første bekræftede intrakranielle respons indtil datoen for intrakraniel sygdomsprogression (nye intrakranielle læsioner, vækst i diameter af intrakraniel targetlæsion \geq 20 % fra nadir, eller utvetydig progression af intrakraniel ikke-targetlæsioner) eller død eller censurering

^d målt fra datoen for randomisering indtil datoen for intrakraniel sygdomsprogression (nye intrakranielle læsioner, vækst i diameter af intrakraniel mållesion \geq 20 % fra nadir, eller utvetydig progression af intrakraniel ikke-targetlæsioner) eller død eller censurering.

^e omfatter 1 patient med palliativ strålebehandling i hjernen

^f omfatter 3 patienter med palliativ strålebehandling i hjernen

ALTA

Alunbrigs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret (1:1), åbent multicenterforsøg (ALTA) med 222 voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ALK-positiv NSCLC, som havde progredieret på crizotinib. Udvælgelseskriterierne gav mulighed for at medtage patienter med dokumenteret ALK-omarrangering på baggrund af en valideret test, ECOG-performancestatus på 0-2 og tidligere kemoterapi. Desuden blev patienter med metastaser til centralnervesystemet (CNS) medtaget, hvis de var neurologisk stabile og ikke krævede en stigende dosis kortikosteroider. Patienter med interstitiel lungesygdom eller lægemiddel-relateret pneumonitis blev udelukket.

Patienterne blev randomiseret i et 1:1-forhold til at få Alunbrig med en dosis på enten 90 mg en gang daglig (90 mg-regime, N = 112) eller 180 mg en gang daglig med en 7-dages opstartsperiode med

90 mg en gang daglig (180 mg-regime, N = 110). Den mediane varighed af opfølgning var 22,9 måneder. Randomiseringen blev opdelt efter hjernemetastaser (til stede, fraværende) og bedste tidligere respons på crizotinib-behandling (komplet eller delvist respons, ethvert andet respons/ukendt).

Det primære effektmål var bekræftet objektiv responsrate (ORR) i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) som bedømt af investigator. Yderligere effektmål omfattede bekræftet ORR som bedømt af en uafhængig undersøgelseskommité (IRC), tid til respons, progressionsfri overlevelse (PFS), varighed af respons (DOR), samlet overlevelse samt intrakraniel ORR og intrakraniel DOR som bedømt af en IRC.

Baseline-demografi og sygdomskaraktistika i ALTA var en medianalder på 54 år (interval 18 til 82; 23 % 65 og ældre), 67 % var hvide og 31 % var asiater, 57 % var kvinder, 36 % havde ECOG PS 0 og 57 % havde ECOG PS 1, 7 % havde ECOG PS2, 60 % havde aldrig røget, 35 % var tidligere rygere, 5 % var rygere, 98 % havde stadie IV, 97 % havde adenokarcinom og 74 % havde tidligere fået kemoterapi. De fleste ekstra-torakale metastaser var i hjernen (69 %, hvoraf 62 % tidligere havde fået strålebehandling af hjernen), 39 % var i knoglerne og 26 % var i leveren.

Tabel 6 viser en oversigt over effektresultater fra ALTA-analyser, og figur 2 viser Kaplan-Meier-kurven (KM) for investigator-bedømt PFS.

Tabel 6: Effektresultater i ALTA (ITT-population)

Effektparameter	Investigatorbedømmelse		IRC-bedømmelse	
	90 mg-regime* N = 112	180 mg-regime† N = 110	90 mg-regime* N = 112	180 mg-regime† N = 110
Objektiv responsrate				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
CI‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Tid til respons				
Median (måneder)	1,8	1,9	1,8	1,9
Varighed af respons				
Median (måneder)	12,0	13,8	16,4	15,7
95 % CI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Progressionsfri overlevelse				
Median (måneder)	9,2	15,6	9,2	16,7
95 % CI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Samlet overlevelse				
Median (måneder)	29,5	34,1	NA	NA
95 % CI	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
12-måneders sandsynlighed for overlevelse (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

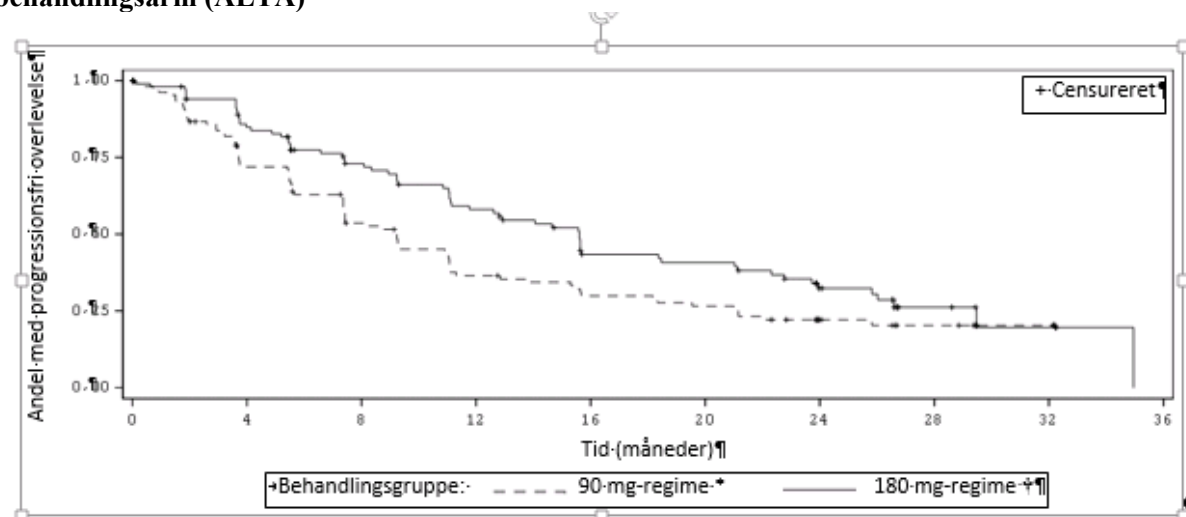
CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres, NA = ikke relevant

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

‡Konfidensintervallet er 97,5 % for investigator-bedømt ORR og 95 % for IRC-bedømt ORR.

Figur 2: Investigator-bedømt systemisk progressionsfri overlevelse: ITT-population efter behandlingsarm (ALTA)



Forkortelser: ITT = *Intent-to-treat*

Bemærk: Progressionsfri overlevelse blev defineret som tiden fra indledning af behandlingen indtil den dato, hvor sygdomsprogression første gang blev tydelig, eller dødsfald (første værdi gælder).

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

IRC-bedømmelse af intrakranielt ORR og varighed af intrakranielt respons hos patienter i ALTA med målbare hjernemetastaser (længste diameter ≥ 10 mm) ved *baseline* er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Intrakranielt effekt hos patienter med målbare hjernemetastaser ved *baseline* i ALTA

IRC-bedømt effektparameter	Patienter med målbare hjernemetastaser ved <i>baseline</i>	
	90 mg regime* (N = 26)	180 mg regime† (N = 18)
Intrakranielt objektiv responsrate		
(%)	50 %	67 %
95 % CI	(30; 70)	(41; 87)
Intrakranielt sygdomskontrolrate		
(%)	85 %	83 %
95 % CI	(65; 96)	(59; 96)
Varighed af intrakranielt respons‡		
Median (måneder)	9,4	16,6
95 % CI	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

% CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres

*Regime med 90 mg en gang daglig

†180 mg en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig

‡Hændelser omfatter progression af intrakranielt sygdom (nye læsioner, vækst af intrakranielt mållæsions diameter ≥ 20 % fra nadir eller utvetydig progression af intrakranielle læsioner, som ikke er mållæsioner) eller dødsfald.

Hos patienter med hjernemetastaser uanset type ved *baseline* var kontrolraten for intrakranielt sygdom 77,8 % (95 % CI 67,2-86,3) i 90 mg-armen (N = 81) og 85,1 % (95 % CI 75-92,3) i 180 mg-armen (N = 74).

Studie 101

I et separat forsøg til dosisfastlæggelse fik 25 patienter med ALK-positiv NSCLC, som progredierede med crizotinib, administreret 180 mg Alunbrig en gang daglig med 7-dages opstartsperiode med 90 mg en gang daglig. Af disse havde 19 patienter et investigator-bedømt bekræftet objektivt respons (76 %; 95 % CI: 55, 91), og den KM-estimerede mediane varighed af respons blandt de 19 patienter med respons var 26,1 måneder (95 % CI: 7,9; 26,1). Den KM-estimerede mediane PFS var

16,3 måneder (95 % CI: 9,2, NE), og sandsynligheden for samlet overlevelse efter 12 måneder var 84,0 % (95 % CI: 62,8; 93,7).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med Alunbrig i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungekarinom (småcellet og ikke-småcellet karcinom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I Studie 101 var mediantiden til højeste koncentration (T_{max}) hos patienterne efter administration af en enkelt oral dosis brigatinib (30-240 mg) 1-4 timer efter dosis. Efter en enkelt dosis og ved *steady state* var systemisk eksponering proportionel over dosisintervallet på 60-240 mg en gang daglig. Der blev observeret moderat akkumulering efter gentagen dosering (geometrisk middellakkumuleringsforhold: 1,9 til 2,4). Geometrisk middelværdi for *steady state* C_{max} for brigatinib ved doser på 90 mg og 180 mg en gang daglig var henholdsvis 552 og 1452 ng/ml, og det tilhørende $AUC_{0-\tau}$ var henholdsvis 8.165 og 20.276 t·ng/ml. Brigatinib er et substrat af transportørproteinerne P-gp og BCRP.

Hos raske forsøgspersoner reducerede et måltid med højt fedtindhold brigatinib C_{max} med 13 % sammenlignet med faste natten over, mens der ikke var nogen virkning på AUC. Brigatinib kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

Brigatinib var moderat bundet (91 %) til humane plasmaproteiner, og bindingen var ikke koncentrations-afhængig. Blod-til-plasma-koncentrationsforholdet er 0,69. Hos patienter, der fik 180 mg brigatinib en gang daglig, var den tilsyneladende geometriske middelværdi for distributionsvolumen (V_z/F) for brigatinib ved *steady state* 307 l, hvilket indikerer moderat fordeling til væv.

Biotransformation

In vitro-forsøg påviste, at brigatinib primært omsættes af CYP2C8 og CYP3A4 og i langt mindre udstrækning af CYP3A5.

Efter oral administration af en enkelt 180 mg dosis [^{14}C]brigatinib til raske forsøgspersoner var N-demetylering og cysteinkonjugation de to vigtigste veje til metabolisk clearance. I urin og fæces kombineret blev henholdsvis 48 %, 27 % og 9,1 % af den radioaktive dosis udskilt som uændret brigatinib, N-desmethyl-brigatinib (AP26123) og brigatinib-cystein-konjugat. Uændret brigatinib var den største cirkulerende radioaktive komponent (92 %) sammen med AP26123 (3,5 %), som er den primære metabolit, der også er observeret *in vitro*. Hos patienterne var plasma-AUC for AP26123 ved *steady state* < 10 % af brigatinib-eksponeringen. I *in vitro*-kinase og cellebaserede analyse hæmmede metabolitten AP26123 ALK med ca. 3 gange lavere potens end brigatinib.

Elimination

Hos patienter, der fik 180 mg brigatinib en gang daglig, var den tilsyneladende geometriske middelværdi for oral clearance (CL/F) for brigatinib ved *steady state* 8,9 l/t, og median for halveringstid for plasmaelimination var 24 t.

Brigatinib udskilles primært i fæces. Hos seks raske mandlige forsøgspersoner, som fik en enkelt oral dosis på 180 mg [^{14}C]brigatinib, blev 65 % af den administrerede dosis genfundet i fæces, og 25 % af

den administrerede dosis blev genfundet i urin. Uændret brigatinib repræsenterede henholdsvis 41 % og 86 % af den totale radioaktivitet i fæces og urin, og resten var metabolitter.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Brigatinibs farmakokinetik blev karakteriseret hos raske forsøgspersoner med normal leverfunktion (N = 9) samt patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, N = 6), moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B, N = 6) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, N = 6). Brigatinibs farmakokinetik var stort set ens blandt raske forsøgspersoner med normal leverfunktion og patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion. Ubundet AUC_{0-INF} var 37 % højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Brigatinibs farmakokinetik er stort set ens hos patienter med normal nyrefunktion og patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min.) baseret på resultaterne af farmakokinetiske populationsanalyser. I et farmakokinetisk forsøg var ubundet AUC_{0-INF} 94 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min, N = 6) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion ($eGFR \geq 90$ ml/min, N = 8) (se pkt. 4.2).

Race og køn

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at race og køn ikke har nogen indvirkning på brigatinibs farmakokinetik.

Alder, legemsvægt og albuminkoncentrationer

De farmakokinetiske populationsanalyser viste, at legemsvægt, alder og albuminkoncentration ikke havde klinisk relevant indvirkning på brigatinibs farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologiske forsøg af brigatinib identificerede et potentiale for pulmonale virkninger (ændring i respirationsfrekvens; 1-2 gange human C_{max}), kardiovaskulære virkninger (ændret hjertefrekvens og blodtryk, 0,5 gange human C_{max}) og nyrerelaterede virkninger (nedsat nyrefunktion, 1-2,5 gange human C_{max}), men indikerede ikke et potentiale for QT-forlængelse eller neurofunktionelle virkninger.

Der blev set bivirkninger hos dyr ved eksponeringsniveauer, der svarede til kliniske eksponeringsniveauer med mulig relevans for klinisk brug, på følgende områder: mave-tarm-kanalen, knoglemarv, øjne, testes, lever, nyre, knogle og hjerte. Disse virkninger var generelt reversible under restitutionperioden uden dosering, men virkninger i øjne og testes var betydningsfulde undtagelser som følge af manglende restitution.

I forsøg med toksicitet ved gentagne doser blev der set lungeforandringer (skummende alveolære makrofager) hos aber ved $\geq 0,2$ gange humant AUC; disse var dog minimale og svarede til dem, der blev rapporteret som baggrundsfund hos naive aber, og der var ingen klinisk dokumentation for respirationsbesvær hos disse aber.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med brigatinib.

Brigatinib var ikke mutagen *in vitro* i analyserne af bakteriel revers mutation (Ames) eller kromosomforandringer af pattedyrsceller, men øgede antallet af mikrokerner i en test af mikrokerner i rotteknoglemarv. Mikrokerneinduktionsmekanismen var unormal kromosomsegregering

(aneugenicitet) og ikke en klastogen virkning på kromosomerne. Denne virkning blev observeret ved ca. fem gange den humane eksponering ved dosen på 180 mg en gang daglig.

Brigatinib kan hæmme handyrers fertilitet. Testikeltoksicitet blev observeret i dyreforsøg med gentagne doser. Fund hos rotter omfattede lavere vægt af testikler, sædblærer og prostatakirtel samt tubulær degeneration af testiklerne. Disse virkninger var ikke reversible i restitutionperioden. Fund hos aber omfattede reduceret størrelse af testiklerne sammen med tegn på hypospermatogenese i mikroskopiundersøgelser. Disse virkninger var reversible i restitutionperioden. Samlet set forekom disse virkninger på handyrers forplantningsorganer hos rotter og aber ved eksponeringer $\geq 0,2$ gange det AUC, der er observeret hos patienter, som fik en dosis på 180 mg en gang daglig. Der blev ikke observeret tydelige bivirkninger på hundyrers forplantningsorganer i generelle toksikologiforsøg hos rotter og aber.

I et forsøg af embryo-føtal udvikling med administration af daglige doser af brigatinib til drægtige rotter under organogenese blev der observeret dosisrelaterede knogleanomalier ved doser ned til ca. 0,7 gange human eksponering efter AUC med dosen på 180 mg en gang daglig. Fundene omfattede embryo-letalitet, hæmmet fostervækst og knoglevariationer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Kolloid hydrofob silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Talkum

Macrogol

Polyvinylalkohol

Titandioxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skrueåbning med folieforsøgning indeholdende enten 60 eller 120 filmovertukne tabletter og én HDPE-kapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmemeforseglet papirlamineret folie i en pakning med enten 28, 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skruelåg med folieforsegling indeholdende enten 7 eller 30 filmovertrukne tabletter og én HDPE-tørrekapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmemeforseglet papirlamineret folie i en pakning med enten 7 eller 28 filmovertrukne tabletter.

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med bred åbning og todelt, børnesikret skruelåg med folieforsegling indeholdende 30 filmovertrukne tabletter og én HDPE-tørrekapsel med tørremiddel.

Blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmemeforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 28 filmovertrukne tabletter.

Pakning til behandlingsopstart Alunbrig 90 mg of 180 mg filmovertrukne tabletter

Hver pakning indeholder to pakninger i en ydre samlepakning:

- Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
1 blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmemeforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 7 filmovertrukne tabletter.
- Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
3 blisterkort bestående af gennemsigtig, termoformbart polychlortrifluorethylen (PCTFE) med bagside af varmemeforseglet papirlamineret folie i en pakning indeholdende 21 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienten skal instrueres om at lade tørremidlet blive i beholderen og ikke sluge det.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Alunbrig 30 mg filmoovertrukne tabletter

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

Alunbrig 90 mg filmoovertrukne tabletter

EU/1/18/1264/005	7 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/006	30 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/007	7 tabletter i æske
EU/1/18/1264/008	28 tabletter i æske

Alunbrig 180 mg filmoovertrukne tabletter

EU/1/18/1264/009	30 tabletter i beholder
EU/1/18/1264/010	28 tabletter i æske

Alunbrig Pakning til behandlingsopstart

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletter i 2 æsker samlet i ydre æske
------------------	--

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 november 2018

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før lancering af Alunbrig skal Markedsføringsindehaver (MAH) opnå enighed med den nationale kompetente myndighed i hver medlemsstat omkring indhold og format af et

risikominimeringsprogram. Det skal beskrive medie for kommunikation, distributionskanal samt eventuelle andre aspekter i programmet.

Markedsføringsindehaver skal sikre sig, at enhver sundhedsprofessionel, behandler eller patient, der forventes at udskrive, give eller anvende Alunbrig, har adgang til eller er forsynet med den nedennævnte uddannelsespakke:

- **Patientkort**

Patientkortet skal indeholde følgende nøglebudskaber:

- En advarsel/information til sundhedsprofessionelle, der på et hvilket som helst tidspunkt behandler en patient inklusive under en akut nødsituation, om behandling med Alunbrig,
- At behandling med Alunbrig kan øge risikoen for lungelidelser efter kort tids behandling (inklusive interstitiel lungesygdom og pneumonitis).
- Beskrivelse af symptomer og signaler, der giver anledning til sikkerhedsmæssig bekymring samt hvornår læge skal kontaktes
- Kontaktdetaljer på lægen, der har udskrevet Alunbrig

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
120 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
Alunbrig 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton:
PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
112 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 30 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
7 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton:
Alunbrig 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton
PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
7 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Alunbrig 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING (FORSYNET MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 90 mg filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.
Hver 180 mg filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart
Hver pakning indeholder to primære æsker i en ydre æske.
7 filmovertukne tabletter med Alunbrig 90 mg
21 filmovertukne tabletter med Alunbrig 180 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Alunbrig 90 mg tages en gang daglig i de første 7 dage og derefter tages Alunbrig 180 mg en gang daglig.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PRIMÆR ÆSKE TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING – 7 TABLETTER, 90 MG –
7 DAGES BEHANDLING (UDEN BLÅ BOKS INFORMATION)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart
Indeholder 7 filmovertukne tabletter med Alunbrig 90 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Dag 1 til dag 7

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER-TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING- 90 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**PRIMÆR ÆSKE TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING –
21 TABLETTER, 180 MG– 21 DAGES BEHANDLING (UDEN BLÅ BOKS INFORMATION)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
Pakning til behandlingsopstart.
Indeholder 21 filmovertukne tabletter med Alunbrig 180 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Tag kun én tablet om dagen.

Dag 8 til dag 28

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER-TIL BEHANDLINGSOPSTARTSPAKNING – 180 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmoovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET PÅ BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alunbrig 180 mg filmovertukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ydre karton:
Kapsel med tørremiddel må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/009 30 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ydre karton:
Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ydre karton
PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter
brigatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1264/010 28 tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Alunbrig 180 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alunbrig 180 mg filmoovertrukne tabletter
brigatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Alunbrig 30 mg filmoovertrukne tabletter
Alunbrig 90 mg filmoovertrukne tabletter
Alunbrig 180 mg filmoovertrukne tabletter
brigatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alunbrig
3. Sådan skal du tage Alunbrig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Alunbrig indeholder det aktive stof brigatinib, som er type kræftmedicin som kaldes en kinase-hæmmer. Alunbrig bruges til behandling af voksne med fremskredne stadier af **lungekræft** af typen ikke-småcellet lungeskræft. Det gives til patienter med en form for lungeskræft, som er relateret til en defekt i et gen, der kaldes anaplastisk lymfom-kinase (*ALK*).

Sådan virker Alunbrig

Det defekte gen danner et unormalt protein, som kaldes en kinase, der stimulerer væksten af kræftcellerne. Alunbrig blokerer virkningen af dette protein, hvilket forsinker vækst og spredning af kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alunbrig

Tag ikke Alunbrig

- hvis du er **allergisk** over for brigatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Alunbrig samt under behandlingen, hvis du har:

- **problemer med lungerne eller vejrtrækningen**
Problemer med lungerne, som kan være alvorlige, forekommer hyppigst i de første 7 dage af behandlingen. Symptomerne kan ligne de symptomer, der skyldes lungeskræft. Fortæl det til

lægen, hvis du får nye symptomer eller dine symptomer bliver værre, herunder at du føler ubehag ved vejtrækning, åndenød, bryst smerter, hoste og feber.

- **for højt blodtryk**
- **langsom puls (bradykardi)**
- **synsforstyrrelser**
Fortæl lægen om alle tegn på synsforstyrrelser, så som lysglimt, sløret syn, lysfølsomhed, der forekommer under behandlingen.
- **problemer med musklerne**
Fortæl lægen om alle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse.
- **problemer med bugspytkirtlen**
Fortæl det til lægen, hvis du har smerter i den øvre del af maven, herunder mavesmerter der forværres ved indtagelse af mad, og som kan sprede sig til ryggen, vægttab eller kvalme.
- **problemer med leveren**
Fortæl det til lægen, hvis du har smerter i højre side af maveregionen, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene eller mørk urin.
- **højt blodsukker**
- **lysfølsomhed**
Tilbring kun begrænset tid i solen under behandlingen og i mindst 5 dage efter din sidste dosis. Bær hat og beskyttende beklædning og brug bredspektret solcreme og læbepomade med UVA/UVB-filter med faktor 30 eller højere, når du er ude i solen. Det vil beskytte dig mod mulig solskoldning.

Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med nyrerne eller er i dialyse. Symptomer på nyreproblemer kan omfatte kvalme, ændret urinmængde eller hyppighed af vandladning, unormale blodprøver (se afsnit 4).

Det kan være nødvendigt for lægen at ændre behandlingen eller afbryde behandling med Alunbrig midlertidigt eller permanent. Se også begyndelsen af afsnit 4.

Brug til børn og unge

Der er ikke udført forsøg med Alunbrig til børn og unge. Behandling med Alunbrig frarådes til personer under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Alunbrig

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Disse lægemidler kan påvirke eller påvirkes af Alunbrig:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** lægemidler til behandling af svampeinfektioner
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** lægemidler til behandling af hiv-infektion
- **clarithromycin, telithromycin, troleandomycin:** lægemidler til behandling af bakterieinfektioner
- **nefazodon:** et lægemiddel til behandling af depression
- **perikon:** et naturlægemiddel til behandling af depression
- **carbamazepin:** et lægemiddel til behandling af epilepsi, maniske/depressive episoder og visse smertelidelser
- **phenobarbital, phenytoin:** lægemidler til behandling af epilepsi
- **rifabutin, rifampicin:** lægemidler til behandling af tuberkulose eller visse andre infektioner
- **digoxin:** et lægemiddel til behandling af hjerteproblemer
- **dabigatran:** et lægemiddel, der hæmmer koagulering af blod
- **colchicin:** et lægemiddel til behandling af gigtanfald
- **pravastatin, rosuvastatin:** lægemidler, der sænker forhøjede kolesterolniveauer
- **methotrexat:** et lægemiddel til behandling af svær ledbetændelse, kræft og hudsygdommen psoriasis

- **sulfasalazin:** et lægemiddel til behandling af svær tarmbetændelse og reumatisk ledbetændelse
- **efavirenz, etravirin:** lægemidler til behandling af hiv-infektion
- **modafinil:** et lægemiddel til behandling af narkolepsi
- **bosentan:** et lægemiddel til behandling af pulmonal hypertension
- **nafcillin:** et lægemiddel til behandling af bakterieinfektioner
- **alfentanil, fentanyl:** et lægemiddel til behandling af smerter
- **quinidin:** et lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus:** lægemidler, der undertrykker immunsystemet

Brug af Alunbrig sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt og produkter indeholdende grapefrugt under behandlingen, da de kan ændre mængden af brigatinib i din krop.

Graviditet

Alunbrig **frarådes** under graviditeten, medmindre fordelene opvejer risikoen for barnet. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds om risikoen ved at tage Alunbrig under graviditeten.

Kvinder i den fødedygtige alder, der er i behandling med Alunbrig, skal undgå at blive gravide. Der skal bruges effektiv ikke-hormonbaseret prævention under behandlingen og i 4 måneder efter endt behandling med Alunbrig. Spørg lægen om den form for prævention, der er bedst egnet til dig.

Amning

Undlad at amme under behandling med Alunbrig. Det er ukendt, om brigatinib udskilles i human mælk, og det kan muligvis skade barnet.

Frugtbarhed

Mænd i behandling med Alunbrig bør undgå at gøre en kvinde gravid og benytte effektiv prævention under behandlingen og i 3 måneder efter endt behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Alunbrig kan give synsforstyrrelser, svimmelhed eller træthed. Undlad at føre motorkøretøj eller bruge maskiner under behandlingen, hvis du oplever disse symptomer.

Alunbrig indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Alunbrig indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Alunbrig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis

En 90 mg tablet en gang daglig i de første 7 dage af behandlingen, og derefter en 180 mg tablet en gang daglig.

Undlad at ændre dosis uden at tale med lægen. Din læge kan tilpasse din dosis efter dine behov, og dette kan betyde, at du skal tage en 30 mg tablet for at opnå en ny lægeanbefalet dosis.

Pakning til behandlingsopstart.

Når du starter behandlingen med Alunbrig, vil lægen muligvis ordinere en pakning til behandlingsopstart. For at hjælpe dig med at starte behandlingen, indeholder hver pakning til behandlingsopstart en ydre pakning med to indre pakninger, der indeholder

- 7 Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
- 21 Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

Den påkrævede dosis er trykt på pakningen til behandlingsopstart.

Anvendelse

- Tag Alunbrig en gang daglig på samme tidspunkt hver dag.
- Synk tabletterne hele sammen med et glas vand. Tabletterne må ikke knuses eller opløses.
- Tabletterne kan tages med eller uden mad.
- Hvis du kaster op efter at have taget Alunbrig, må du ikke tage flere tabletter, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Slug ikke tørrekapslen i beholderen.

Hvis du har taget for meget Alunbrig

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du har taget flere tabletter end anbefalet.

Hvis du har glemt at tage Alunbrig

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Alunbrig

Hold ikke op med at tage Alunbrig uden at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- **for højt blodtryk**
Fortæl det til lægen, hvis du får hovedpine, sløret syn, brystmerter eller åndenød.
- **problemer med synet**
Fortæl det til lægen, hvis dit syn ændres og du oplever synsforstyrrelser som for eksempel lysglimt, sløret syn eller lysfølsomhed. Din læge vil muligvis stoppe behandling med Alunbrig og henvise dig til en øjenlæge.

- **forhøjede niveauer af kreatinkinase i blodet (set i test)** – kan være tegn på muskelskader, for eksempel i hjertemusklen. Fortæl det til lægen, hvis du har uforklarlige muskelsmerter eller ømme eller svage muskler.
- **forhøjede niveauer af amylase eller lipase i blodet (set i test)** – kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen
Fortæl det til lægen, hvis du har smerter i den øverste del af maven, herunder mavesmerter, der bliver værre, når du spiser, og eventuelt stråler om i ryggen, eller hvis du taber dig eller har kvalme.
- **forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet (aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) (set i test)** – kan være tegn på levercelleskader. Fortæl det til lægen, hvis du får smerter i højre side af maven, hvis din hud eller det hvide i dine øjne bliver gulfarvet, eller hvis din urin er mørk.
- **forhøjet blodsukker**
Fortæl det til lægen, hvis du føler dig meget tørstig, skal lade vandet oftere end sædvanligt, er meget sulten, har kvalme, er svag eller træt eller er forvirret.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- **lungebetændelse**
Fortæl det til lægen, hvis du får nye problemer med lungerne eller vejrtrækningen, eller hvis eksisterende problemer bliver værre, herunder bryst smerter, hoste og feber, især i den første uge med Alunbrig, da det kan være tegn på alvorlige lungeproblemer.
- **langsom puls**
Fortæl det til lægen, hvis du har smerter eller ubehag i brystet, hvis din puls ændres, eller hvis du bliver svimmel eller ør eller besvimer.
- **følsomhed over for sollys**
Fortæl det til lægen, hvis du udvikler hudreaktioner.
Se også punkt 2, “Advarsler og forsigtighedsregler”.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelse i bugspytkirtlen, som kan medføre alvorlige og vedvarende mavesmerter, med eller uden kvalme og opkastning (pankreatit)

Andre mulige bivirkninger er:

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (pneumoni)
- forkølelssymptomer (infektion i de øvre luftveje)
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) i blodprøver
- nedsat antal hvide blodlegemer i tests (neutrofiler og lymfocytter)
- blodet er længere tid om at størkne (set i test ved aktiveret partiel protrombintid)
- blodprøver kan vise forhøjet niveau i blodet af:
 - insulin
 - kalcium
- blodprøver kan vise nedsat niveau i blodet af:
 - fosfor
 - magnesium
 - natrium
 - kalium
- nedsat appetit
- hovedpine
- symptomer som for eksempel følelsesløshed, en snurrende eller prikkende fornemmelse, svækkelse eller smerter i hænder og fødder (perifer neuropati)
- svimmelhed
- hoste
- åndenød

- diarré
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter, mavepine
- forstoppelse
- betændelse i munden og på læberne (stomatit)
- forhøjede niveauer af enzymet alkalisk fosfatase i blodprøver – kan være tegn på organsvigt eller -skade
- udslæt
- kløe i huden
- led- eller muskelsmerter (inklusive muskelkramper)
- forhøjet niveau af kreatinin i blodprøver – kan være tegn på nedsat nyrefunktion
- træthed
- hævelser på grund af vand i kroppen
- feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lavt antal blodplader, hvilket kan øge risikoen for blødninger og blå mærker
- svært ved at sove (søvnløshed)
- hukommelsesbesvær
- smagsforstyrrelser
- unormal hjerteaktivitet (forlænget QT-interval målt med et elektrokardiogram (EKG))
- hurtig puls (takykardi)
- hjertebanken
- mundtørhed
- forstoppelse
- luftafgang fra tarmen
- forhøjede niveauer af laktatdehydrogenase i blodprøver – kan være tegn på nedbrydning af væv
- forhøjet niveau af bilirubin i blodprøver
- tør hud
- muskel- og knoglesmerter i brystet
- smerter i arme og ben
- stivhed i muskler og led
- smerter og ubehag i brystet
- smerter
- forhøjet niveau af kolesterol i blodprøver
- vægttab

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på enten etiketten på beholderen eller på blisterkortet og på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Alunbrig indeholder:

- Aktivt stof: brigatinib.
En 30 mg filmovertrukken tablet indeholder 30 mg brigatinib.
En 90 mg filmovertrukken tablet indeholder 90 mg brigatinib.
En 180 mg filmovertrukken tablet indeholder 180 mg brigatinib.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat (type A), kolloid hydrofob silica, magnesiumstearat, talkum, macrogol, polyvinylalkohol og titandioxid (se også afsnit 2 "Alunbrig indeholder lactose" og "Alunbrig indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Alunbrig filmovertrukne tabletter er hvide til offwhite og ovale (90 mg og 180 mg) eller runde (30 mg). De er hvælvede på over- og undersiden.

Alunbrig 30 mg:

- En 30 mg tablet indeholder 30 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 7 mm i diameter og har "U3" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 90 mg:

- En 90 mg tablet indeholder 90 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 15 mm lang og har "U7" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig 180 mg:

- En 180 mg tablet indeholder 180 mg brigatinib.
- Den filmovertrukne tablet er ca. 19 mm lang og har "U13" præget på den ene side og intet på den anden side.

Alunbrig fås i blisterpakninger med:

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

Alunbrig fås i plastbeholdere med børnesikret skruelåg. Hver flaske indeholder en kapsel med tørremiddel og er pakket i en ydre karton med:

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

Lad tørrekapslen blive i beholderen.

Alunbrig fås som en pakning til behandlingsopstart. Hver pakning består af en udvendig æske med to indvendige æsker med:

- Alunbrig 90 mg filmovertrukne tabletter
1 plastfoliestrip (blister) med 7 filmovertrukne tabletter
- Alunbrig 180 mg filmovertrukne tabletter

3 plastfoliestrips (blister) med 21 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.