

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten
Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 56 mg lactosemonohydraat.

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 168 mg lactosemonohydraat.

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 336 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte tot crèmekleurige filmomhulde tablet met een diameter van circa 7 mm lang met “U3” ingedrukt aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte tot crèmekleurige filmomhulde tablet van circa 15 mm lang met “U7” ingedrukt aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte tot crèmekleurige filmomhulde tablet van circa 19 mm lang, met “U13” ingedrukt aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alunbrig is geïndiceerd voor gebruik als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ALK-positief (anaplastisch-lymfoomkinase) gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die niet eerder zijn behandeld met een ALK-remmer.

Alunbrig is geïndiceerd voor gebruik als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met ALK-positief gevorderd NSCLC die eerder zijn behandeld met crizotinib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Alunbrig moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

De status van ALK-positief NSCLC moet bekend zijn voordat de Alunbrig-behandeling kan worden geïnitieerd. Een gevalideerde ALK-test is noodzakelijk voor de selectie van patiënten met ALK-positief NSCLC (zie rubriek 5.1). De beoordeling van ALK-positief NSCLC moet worden uitgevoerd door laboratoria met een aangetoonde vakkundigheid in de specifieke gebruikte technologie.

Dosering

De aanbevolen startdosis Alunbrig is 90 mg eenmaal daags tijdens de eerste 7 dagen en vervolgens 180 mg eenmaal daags.

Als Alunbrig gedurende 14 dagen of langer wordt onderbroken vanwege een andere reden dan bijwerkingen, moet de behandeling worden hervat op 90 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen alvorens de dosis te verhogen tot de eerder verdragen dosis.

Als de patiënt een dosis overslaat of na inname van een dosis moet braken, mag geen aanvullende dosis worden toegediend en moet de volgende dosis op het geplande tijdstip worden ingenomen.

De behandeling moet worden voortgezet zolang een klinisch voordeel wordt waargenomen.

Dosisaanpassingen

Op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid zijn mogelijk dosisonderbrekingen en/of dosisverlagingen noodzakelijk.

De niveaus voor dosisverlaging van Alunbrig staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen niveaus voor dosisverlaging van Alunbrig

Dosis	Niveaus voor dosisverlaging		
	Eerste	Tweede	Derde
90 mg eenmaal daags (eerste 7 dagen)	verlagen tot 60 mg eenmaal daags	permanent staken	niet van toepassing
180 mg eenmaal daags	verlagen tot 120 mg eenmaal daags	verlagen tot 90 mg eenmaal daags	verlagen tot 60 mg eenmaal daags

Alunbrig moet permanent worden gestaakt als de patiënt de dosis van 60 mg eenmaal daags niet verdraagt.

De aanbevelingen voor dosisaanpassingen van Alunbrig voor het beheersen van bijwerkingen, staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen van Alunbrig bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis	Graad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Bij optreden in de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op hetzelfde dosisniveau worden hervat, en niet worden verhoogd tot 180 mg eenmaal daags. • Als ILD/pneumonitis optreedt na de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op hetzelfde dosisniveau worden hervat. • Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Als ILD/pneumonitis optreedt in de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 worden hervat, en niet worden verhoogd tot 180 mg eenmaal daags. • Als ILD/pneumonitis optreedt na de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde. Alunbrig moet worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1. • Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig moet permanent worden gestaakt.
Hypertensie	Hypertensie van graad 3 (SBD \geq 160 mmHg of DBD \geq 100 mmHg, medische interventie geïndiceerd, meer dan één bloeddrukverlagend geneesmiddel, of indicatie voor intensievere therapie dan in het verleden is toegepast)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad \leq 1 (SBD < 140 mmHg en DBD < 90 mmHg) en vervolgens op dezelfde dosis worden hervat. • Indien hypertensie van graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad \leq 1 en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
	Hypertensie van graad 4 (levensbedreigende gevolgen, dringende interventie geïndiceerd)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad \leq 1 (SBD < 140 mmHg en DBD < 90 mmHg) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt. • Als opnieuw hypertensie van graad 4 optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Bradycardie (hartslag lager dan 60 bpm)	Symptomatische bradycardie	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot herstel van asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust. Als er een gelijktijdig gegeven geneesmiddel waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, geïdentificeerd en gestaakt wordt of als de dosis ervan wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op dezelfde dosis. Als er geen gelijktijdig gegeven geneesmiddel waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, geïdentificeerd wordt of als bijdragende gelijktijdig gegeven geneesmiddelen niet gestaakt worden of de dosis ervan niet wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Bradycardie met levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd	<ul style="list-style-type: none"> Als er een bijdragend gelijktijdig gegeven geneesmiddel geïdentificeerd en gestaakt wordt of als de dosis ervan wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1, met een frequente monitoring volgens klinische indicatie. Alunbrig moet permanent worden gestaakt als geen bijdragend gelijktijdig gegeven geneesmiddel wordt geïdentificeerd. In het geval van een recidief moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
Verhoging van CK	Verhoging van CK tot graad 3 of 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) met spierpijn of -zwakte van graad ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van CK-verhoging tot graad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis. Als verhoging van CK tot graad 3 of 4 opnieuw optreedt met spierpijn of -zwakte van graad ≥ 2, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel van CK-verhoging tot graad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Verhoging van lipase of amylase	Verhoging van lipase of amylase tot graad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis. Als verhoging van lipase of amylase tot graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Verhoging van lipase of amylase tot graad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
Hepatotoxiciteit	Verhoging tot graad ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) met bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde of een waarde die lager is dan of gelijk is aan $3 \times \text{ULN}$, en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Verhoging tot graad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) van ALAT of ASAT met gelijktijdige verhoging van totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ in afwezigheid van cholestase of hemolyse	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet permanent worden gestaakt.
Hyperglykemie	Voor graad 3 (hoger dan 250 mg/dl of 13,9 mmol/l) of hoger	<ul style="list-style-type: none"> Indien hyperglykemie niet met een optimaal medicatieregime onder controle kan worden gehouden, moet Alunbrig worden onderbroken tot de hyperglykemie op adequate wijze onder controle is. Bij herstel kan Alunbrig worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
Gezichtsstoornis	Graad 2 of 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot graad 1 of de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet permanent worden gestaakt.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Overige bijwerkingen	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op hetzelfde dosisniveau. Indien de bijwerking van graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1. Indien een bijwerking van graad 4 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
Bpm = slagen per minuut (<i>beats per minute</i>); CK = creatinekinase; DBD = diastolische bloeddruk; SBD = systolische bloeddruk; ULN = bovengrens van de normaalwaarde (<i>upper limit of normal</i>)		

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

Speciale populaties

Ouderen

Uit de beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Alunbrig bij patiënten van 65 jaar en ouder, blijkt dat een dosisaanpassing niet vereist is bij ouderen (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten van 85 jaar en ouder.

Leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis Alunbrig is niet vereist voor patiënten met lichte leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse A) of matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse B). Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse C) wordt aanbevolen de startdosis te verlagen tot 60 mg eenmaal daags in de eerste 7 dagen en vervolgens te verhogen tot 120 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing van Alunbrig vereist bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFS) ≥ 30 ml/min). Voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (eGFS < 30 ml/min) wordt aanbevolen de startdosis te verlagen tot 60 mg eenmaal daags in de eerste 7 dagen en vervolgens te verhogen tot 90 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen moeten nauwlettend worden gemonitord op nieuwe of verergerende ademhalings symptomen die kunnen wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, enz.), in het bijzonder in de eerste week (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Alunbrig bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alunbrig is bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water worden ingeslikt. Alunbrig mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Grapefruit of grapefruitsap (pompelmoes of pompelmoessap) kan de plasmaconcentraties van brigatinib verhogen en dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pulmonale bijwerkingen

Ernstige, levensbedreigende en fatale pulmonale bijwerkingen, waaronder die met kenmerken die overeenkomen met ILD/pneumonitis, kunnen optreden bij patiënten die met Alunbrig behandeld zijn (zie rubriek 4.8).

De meeste pulmonale bijwerkingen werden waargenomen in de eerste 7 dagen van de behandeling. De pulmonale bijwerkingen van graad 1-2 verdwenen door het onderbreken van de behandeling of het aanpassen van de dosis. Een hogere leeftijd en korter interval (minder dan 7 dagen) tussen de laatste dosis crizotinib en de eerste dosis Alunbrig werden onafhankelijk geassocieerd met een hogere frequentie van deze pulmonale bijwerkingen. Deze factoren moeten in overweging worden genomen wanneer de behandeling met Alunbrig wordt geïnitieerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD of door geneesmiddelen geïnduceerde pneumonitis, werden uitgesloten van de registratie-onderzoeken.

Sommige patiënten kregen later in de behandeling met Alunbrig te maken met pneumonitis.

Patiënten moeten worden gemonitord op nieuwe of verergerende ademhalingsymptomen (bijv. dyspneu, hoesten, etc.), in het bijzonder in de eerste week van de behandeling. Er moet onmiddellijk onderzocht worden of er bewijs is van pneumonitis bij een patiënt met verergerende ademhalingsymptomen. Indien pneumonitis vermoed wordt, moet de dosis Alunbrig worden onderbroken en moet de patiënt op andere oorzaken van de symptomen (bijv. longembolie, tumorprogressie en infectieuze pneumonie) worden beoordeeld. De dosis moet naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Hypertensie is opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met Alunbrig moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. Hypertensie moet worden behandeld volgens de standaardrichtlijnen voor beheersing van de bloeddruk. De hartslag moet vaker worden gemonitord als patiënten gelijktijdig een geneesmiddel gebruiken waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, en gebruik van het middel niet kan worden vermeden. Bij ernstige hypertensie (\geq graad 3) moet Alunbrig worden onderbroken tot de hypertensie is hersteld tot graad 1 of tot de baselinewaarde. De dosis moet naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Bradycardie

Bradycardie is opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8). Wees voorzichtig wanneer Alunbrig wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken. De hartslag en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Indien symptomatische bradycardie optreedt, moet de behandeling met Alunbrig worden onderbroken en moet het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken, worden beoordeeld. Na herstel moet de dosis naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2). In het geval van levensbedreigende bradycardie, als er geen bijdragende gelijktijdige

medicatie geïdentificeerd wordt of in het geval van een recidief, moet de behandeling met Alunbrig worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Gezichtsstoornis

Gezichtsstoornissen zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om alle zichtproblemen te melden. Bij nieuwe of verergerende ernstige zichtproblemen moet een oogheelkundige beoordeling en dosisverlaging worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Verhoging van creatinekinase (CK)

Verhogingen van CK zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in hun spieren te melden. Tijdens de behandeling met Alunbrig moeten de CK-niveaus regelmatig worden gecontroleerd. Op basis van de ernst van de CK-verhoging en indien geassocieerd met spierpijn of -zwakte moet de behandeling met Alunbrig worden onderbroken en moet de dosis naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Verhogingen van alvelesklierenzymen

Verhogingen van amylase en lipase zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met Alunbrig moeten lipase en amylase regelmatig worden gecontroleerd. Op basis van de ernst van de laboratoriumafwijkingen moet de behandeling met Alunbrig worden onderbroken en moet de dosis naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

Verhogingen van leverenzymen (aspartaataminotransferase, alanineaminotransferase) en bilirubine zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld (zie rubriek 4.8). De leverfunctie (inclusief ASAT, ALAT en totaalbilirubine) moet worden bepaald voordat Alunbrig wordt geïnitieerd en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. Daarna moet de patiënt regelmatig worden gecontroleerd. Op basis van de ernst van de laboratoriumafwijkingen moet de behandeling worden onderbroken en moet de dosis naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Verhogingen van bloedsuikerspiegels zijn opgetreden bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld. De nuchtere bloedsuikerspiegel moet worden bepaald voordat Alunbrig wordt geïnitieerd en vervolgens moet deze regelmatig worden gemonitord. Zo nodig moet een antihyperglykemische behandeling worden geïnitieerd of geoptimaliseerd. Indien hyperglykemie niet met een optimaal medicatieregime onder controle kan worden gehouden, moet Alunbrig worden onderbroken tot de hyperglykemie op adequate wijze onder controle is. Na herstel moet worden overwogen de dosis te verlagen volgens tabel 1 of de behandeling met Alunbrig te stoppen.

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Alunbrig en krachtige CYP3A-remmers dient te worden vermeden. Indien gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers niet kan worden vermeden, moet de dosis Alunbrig worden verlaagd van 180 mg naar 90 mg of van 90 mg naar 60 mg. Na stopzetting van een krachtige CYP3A-remmer moet Alunbrig worden hervat op de dosis die werd verdragen vóór de initiatie van de krachtige CYP3A-remmer.

Gelijktijdig gebruik van Alunbrig en krachtige en matige CYP3A-inductoren dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Indien het gelijktijdige gebruik van matige CYP3A-inductoren niet kan

worden vermeden, kan de dosis Alunbrig in stappen van 30 mg worden verhoogd nadat de huidige dosis Alunbrig gedurende 7 dagen goed werd verdragen, echter tot maximaal de dubbele dosis Alunbrig die werd verdragen voordat met de matige CYP3A-inductor werd begonnen. Na het stopzetten van een matige CYP3A-inductor, moet Alunbrig worden hervat met de dosis die werd verdragen voordat met de matige CYP3A-inductor werd begonnen.

Fotosensibiliteit en fotodermatose

Bij patiënten die met Alunbrig werden behandeld is fotosensibiliteit voor zonlicht opgetreden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd langdurige blootstelling aan zonlicht te vermijden wanneer ze Alunbrig nemen en nog minstens 5 dagen nadat de behandeling is stopgezet. In de openlucht moeten patiënten een hoofddeksel en beschermende kleding dragen alsook een breed spectrum zonnebrandmiddel en lippenbalsem (minstens factor 30) tegen ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) gebruiken om mogelijke zonnebrand te helpen voorkomen. Bij ernstige fotosensibiliteitsreacties (3° graad of meer) mag Alunbrig niet worden toegediend tot de patiënt is hersteld tot baseline. De dosis moet dienovereenkomstig worden gewijzigd (zie rubriek 4.2).

Vruchtbaarheid

Vruchtbare vrouwen moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met Alunbrig en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken. Mannen met vruchtbare vrouwelijke partners moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis Alunbrig effectieve anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.6).

Lactose

Alunbrig bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Middelen die de plasmaconcentraties van brigatinib kunnen verhogen

CYP3A-remmers

In-vitro-studies hebben aangetoond dat brigatinib een substraat is van CYP3A4/5. Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van meerdere doses van 200 mg itraconazol (een krachtige CYP3A-remmer) tweemaal daags met een enkele dosis van 90 mg brigatinib tot een verhoogde C_{max} van brigatinib met 21%, AUC_{0-INF} met 101% (verdubbeling) en AUC_{0-120} met 82% (< verdubbeling), in vergelijking met een dosis 90 mg brigatinib die alleen werd toegediend. Het gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A-remmers met Alunbrig, waaronder onder meer bepaalde virostatica (bijv. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), macrolide antibiotica (bijv. claritromycine, telitromycine, troleandomycine), antimycotica (bijv. ketoconazol, voriconazol) en nefazodon moet worden vermeden. Indien gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers niet kan worden vermeden, moet de dosis Alunbrig met circa 50% worden verlaagd (d.w.z. van 180 mg naar 90 mg of van 90 mg naar 60 mg). Na stopzetting van een krachtige CYP3A-remmer moet Alunbrig worden hervat op de dosis die werd verdragen vóór de initiatie van de krachtige CYP3A-remmer.

Matige CYP3A-remmers (bijv. diltiazem en verapamil) kunnen de AUC van brigatinib met circa 40% doen stijgen op basis van simulaties van een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model. Er is

geen dosisaanpassing vereist bij Alunbrig in combinatie met matige CYP3A-remmers. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord wanneer Alunbrig gelijktijdig wordt toegediend met matige CYP3A-remmers.

Grapefruit of grapefruitsap (pompelmoes of pompelmoessap) kan de plasmaconcentraties van brigatinib ook verhogen en dient te worden vermeden (zie rubriek 4.2).

CYP2C8-remmers

In-vitro-studies hebben aangetoond dat brigatinib een substraat is van CYP2C8. Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van meerdere doses van 600 mg gemfibrozil (een krachtige CYP2C8-remmer) tweemaal daags met een enkele dosis van 90 mg brigatinib tot een verlaagde C_{\max} van brigatinib met 41%, $AUC_{0-\infty}$ met 12% en AUC_{0-120} met 15%, in vergelijking met een dosis 90 mg brigatinib die alleen wordt toegediend. Gemfibrozil heeft geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van brigatinib en het onderliggende mechanisme voor de verminderde blootstelling van brigatinib is onbekend. Er is geen dosisaanpassing vereist bij een gelijktijdige toediening van matige CYP2C8-remmers.

P-gp- en BCRP-remmers

Brigatinib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) *in vitro*. Aangezien brigatinib een hoge oplosbaarheid en hoge doorlaatbaarheid vertoont, wordt niet verwacht dat remming van P-gp en BCRP een klinisch betekenisvolle verandering teweegbrengt in de systemische blootstelling van brigatinib. Er is geen dosisaanpassing vereist van Alunbrig tijdens de gelijktijdige toediening met P-gp- en BCRP-remmers.

Middelen die de plasmaconcentraties van brigatinib kunnen verlagen

CYP3A-inductoren

Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van meerdere doses van 600 mg rifampicine (een krachtige CYP3A-inductor) eenmaal daags met een enkele dosis van 180 mg brigatinib tot een verlaagde brigatinib C_{\max} met 60%, $AUC_{0-\infty}$ met 80% (vervielfvoudiging) en AUC_{0-120} met 80% (vervielfvoudiging), in vergelijking met een dosis 180 mg brigatinib die alleen wordt toegediend. Het gelijktijdige gebruik van krachtige CYP3A-inductoren met Alunbrig, waaronder onder meer rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, rifabutine, fenobarbital en sint-janskruid moet worden vermeden.

Matige CYP3A-inductoren kunnen de AUC van brigatinib met circa 50% doen dalen op basis van simulaties van een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model. Het gelijktijdige gebruik van matige CYP3A-inductoren met Alunbrig, waaronder onder meer efavirenz, modafinil, bosentan, etravirine en nafcilline moet worden vermeden. Indien het gelijktijdige gebruik van matige CYP3A-inductoren niet kan worden vermeden, kan de dosis Alunbrig in stappen van 30 mg worden verhoogd nadat de huidige dosis Alunbrig gedurende 7 dagen goed werd verdragen, echter tot maximaal de dubbele dosis Alunbrig die werd verdragen voordat met de matige CYP3A-inductor werd begonnen. Na het stopzetten van een matige CYP3A-inductor moet Alunbrig worden hervat met de dosis die werd verdragen voordat met de matige CYP3A-inductor werd begonnen.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties door brigatinib kunnen veranderen

CYP3A-substraten

In-vitro-studies in hepatocyten hebben aangetoond dat brigatinib een inductor is van CYP3A4. Bij patiënten met kanker leidde het gelijktijdig toedienen van meerdere dosissen van 180 mg Alunbrig per dag en een enkele orale dosis van 3 mg midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, tot een verlaging van midazolam C_{\max} van 16%, $AUC_{0-\infty}$ van 26% en $AUC_{0-\text{last}}$ van 30% vergeleken met de orale toediening van alleen een dosis van 3 mg midazolam. Brigatinib verlaagt de plasmaconcentraties van

gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A. Daarom moet gelijktijdige toediening van Alunbrig met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, fentanyl, kinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) worden vermeden, omdat de effectiviteit ervan kan worden verminderd.

Alunbrig kan ook andere enzymen en transporteiwitten (bijv. CYP2C, P-gp) induceren via dezelfde mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de inductie van CYP3A (bijv. activatie van de pregnaan-X-receptor).

Substraten van transporteiwitten

De gelijktijdige toediening van brigatinib met substraten van P-gp, (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine), BCRP (bijv. methotrexaat, rosuvastatine, sulfasalazine), organische kationtransporteiwit 1 (OCT1), 'multidrug and toxin extrusion protein'-1 (MATE1) en -2K (MATE2K) kan de plasmaconcentraties van deze middelen verhogen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord wanneer Alunbrig gelijktijdig wordt toegediend met substraten van deze transporteiwitten met een smalle therapeutische index (bijv. digoxine, dabigatran, methotrexaat).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen die met Alunbrig worden behandeld, moeten worden geadviseerd niet zwanger te raken. Mannen die met Alunbrig worden behandeld, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling geen kind te verwekken. Vruchtbare vrouwen moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met Alunbrig en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken. Mannen met vrouwelijke vruchtbare partners moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis Alunbrig effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Bij toediening van Alunbrig aan zwangere vrouwen, kan de foetus letsel oplopen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Alunbrig bij zwangere vrouwen. Alunbrig mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met brigatinib noodzakelijk maakt. Indien Alunbrig tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Alunbrig in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat mogelijke uitscheiding in de moedermelk niet kan worden uitgesloten. Tijdens de behandeling met Alunbrig moet borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Alunbrig op de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij mannelijke dieren, kan Alunbrig leiden tot een verminderde vruchtbaarheid bij mannen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen op de vruchtbaarheid bij mensen is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alunbrig heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter voorzichtig zijn wanneer ze gaan rijden of machines gaan bedienen, omdat ze

tijdens het gebruik van Alunbrig last kunnen hebben van gezichtsstoornissen, duizeligheid of vermoeidheid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die werden gemeld door patiënten die met Alunbrig op het aanbevolen dosisregime werden behandeld, waren verhoogde ASAT, verhoogde CK, hyperglykemie, verhoogde lipase, hyperinsulinemie, diarree, verhoogde ALAT, verhoogde amylase, anemie, misselijkheid, vermoeidheid, hypofosfatemie, verlaagd aantal lymfocyten, hoesten, verhoogde alkalinefosfatase, huiduitslag, verhoogde APTT, myalgie, hoofdpijn, hypertensie, verlaagd aantal witte bloedcellen, dyspneu en braken.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) met uitzondering van voorvallen gerelateerd aan ziekteprogressie die werden gemeld door patiënten die met Alunbrig op het aanbevolen dosisregime werden behandeld, waren pneumonie, pneumonitis, dyspneu en pyrexie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder beschreven gegevens geven de blootstelling aan Alunbrig weer bij het aanbevolen dosisregime in drie klinische studies: een fase 3-studie (ALTA 1L) bij patiënten met gevorderd ALK-positief NSCLC die niet eerder met een ALK-remmer waren behandeld (N = 136), een fase 2-studie (ALTA) bij patiënten behandeld met Alunbrig met ALK-positief NSCLC die eerder achteruitgingen met crizotinib (N = 110), en een fase 1/2-dosisescalatie/-expansiestudie bij patiënten met gevorderde maligniteiten (N = 28). Bij deze studies was bij patiënten die Alunbrig kregen volgens het aanbevolen dosisregime, de mediane duur van blootstelling 21,8 maanden.

Bijwerkingen staan vermeld in tabel 3 en zijn opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse, voorkeurstern en frequentie. De frequentiecategorieën zijn zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen op volgorde van frequentie gerangschikt.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met Alunbrig (volgens *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versie 4.03) bij het 180 mg regime (N = 274)

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie- categorie	Bijwerkingen [†] alle graden	Bijwerkingen Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie ^{a,b} Infecties van de bovenste luchtwegen	
	Vaak		Pneumonie ^a
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Verlaagd aantal lymfocyten Verhoogde APTT Verlaagd aantal witte bloedcellen Verlaagd aantal neutrofielen	Verlaagd aantal lymfocyten
	Vaak	Verlaagd aantal bloedplaatjes	Verhoogde APTT Anemie
	Soms		Verlaagd aantal neutrofielen

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie- categorie	Bijwerkingen [†] alle graden	Bijwerkingen Graad 3-4
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Zeer vaak	Hyperglykemie Hyperinsulinemie ^c Hypofosfatemie Hypomagnesiëmie Hypercalciëmie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Verminderde eetlust	
	Vaak		Hypofosfatemie Hyperglykemie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^d Perifere neuropathie ^e Duizeligheid	
	Vaak	Geheugenstoornis Dysgeusie	Hoofdpijn ^d Perifere neuropathie ^e
	Soms		Duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Gezichtsstoornis ^f	
	Vaak		Gezichtsstoornis ^f
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ^g Elektrocardiogram met verlengd QT Tachycardie ^h Palpitaties	Elektrocardiogram met verlengd QT
	Soms		Bradycardie ^g
Bloedvat- aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ⁱ	Hypertensie ⁱ
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Zeer vaak	Hoesten Dyspneu ^j	
	Vaak	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Dyspneu ^j
Maag-darmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde lipase Diarree Verhoogde amylase Misselijkheid Braken Buikpijn ^l Obstipatie Stomatitis ^m	Verhoogde lipase
	Vaak	Droge mond Dyspepsie Flatulentie	Verhoogde amylase Misselijkheid Buikpijn ^l Diarree
	Soms	Pancreatitis	Braken Stomatitis ^m Dyspepsie Pancreatitis

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie- categorie	Bijwerkingen [†] alle graden	Bijwerkingen Graad 3-4
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde ASAT Verhoogde ALAT Verhoogde alkalinefosfatase	
	Vaak	Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd Hyperbilirubinemie	Verhoogde ALAT Verhoogde ASAT Verhoogde alkalinefosfatase
	Soms		Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag ⁿ Pruritus ^o	
	Vaak	Droge huid Fotosensibiliteitsreactie ^p	Huiduitslag ⁿ Fotosensibiliteitsreactie ^p
	Soms		Droge huid Pruritus ^o
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde CK in bloed Myalgie ^q Artralgie	Verhoogde CK in bloed
	Vaak	Pijn in skeletspieren op de borst Pijn in ledemaat Stijfheid in skeletspierstelsel	
	Soms		Pijn in ledematen Pijn in skeletspieren op de borst Myalgie ^q
Nier- en urineweg- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogd creatinine in bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid ^r Oedeem ^s Pyrexie	
	Vaak	Niet-cardiale pijn op de borst Onprettig gevoel op de borst Pijn	Vermoeidheid ^r
	Soms		Pyrexie Oedeem ^s Niet-cardiale pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd cholesterolgehalte in het bloed ^t Gewichtsverlies	
	Soms		Gewichtsverlies

[†] De frequenties voor termen van bijwerkingen die geassocieerd worden met chemie- en hematologische laboratoriumveranderingen, werden vastgesteld op basis van de frequentie van abnormale laboratoriumveranderingen ten opzichte van baseline.

^a Inclusief atypische pneumonie, pneumonie, aspiratiepneumonie, cryptokokkenpneumonie, infecties van de onderste luchtwegen, virusinfecties van de onderste luchtwegen, longinfectie

^b Inclusief voorvallen van graad 5

^c Graad niet van toepassing

^d Inclusief hoofdpijn, sinushoofdpijn, onprettig gevoel in het hoofd, migraine, spanningshoofdpijn

^e Inclusief paresthesie, perifere sensorische neuropathie, dysesthesie, hyperesthesie, hypo-esthesie, neuralgie, perifere neuropathie, neurotoxiciteit, perifere motorische neuropathie, polyneuropathie, brandend gevoel, post-herpetische neuralgie

^f Inclusief veranderde perceptie van diepte zien, cataract, verworven kleurenblindheid, diplopie, glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, macula-oedeem, fotofobie, fotopsie, retina-oedeem, wazig zicht, verminderde gezichtsscherpte, gezichtsvelduitval, gezichtsstoornis, glasvochtloslating, glasvochtstroebelings, amaurosis fugax

^g Inclusief bradycardie, sinusbradycardie

^h Inclusief sinustachycardie, tachycardie, arteriële tachycardie, verhoogde hartslag

ⁱ Inclusief verhoogde bloeddruk, diastolische hypertensie, hypertensie, systolische hypertensie

^j Inclusief dyspneu, inspanningsdyspneu

^k Inclusief interstitiële longaandoening, pneumonitis

^l Inclusief onprettig gevoel in de buik, abdominale distensie, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik, onprettig gevoel in de maagstreek

^m Inclusief afteuze stomatitis, stomatitis, afteuze zweer, zweervorming in de mond, zweervorming van mondslijmvlies

ⁿ Inclusief acneïforme dermatitis, erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculeuze huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, dermatitis,

allergische dermatitis, contactdermatitis, gegeneraliseerd erytheem, folliculaire huiduitslag, urticaria, geneesmiddelen-eruptie, toxische hideruptie

^o Inclusief pruritus, allergische pruritus, gegeneraliseerde pruritus, genitale pruritus, vulvovaginale pruritus

^p Inclusief fotosensibiliteitsreactie, polymorfe licht-eruptie, dermatitis solaris

^q Inclusief pijn in skeletspierstelsel, myalgie, spierspasmen, spierstijfheid, spiertrillingen, onprettig gevoel in skeletspierstelsel

^r Inclusief asthenie, vermoeidheid

^s Inclusief oedeem in het ooglid, oedeem in het gezicht, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, opgezwollen gezicht, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling, angio-oedeem, zwelling van de lip, peri-orbitale zwelling, zwelling van de huid, zwelling van het ooglid

^t Inclusief verhoogd cholesterolgehalte in het bloed, hypercholesterolemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale bijwerkingen

In ALTA 1L ervoer 2,9% van de patiënten vroeg in de behandeling (binnen 8 dagen) ILD/pneumonitis van willekeurige graad, en 2,2% van de patiënten ervoer ILD/pneumonitis van graad 3-4. Er waren geen fatale gevallen van ILD/pneumonitis. Bovendien ervoer 3,7% van de patiënten pneumonitis later in de behandeling.

In ALTA ervoer 6,4% van de patiënten vroeg in de behandeling (binnen 9 dagen, mediane onset: 2 dagen) pulmonale bijwerkingen van willekeurige graad, waaronder ILD/pneumonitis, pneumonie en dyspneu; 2,7% van de patiënten had pulmonale bijwerkingen van graad 3-4 en 1 patiënt (0,5%) had fatale pneumonie. Na pulmonale bijwerkingen van graad 1-2 werd de behandeling met Alunbrig onderbroken en vervolgens opnieuw gestart of werd de dosis verlaagd. Vroege pulmonale bijwerkingen traden ook op in een dosisescalatiestudie bij patiënten (N = 137) (onderzoek 101), waaronder drie fatale gevallen (hypoxie, 'acute respiratory distress'-syndroom en pneumonie). Daarnaast ervoer 2,3% van de patiënten in ALTA pneumonitis op een later tijdstip in de behandeling, waarbij 2 patiënten pneumonitis van graad 3 hadden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ouderen

Een vroegtijdige pulmonale bijwerking werd gemeld bij 10,1% van de patiënten van ≥ 65 jaar in vergelijking met 3,1% van de patiënten in de leeftijd van < 65 jaar.

Hypertensie

Hypertensie werd gemeld bij 30% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime, waarvan 11% last had van hypertensie van graad 3. Dosisverlaging voor hypertensie vond plaats in 1,5% van het 180 mg-regime. De gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk stegen na verloop van tijd bij alle patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bradycardie

Bradycardie werd gemeld bij 8,4% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime.

Een hartslag van minder dan 50 slagen per minuut (bpm) werd gemeld bij 8,4% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gezichtsstoornis

Gezichtsstoornissen werden gemeld bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. Hieronder werden drie bijwerkingen van graad 3 (1,1%), waaronder macula-oedeem en cataract, gemeld.

Dosisverlaging voor gezichtsstoornissen vond plaats bij twee patiënten (0,7%) met het 180 mg-regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie werd gemeld bij 20% van de patiënten die werden behandeld met het 180 mg-regime. Bij 33% van de patiënten verdwenen de bijwerkingen van perifere neuropathie. De mediane duur van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 6,6 maanden, met een maximale duur van 28,9 maanden.

Verhoging van creatinekinase (CK)

In ALTA 1L en ALTA werden verhogingen van CK gemeld bij 64% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. De incidentie van verhogingen van CK van graad 3-4 bedroeg 18%. De mediane tijd tot het optreden van verhogingen van CK bedroeg 28 dagen.

Dosisverlaging voor verhoging van CK vond plaats bij 10% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verhogingen van alvleesklierenzymen

Verhogingen van amylase en lipase werden gemeld bij respectievelijk 47% en 54% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. Voor verhogingen tot graad 3 en 4 bedroeg de incidentie voor amylase en lipase respectievelijk 7,7% en 15%. De mediane tijd tot het optreden van verhogingen van amylase en verhogingen van lipase bedroeg respectievelijk 16 dagen en 29 dagen.

Dosisverlaging voor verhoging van lipase en amylase vond plaats bij respectievelijk 4,7% en 2,9% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verhogingen van leverenzymen

Verhogingen van ALAT en ASAT werden gemeld bij respectievelijk 49% en 68% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. Voor verhogingen tot graad 3 en 4 bedroeg de incidentie voor ALAT en ASAT respectievelijk 4,7% en 3,6%.

Dosisverlaging voor verhoging van ALAT en ASAT trad op bij respectievelijk 0,7% en 1,1% van de patiënten bij het regime van 180 mg (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hyperglykemie

61% van de patiënten ervoer hyperglykemie. Hyperglykemie van graad 3 trad op bij 6,6% van de patiënten.

Bij geen enkele patiënt werd de dosis verlaagd vanwege hyperglykemie.

Fotosensibiliteit en fotodermatose

Een meta-analyse van zeven klinische studies met gegevens van 804 patiënten die met verschillende dosisregimes met Alunbrig werden behandeld, toonde aan dat fotosensibiliteit en fotodermatose in 5,8% van de patiënten werd gemeld, en derde tot vierde graad werd bij 0,7% van de patiënten vastgesteld. Bij 0,4% van de patiënten werd de dosis verlaagd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek tegengif voor een Alunbrig-overdosering. In het geval van een overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8) en moet passende ondersteunende zorg worden geboden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01ED04

Werkinsmechanisme

Brigatinib is een tyrosinekinaseremmer die zich richt op ALK, c-ros oncogen 1 (ROS1) en insuline-achtige groeifactor 1-receptor (IGF-1R). Brigatinib remde de autofosforylatie van ALK en ALK-gemedieerde fosforylatie van het stroomafwaarts signalerende eiwit STAT3 in *in-vitro*- en *in-vivo*-tests.

Brigatinib remde de *in-vitro*-proliferatie van cellijnen die EML4-ALK- en NPM-ALK-fusie-eiwitten tot expressie brachten en toonde een dosisonafhankelijke remming van groei van xenografts bij EML4-ALK-positief NSCLC bij muizen. Brigatinib remde de *in-vitro*- en *in-vivo*-levensvatbaarheid van cellen die gemuteerde vormen van EML4-ALK tot expressie brachten en geassocieerd werden met resistentie voor ALK-remmers, waaronder G1202R en L1196M.

Cardiale elektrofysiologie

In onderzoek 101 werd de potentiële verlenging van het QT-interval van Alunbrig beoordeeld bij 123 patiënten met gevorderde maligniteiten, na de doses van 30 mg of 240 mg brigatinib eenmaal daags. De maximale gemiddelde QTcF-verandering (QT gecorrigeerd aan de hand van de Fridericia-methode) ten opzichte van de baseline bedroeg minder dan 10 msec. Een analyse van de blootstelling-QT suggereerde geen concentratie-afhankelijke verlenging van het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ALTA 1L

De veiligheid en werkzaamheid van Alunbrig werd beoordeeld in een gerandomiseerd (1:1), open-label, multicentrisch onderzoek (ALTA 1L) bij 275 volwassen patiënten met gevorderd ALK-positief NSCLC die niet eerder een op ALK gerichte therapie hadden gekregen. De inclusiecriteria stonden inschrijving toe van patiënten met een gedocumenteerde ALK-herschikking op basis van een lokale standaardzorgtest en een ECOG prestatiestatus van 0-2. Patiënten mochten tot 1 voorafgaand regime van chemotherapie hebben gekregen bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Neurologisch stabiele patiënten met behandelde of onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS), inclusief leptomeningeale metastasen, kwamen in aanmerking. Patiënten met een voorgeschiedenis van interstitiële longaandoening, pneumonitis gerelateerd aan geneesmiddelen of stralingspneumonitis, werden uitgesloten.

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 1:1 voor Alunbrig 180 mg eenmaal daags met 7-daagse inleiding met 90 mg eenmaal daags (N = 137) of crizotinib 250 mg oraal tweemaal daags (N = 138). Randomisatie werd gestratificeerd naar hersenmetastasen (aan- of afwezig) en voorafgaand gebruik van chemotherapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (ja of nee).

Patiënten in de crizotinib-arm bij wie er sprake was van ziekteprogressie, kregen de mogelijkheid om over te schakelen naar een behandeling met Alunbrig. Van de 121 patiënten die gerandomiseerd waren

naar de crizotinib-arm en de onderzoeksbehandeling hadden stopgezet tegen de eindanalyse, kregen 99 patiënten (82%) vervolgens ALK-tyrosinekinaseremmers. 80 patiënten (66%) die naar de crizotinib-arm gerandomiseerd waren, werden vervolgens behandeld met Alunbrig, onder wie 65 patiënten (54%) die overschakelden tijdens het onderzoek.

De belangrijkste uitkomstmaat was progressievrije overleving (PFS - Progression-Free Survival) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke toetsingscommissie (BIRC - Blinded Independent Review Committee). Aanvullende uitkomstmaten beoordeeld door de BIRC omvatten een bevestigd objectief responspercentage (ORR - Objective Response Rate), responsduur (DOR – Duration of Response), tijd tot respons, ziektebeheerpercentage (DCR - Disease Control Rate), intracraniale ORR, intracraniale PFS, en intracraniale DOR. Door de onderzoeker beoordeelde uitkomsten zijn onder andere PFS en algehele overleving.

De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken in ALTA 1L waren een mediane leeftijd van 59 jaar (bereik van 27 tot 89, 32% 65 jaar en ouder), 59% blank en 39% Aziatisch, 55% vrouw, 39% ECOG-PS 0 en 56% ECOG-PS 1, 58% nooit gerookt, 93% ziekte in stadium IV, 96% histologie van adenocarcinoom, 30% metastasen van CZS bij baseline, 14% eerdere radiotherapie van de hersenen en 27% eerdere chemotherapie. De plaatsen van extrathoracale metastasen omvatten hersenen (30% van de patiënten), bot (31% van de patiënten) en lever (20% van de patiënten). De mediane relatieve dosisintensiteit was 97% voor Alunbrig en 99% voor crizotinib.

Bij de primaire analyse, uitgevoerd bij een mediane duur van de follow-up van 11 maanden in de Alunbrig-arm, bereikte het ALTA 1L-onderzoek zijn primaire eindpunt: aantonen van een statistisch significante verbetering in PFS door BIRC.

Een in het protocol gespecificeerde tussentijdse analyse met 28 juni 2019 als einddatum werd uitgevoerd bij een mediane duur van de follow-up van 24,9 maanden in de Alunbrig-arm. De mediane PFS door BIRC in de ITT-populatie bedroeg 24 maanden in de Alunbrig-arm en 11 maanden in de crizotinib-arm (HR = 0,49 [95% BI (0,35; 0,68)], $p < 0,0001$).

Hieronder volgen de resultaten van de in het protocol gespecificeerde eindanalyse met het laatste patiëntencontact op 29 januari 2021, uitgevoerd bij een mediane duur van de follow-up van 40,4 maanden in de Alunbrig-arm.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in ALTA 1L (ITT-populatie)

Werkzaamheidsparameters	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Mediane duur van de follow-up (maanden) ^a	40,4 (bereik: 0,0–52,4)	15,2 (bereik: 0,1–51,7)
<i>Primaire werkzaamheidsparameters</i>		
PFS (BIRC)		
Aantal patiënten met voorvallen, n (%)	73 (53,3%)	93 (67,4%)
Ziekteprogressie, n (%)	66 (48,2%) ^b	88 (63,8%) ^c
Overlijden, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	24,0 (18,5; 43,2)	11,1 (9,1; 13,0)
Hazardratio (95%-BI)	0,48 (0,35; 0,66)	
Log-rank p-waarde ^d	< 0,0001	
<i>Secundaire werkzaamheidsparameters</i>		
Bevestigd objectief responspercentage (BIRC)		
Responders, n (%) (95%-BI)	102 (74,5%) (66,3; 81,5)	86 (62,3%) (53,7; 70,4)
p-waarde ^{d,e}	0,0330	
Complete respons, %	24,1%	13,0%
Partiële respons, %	50,4%	49,3%
Duur van bevestigde respons (BIRC)		
Mediaan (maanden) (95%-BI)	33,2 (22,1, NS)	13,8 (10,4; 22,1)
Algehele overleving^f		
Aantal voorvallen, n (%)	41 (29,9%)	51 (37,0%)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Hazardratio (95%-BI)	0,81 (0,53; 1,22)	
Log-rank p-waarde ^d	0,3311	
Algehele overleving bij 36 maanden	70,7%	67,5%

BIRC = Blinded Independent Review Committee (geblindeerde onafhankelijke toetsingscommissie); NS = niet schatbaar;

BI = betrouwbaarheidsinterval

Resultaten in deze tabel zijn gebaseerd op de finale werkzaamheidsanalyse met het laatste patiëntencontact op 29 januari 2021.

^a duur van follow-up voor het hele onderzoek

^b omvat 3 patiënten met palliatieve radiotherapie voor de hersenen

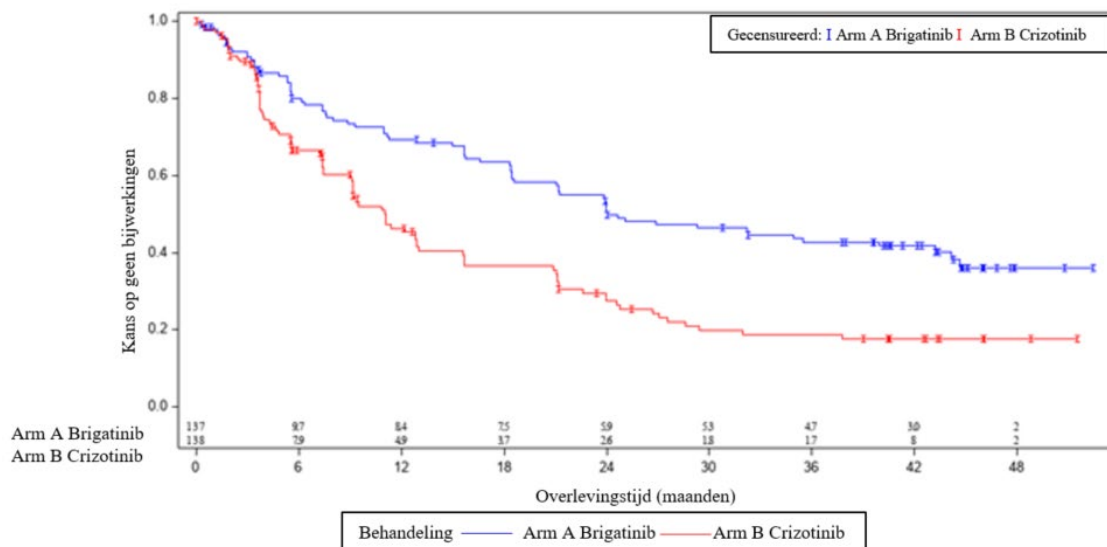
^c omvat 9 patiënten met palliatieve radiotherapie voor de hersenen

^d gestratificeerd naar aanwezigheid van CZS-metastasen bij baseline en voorafgaande chemotherapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte voor respectievelijk log-rank-test en Cochran Mantel-Haenszel-test

^e op basis van een Cochran Mantel-Haenszel-test

^f Patiënten in de crizotinib-arm bij wie sprake was van ziekteprogressie kregen de mogelijkheid om over te schakelen naar een behandeling met Alunbrig.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving door BIRC in ALTA 1L



Resultaten in deze figuur zijn gebaseerd op de finale werkzaamheidsanalyse met het laatste patiëntencontact op 29 januari 2021.

Door de BIRC beoordeelde intracraniale werkzaamheid volgens RECIST v1.1 bij patiënten met hersenmetastasen en patiënten met meetbare hersenmetastasen (grootste diameter ≥ 10 mm) bij baseline worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Door BIRC beoordeelde intracraniale werkzaamheid bij patiënten in ALTA 1L

Werkzaamheidsparameters	Patiënten met meetbare hersenmetastasen bij baseline	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
Percentage van bevestigde intracraniale objectieve respons		
Responders, n (%) (95%-BI)	14 (77,8%) (52,4; 93,6)	6 (26,1%) (10,2; 48,4)
p-waarde ^{a,b}	0,0014	
Complete respons %	27,8%	0, 0%
Partiële respons %	50,0%	26,1%
Duur van bevestigde intracraniale respons^c		
Mediaan (maanden) (95%-BI)	27,9 (5,7; NS)	9,2 (3,9; NS)
	Patiënten met hersenmetastasen bij baseline	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
Percentage van bevestigde intracraniale objectieve respons		
Responders, n (%) (95%-BI)	31 (66,0%) (50,7; 79,1)	7 (14,3%) (5,9; 27,2)
p-waarde ^{a,b}	< 0,0001	
Complete respons (%)	44,7%	2,0%
Partiële respons (%)	21,3%	12,2%
Duur van bevestigde intracraniale respons^c		
Mediaan (maanden) (95%-BI)	27,1 (16,9; 42,8)	9,2 (3,9; NS)
Intracraniale PFS^d		
Aantal patiënten met voorvallen, n (%)	27 (57,4%)	35 (71,4%)
Ziekteprogressie, n (%)	27 (57,4%) ^e	32 (65,3%) ^f
Overlijden, n (%)	0 (0,0%)	3 (6,1%)
Mediaan (in maanden) (95%-BI)	24,0 (12,9; 30,8)	5,5 (3,7; 7,5)
Hazardratio (95%-BI)	0, 29 (0,17; 0,51)	
Log-rank p-waarde ^a	< 0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar

Resultaten in deze tabel zijn gebaseerd op de finale werkzaamheidsanalyse met het laatste patiëntencontact op 29 januari 2021.

^a gestratificeerd op eerdere behandeling met chemotherapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte voor respectievelijk log-rank-test en Cochran Mantel-Haenszel-test

^b op basis van een Cochran Mantel-Haenszel-test

^c gemeten vanaf datum van eerste bevestigde intracraniale respons tot datum van intracraniale ziekteprogressie (nieuwe intracraniale laesies, groei diameter intracraniale doellaesie \geq 20% ten opzichte van nadir of ondubbelzinnige progressie van intracraniale niet-doellaesies) of overlijden of censurering

^d gemeten vanaf datum van randomisatie tot datum van intracraniale ziekteprogressie (nieuwe intracraniale laesies, groei diameter intracraniale doellaesie \geq 20% ten opzichte van nadir of ondubbelzinnige progressie van intracraniale niet-doellaesies) of overlijden of censurering

^e omvat 1 patiënt met palliatieve radiotherapie voor de hersenen

^f omvat 3 patiënten met palliatieve radiotherapie voor de hersenen

ALTA

De veiligheid en werkzaamheid van Alunbrig werd beoordeeld in een gerandomiseerd (1:1), open-label, multicentrisch onderzoek (ALTA) met 222 volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd ALK-positief NSCLC die progressie vertoonden op crizotinib. De aanmeldingscriteria stonden toe dat patiënten werden ingeschreven met een gedocumenteerde ALK-herschikking op basis van een gevalideerde test, ECOG-prestatiestatus van 0-2 en eerdere chemotherapie. Daarnaast werden patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) opgenomen, ervan uitgaande dat ze neurologisch stabiel waren en geen toenemende dosis corticosteroiden nodig hadden. Patiënten met een voorgeschiedenis van interstitiële longaandoening of pneumonitis gerelateerd aan geneesmiddelen, werden uitgesloten.

Patiënten werden gerandomiseerd in de verhouding 1:1 voor Alunbrig 90 mg eenmaal daags (90 mg-regime, N = 112) of 180 mg eenmaal daags met 7-daagse opstart fase met 90 mg eenmaal daags (180 mg-regime, N = 110). De mediane duur van de follow-up bedroeg 22,9 maanden. De randomisatie werd gestratificeerd op hersenmetastasen (aanwezig, afwezig) en best mogelijke respons op behandeling met crizotinib (complete of partiële respons, eventueel andere respons/onbekend).

De belangrijkste uitkomstmaat was een bevestigd objectief responspercentage (ORR) volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1), beoordeeld door de onderzoeker. Aanvullende uitkomstmaten omvatten een bevestigd ORR beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC), tijd tot respons, progressievrije overleving (PFS), duur van respons (DOR), algehele overleving, en intracraniaal ORR en intracraniale DOR beoordeeld door een IRC.

De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken in ALTA waren een mediane leeftijd van 54 jaar (bereik van 18 tot 82, 23% 65 en ouder), 67% blank en 31% Aziatisch, 57% vrouw, 36% ECOG-PS 0 en 57% ECOG-PS 1, 7% ECOG-PS 2, 60% nooit gerookt, 35% in het verleden gerookt, 5% actief roker, 98% Stadium IV, 97% adenocarcinoom en 74% eerdere chemotherapie. De meest voorkomende plaatsen van extrathoracale metastasen omvatten 69% hersenen (waarvan 62% eerder bestraling van de hersenen heeft ondergaan), 39% bot en 26% lever.

De effectiviteitsgegevens van de ALTA-analyse staan vermeld in tabel 6 en de Kaplan-Meier-curve (KM) voor de door de onderzoeker beoordeelde PFS wordt in figuur 2 weergegeven.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in ALTA (ITT-populatie)

Werkzaamheidsparameter	Beoordeling onderzoeker		Beoordeling IRC	
	90 mg-regime * N = 112	180 mg-regime † N = 110	90 mg-regime * N = 112	180 mg-regime † N = 110
Objectief responspercentage				
(%)	46%	56%	51%	56%
BI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Tijd tot respons				
Mediaan (maanden)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duur van respons				
Mediaan (maanden)	12,0	13,8	16,4	15,7
95%-BI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Progressievrije overleving				
Mediaan (maanden)	9,2	15,6	9,2	16,7
95%-BI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Algehele overleving				
Mediaan (maanden)	29,5	34,1	n.v.t.	n.v.t.
95%-BI	(18,2; NS)	(27,7; NS)	n.v.t.	n.v.t.
Kans op overleving bij 12 maanden (%)	70,3%	80,1%	n.v.t.	n.v.t.

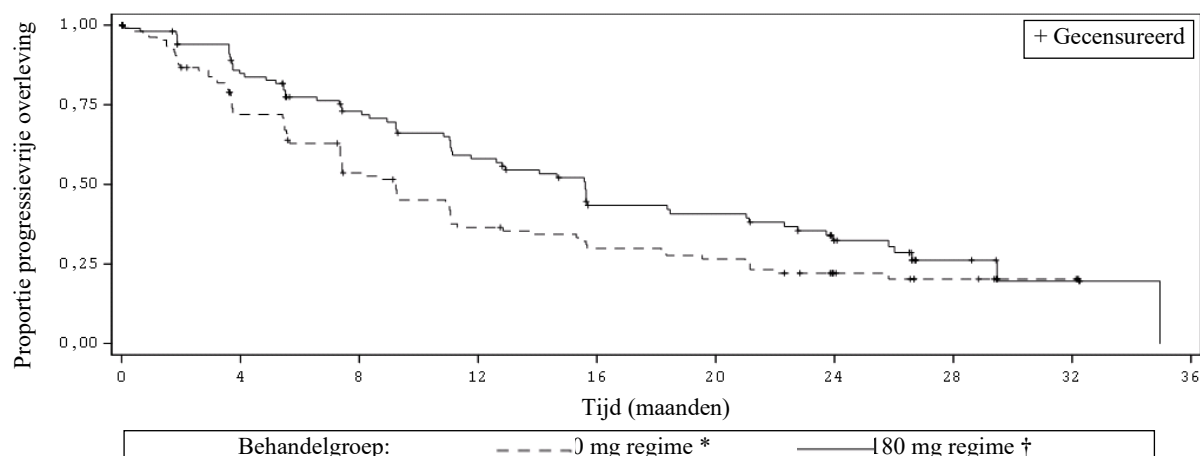
BI = betrouwbaarheidsinterval, NS = niet schatbaar, n.v.t. = niet van toepassing

* regime van 90 mg eenmaal daags

† 180 mg eenmaal daags met 7-daagse inleiding met 90 mg eenmaal daags

‡ Betrouwbaarheidsinterval voor door de onderzoeker beoordeeld ORR is 97,5% en voor door de onafhankelijke toetsingscommissie beoordeeld ORR 95%

Figuur 2: Door de onderzoeker beoordeelde systemische progressievrije overleving: ITT-populatie per behandelarm (ALTA)



Afkortingen: ITT = intent-to-treat

Opmerking: De progressievrije overleving werd gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de behandeling tot de datum waarop de ziekteprogressie voor het eerst werd aangetoond of overlijden, welke van de twee eerst kwam.

* regime van 90 mg eenmaal daags

† 180 mg eenmaal daags met 7-daagse inleiding met 90 mg eenmaal daags

De IRC-beoordelingen van het intracraniale ORR en de duur van de intracraniale respons bij patiënten met meetbare hersenmetastasen bij de baseline in ALTA, staan vermeld in tabel 7.

Tabel 7: Intracraniale werkzaamheid bij patiënten met meetbare hersenmetastasen bij baseline in ALTA

Door onafhankelijke toetsingscommissie beoordeelde werkzaamheidsparameter	Patiënten met meetbare hersenmetastasen bij baseline	
	90 mg-regime* (N = 26)	180 mg-regime† (N = 18)
Intracraniaal objectief responspercentage		
(%)	50%	67%
95%-BI	(30, 70)	(41, 87)
Controlepercentage intracraniale ziekte		
(%)	85%	83%
95%-BI	(65, 96)	(59, 96)
Duur van intracraniale respons‡		
Mediaan (maanden)	9,4	16,6
95%-BI	(3,7; 24,9)	(3,7; NS)

BI = betrouwbaarheidsinterval, NS = niet schatbaar

* regime van 90 mg eenmaal daags

† 180 mg eenmaal daags met 7-daagse inleiding met 90 mg eenmaal daags

‡ Voorvallen omvatten de intracraniale ziekteprogressie (nieuwe laesies, diameter van intracraniale doellaesie toegenomen met $\geq 20\%$ ten opzichte van nadir, of onmiskenbare progressie van intracraniale niet-doellaesies) of overlijden.

Bij patiënten met eventuele hersenmetastasen bij de baseline bedroeg het controlepercentage van de intracraniale ziekte 77,8% (95%-BI 67,2-86,3) in de arm met 90 mg (N = 81) en 85,1% (95%-BI 75-92,3) in de arm met 180 mg (N = 74).

Onderzoek 101

In een aparte dosisescalatiestudie kregen 25 patiënten met ALK-positief NSCLC die progressie vertoonden op crizotinib, Alunbrig 180 mg eenmaal daags toegediend met een 7-daagse inleiding van 90 mg eenmaal daags. Hiervan was bij 19 patiënten sprake van een door de onderzoeker beoordeelde,

bevestigde objectieve respons (76%; 95%-BI: 55, 91) en de KM-geschatte mediane duur van de respons van de 19 respondenten bedroeg 26,1 maanden (95%-BI: 7,9; 26,1). De KM-mediane PFS bedroeg 16,3 maanden (95%-BI: 9,2; NS) en de kans op algehele overleving bij 12 maanden bedroeg 84,0% (95%-BI: 62,8; 93,7).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Alunbrig in alle subgroepen van pediatrische patiënten met longcarcinoom (kleincellig en niet-kleincellig carcinoom) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In onderzoek 101 was de mediane tijd tot de piekconcentratie (T_{max}), na toediening van een enkele orale dosis brigatinib (30-240 mg) bij patiënten, 1-4 uur na de dosis. Na een enkele dosis en in *steady state* was de systemische blootstelling dosisproportioneel over het dosisbereik van 60-240 mg eenmaal daags. Bij een herhaalde dosering werd een bescheiden accumulatie waargenomen (verhouding van geometrisch gemiddelde accumulatie: 1,9 tot 2,4). De geometrisch gemiddelde *steady state* C_{max} van brigatinib bij doses van 90 mg en 180 mg eenmaal daags was respectievelijk 552 en 1452 ng/ml, en de bijbehorende $AUC_{0-\tau}$ was respectievelijk 8.165 en 20.276 u·ng/ml. Brigatinib is een substraat van de transporteiwitten P-gp en BCRP.

Bij gezonde proefpersonen verlaagde een vetrijke maaltijd, in vergelijking met een nacht vasten, de C_{max} van brigatinib met 13% zonder effect op de AUC. Brigatinib kan zowel met als zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Brigatinib werd matig gebonden (91%) aan humane plasma-eiwitten en de binding was niet concentratie-afhankelijk. De verhouding bloed-plasmaconcentratie is 0,69. Bij patiënten die eenmaal daags brigatinib 180 mg kregen toegediend, was het geometrisch gemiddelde schijnbare distributievolume (V_zF) van brigatinib in *steady state* 307 l, wat aangeeft dat er een matige distributie naar de weefsels plaatsvindt.

Biotransformatie

In-vitro-studies toonden aan dat brigatinib hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C8 en CYP3A4, en in een veel mindere mate door CYP3A5.

Na de orale toediening van een enkele dosis van 180 mg [^{14}C]-brigatinib aan gezonde proefpersonen, waren *N*-demethylering en cysteïneconjugatie de twee belangrijkste routes voor metabole klaring. In de combinatie van urine en feces werd 48%, 27% en 9,1% van de radioactieve dosis uitgescheiden als respectievelijk ongewijzigd brigatinib, *N*-desmethyl-brigatinib (AP26123) en cysteïneconjugaat-brigatinib. Ongewijzigd brigatinib was de belangrijkste circulerende radioactieve component (92%) naast AP26123 (3,5%), de primaire metaboliet die ook *in vitro* werd waargenomen. Bij patiënten in *steady state* was de plasma-AUC van AP26123 < 10% van de brigatinib-blootstelling. Bij *in-vitro*-tests met kinase en cellen remde de metaboliet (AP26123) ALK met een circa 3-voudig minder vermogen dan brigatinib.

Eliminatie

Bij patiënten die eenmaal daags brigatinib 180 mg kregen toegediend was de geometrisch gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) van brigatinib in *steady state* 8,9 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd van de plasma-eliminatie was 24 uur.

De primaire uitscheidingsroute van brigatinib is via de feces. Bij zes gezonde mannelijke proefpersonen die een enkele orale dosis [^{14}C]-brigatinib 180 mg kregen toegediend, werd 65% van de toegediende dosis in de feces teruggevonden en 25% van de toegediende dosis in urine. Ongewijzigd brigatinib vertegenwoordigde respectievelijk 41% en 86% van de totale radioactiviteit in de feces en urine; de restanten waren metabolieten.

Specifieke populaties

Leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van brigatinib werd gekenmerkt bij gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie (N = 9) en bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, N = 6), matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, N = 6) of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, N = 6). De farmacokinetiek van brigatinib was soortgelijk tussen gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie en patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Ongebonden $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ was 37% hoger bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) in vergelijking met gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van brigatinib is soortgelijk bij patiënten met een normale nierfunctie en bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen ($\text{eGFS} \geq 30 \text{ ml/min}$) gebaseerd op de resultaten van farmacokinetische populatieanalyses. Bij een farmacokinetische studie was ongebonden $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 94% hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($\text{eGFS} < 30 \text{ ml/min}$, N = 6) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie ($\text{eGFS} \geq 90 \text{ ml/min}$, N = 8) (zie rubriek 4.2).

Ras en geslacht

Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat ras en geslacht geen impact hadden op de farmacokinetiek van brigatinib.

Leeftijd, lichaamsgewicht en albumineconcentraties

Uit de farmacokinetische populatieanalyses bleek dat lichaamsgewicht, leeftijd en albumineconcentraties geen klinisch relevante impact hebben op de farmacokinetiek van brigatinib.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologisch veiligheidsonderzoek met brigatinib identificeerde de kans op pulmonale bijwerkingen (veranderde ademhalingsfrequentie; 1-2 keer de humane C_{max}), cardiovasculaire bijwerkingen (veranderde hartslag en bloeddruk; 0,5 keer de humane C_{max}) en renale bijwerkingen (verminderde nierfunctie; 1-2,5 keer de humane C_{max}), maar gaf geen indicatie voor de kans op verlenging van het QT-interval of neurofunctionele bijwerkingen.

Bij dieren werd met soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: maag-darmstelsel, beenmerg, ogen, testes, lever, nier, bot en hart. Deze bijwerkingen waren in het algemeen omkeerbaar tijdens de herstelperiode zonder dosering. De bijwerkingen in de ogen en testes waren echter opmerkelijke uitzonderingen vanwege het uitblijven van herstel.

Bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden longveranderingen (schuimige alveolaire macrofagen) opgemerkt bij apen bij $\geq 0,2$ keer de humane AUC. Deze bijwerkingen waren echter minimaal en soortgelijk aan de bijwerkingen die als achtergrondbevindingen werden gemeld bij naïeve apen, en er was geen klinisch bewijs van ademhalingsnood bij deze apen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met brigatinib.

Brigatinib was *in vitro* niet mutageen in de bacteriële reverse-mutatietest (Ames) of de tests voor chromosomale aberratie in zoogdiercellen, maar leidde tot een enigszins verhoogd aantal microkernen in een microkerntest op beenmerg bij ratten. Het mechanisme van microkerninductie was een abnormale chromosoomsegregatie (aneugeniciteit) en niet een clastogeen effect op chromosomen. Dit effect werd waargenomen bij een waarde die circa een vijfvoud was van de humane blootstelling bij de dosis van 180 mg eenmaal daags.

Brigatinib kan de mannelijke vruchtbaarheid aantasten. Bij dieronderzoek met herhaalde doses werd testiculaire toxiciteit waargenomen. Bij ratten omvatten de bevindingen een verminderd gewicht van de testes, zaadblaasjes en prostaatklier, en testiculaire tubulaire degeneratie; deze effecten waren onomkeerbaar tijdens de herstelperiode. Bij apen omvatten de bevindingen een verminderde grootte van de testes naast microscopisch bewijs van hypospermatogenese; deze effecten waren omkeerbaar tijdens de herstelperiode. In het algemeen traden deze effecten op de mannelijke voortplantingsorganen bij ratten en apen op bij blootstellingen van $\geq 0,2$ -keer de AUC die bij patiënten werd waargenomen bij de dosis van 180 mg eenmaal daags. Bij de algemene toxicologische onderzoeken bij ratten en apen traden geen schijnbare bijwerkingen op de vrouwelijke voortplantingsorganen op.

In een onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij zwangere ratten werden tijdens de organogenese dagelijkse doses brigatinib toegediend. Bij doses die net zo laag waren als circa 0,7 keer de humane blootstelling bij AUC op de dosis van 180 mg eenmaal daags, werden dosisgerelateerde skeletafwijkingen waargenomen. De bevindingen omvatten embryo-letaliteit, verminderde groei van de foetus en skeletafwijkingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Talk
Macrogol
Polyvinylalcohol
Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

Flacons van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met brede ronde opening en tweedelige polypropyleen kindveilige schroefdop met folie-inductiesluiting; bevatten 60 of 120 filmomhulde tabletten en één kokertje van HDPE met een droogmiddel als moleculaire zeef.

Doorzichtige thermovormbare blisterverpakking van poly-chloor-tri-fluoro-ethyleen (PCTFE) met een met hitte verzegeld foliedeksel van gelamineerd papier in een doos, bevat 28, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

Flacons van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met brede ronde opening en tweedelige polypropyleen kindveilige schroefdop met folie-inductiesluiting; bevatten 7 of 30 filmomhulde tabletten en één kokertje van HDPE met een droogmiddel als moleculaire zeef.

Doorzichtige thermovormbare blisterverpakking van poly-chloor-tri-fluoro-ethyleen (PCTFE) met met hitte verzegeld foliedeksel van gelamineerd papier in een doos, bevat 7 of 28 filmomhulde tabletten.

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

Flacons van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met brede ronde opening en tweedelige polypropyleen kindveilige schroefdop met folie-inductiesluiting; bevatten 30 filmomhulde tabletten en één kokertje van HDPE met een droogmiddel als moleculaire zeef.

Doorzichtige thermovormbare blisterverpakking van poly-chloor-tri-fluoro-ethyleen (PCTFE) met een met hitte verzegeld foliedeksel van gelamineerd papier in een doos, bevat 28 filmomhulde tabletten.

Startpakket Alunbrig 90 mg en 180 mg filmomhulde tabletten

Elke verpakking bestaat uit een buitenverpakking die twee doosjes bevat met:

- Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
1 doorzichtige thermovormbare blisterverpakking van poly-chloor-tri-fluoro-ethyleen (PCTFE) met een met hitte verzegeld foliedeksel van gelamineerd papier in een doos, bevat 7 filmomhulde tabletten.
- Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
3 doorzichtige thermovormbare blisterverpakkingen van poly-chloor-tri-fluoro-ethyleen (PCTFE) met een met hitte verzegeld foliedeksel van gelamineerd papier in een doos, bevat 21 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Patiënten moeten worden geadviseerd om het kokertje met droogmiddel in de flacon te laten zitten en het niet in te slikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

EU/1/18/1264/001	60 tabletten in flacon
EU/1/18/1264/002	120 tabletten in flacon
EU/1/18/1264/011	28 tabletten in doos
EU/1/18/1264/003	56 tabletten in doos
EU/1/18/1264/004	112 tabletten in doos

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

EU/1/18/1264/005	7 tabletten in flacon
EU/1/18/1264/006	30 tabletten in flacon
EU/1/18/1264/007	7 tabletten in doos
EU/1/18/1264/008	28 tabletten in doos

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

EU/1/18/1264/009	30 tabletten in flacon
EU/1/18/1264/010	28 tabletten in doos

Alunbrig startpakket

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletten in doos
------------------	---

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet vóór de lancering van Alunbrig in iedere lidstaat overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteiten over de inhoud en het formaat van het educatief programma, inbegrepen de mediacommunicatie, de distributiemodaliteiten, en elke ander aspect van het programma.

De vergunninghouder zal in iedere lidstaat, waar Alunbrig is gelanceerd, garanderen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/zorgverleners, waarvan verwacht wordt dat Alunbrig voorgeschreven en gebruikt zal worden, toegang hebben tot/voorzien worden met het volgende educatief materiaal:

- **Een patiëntwaarschuwingskaart**

De patiëntwaarschuwingskaart zal volgende kernboodschappen bevatten:

- Een waarschuwingsbericht voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig ogenblik behandelen, in noodsituaties inbegrepen, dat de patiënt Alunbrig gebruikt
- Dat behandeling met Alunbrig het risico op vroegtijdige aanvang van pulmonale bijwerkingen kan verhogen (interstitiële longaandoening en pneumonitis inbegrepen)
- Klachten en verschijnselen van het veiligheidsrisico en wanneer contact te zoeken met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
- Contactgegevens van de voorschrijver van Alunbrig

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS EN ETIKET OP DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Omdoos:
Slik het kokertje met droogmiddel dat in de fles zit, niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Omdoos:
Alunbrig 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Omdoos:
PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alunbrig 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS EN ETIKET OP DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
7 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Omdoos:
Slik het kokertje met droogmiddel dat in de fles zit, niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Omdoos:
Alunbrig 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Omdoos
PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alunbrig 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VAN STARTPAKKET (MET “BLUE BOX”)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 90 mg filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.
Elke 180 mg filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Filmomhulde tabletten****Startpakket**

Elke verpakking bevat twee doosjes in een buitenverpakking.

7 filmomhulde tabletten Alunbrig 90 mg

28 filmomhulde tabletten Alunbrig 180 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Neem slechts één tablet per dag.

Alunbrig 90 mg eenmaal daags tijdens de eerste 7 dagen en vervolgens 180 mg eenmaal daags.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS IN STARTPAKKET – 7 TABLETTEN, 90 MG – BEHANDELING VAN 7 DAGEN
(ZONDER “BLUE BOX”)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
Startpakket
Elk doosje bevat 7 filmomhulde tabletten Alunbrig 90 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Neem slechts één tablet per dag.

Dag 1 tot dag 7

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING – STARTPAKKET – 90 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS IN STARTPAKKET – 21 TABLETTEN, 180 MG – BEHANDELING VAN 21 DAGEN
(ZONDER “BLUE BOX”)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
Startpakket
Elk doosje bevat 21 filmomhulde tabletten Alunbrig 180 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Neem slechts één tablet per dag.

Dag 8 tot dag 28

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING - STARTPAKKET – 180 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS EN ETIKET OP DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Omdoos:
Slik het kokertje met droogmiddel dat in de fles zit, niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1264/009 30 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Omdoos:
Alunbrig 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Omdoos
PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1264/010 28 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alunbrig 180 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten
Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
brigatinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Alunbrig en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Alunbrig en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Alunbrig bevat de werkzame stof brigatinib, een type geneesmiddel tegen kanker dat een kinaseremmer genoemd wordt. Alunbrig wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met **longkanker** in gevorderde stadia, ook wel niet-kleincellig longcarcinoom genoemd. Het wordt gegeven aan patiënten wiens longkanker gerelateerd is aan een abnormale vorm van een gen genaamd anaplastisch-lymfoom kinase (ALK).

Hoe werkt Alunbrig?

Het abnormale gen produceert een eiwit bekend als een kinase dat de groei van kankercellen stimuleert. Alunbrig blokkeert de werking van dit eiwit waardoor de groei en verspreiding van de kanker worden vertraagd.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt of tijdens de behandeling als u last heeft van:

- **long- of ademhalingsproblemen**
Longproblemen, waarvan sommige ernstig, treden vaker op in de eerste 7 dagen van de behandeling. De symptomen kunnen lijken op symptomen van longkanker. Informeer uw arts

over nieuwe symptomen of symptomen die erger worden, waaronder ademhalingsproblemen, kortademigheid, pijn op de borst, hoesten en koorts.

- **hoge bloeddruk**
- **een trage hartslag (bradycardie)**
- **gezichtsstoornis (stoornis in het zien)**
Informeer uw arts over eventuele gezichtsstoornissen die tijdens de behandeling optreden, zoals lichtflitsen, wazig zicht of gevoeligheid voor licht.
- **spierproblemen**
Meld alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in uw spieren aan uw arts.
- **Alveesklierproblemen**
Vertel het uw arts als u pijn in de bovenbuik heeft, inclusief buikpijn die erger wordt bij het eten en zich kan uitbreiden naar de rug, of als u last heeft van gewichtsverlies of misselijkheid.
- **Leverproblemen**
Vertel het uw arts als u pijn aan de rechterkant van uw maagstreek heeft, als uw huid of het wit van uw ogen geel wordt, of als u donkere urine heeft.
- **hoge bloedsuikerspiegel**
- **gevoeligheid voor zonlicht**
Beperk uw tijd in de zon gedurende de behandeling en nog minstens 5 dagen na uw laatste dosis. Draag, wanneer u in de zon gaat, een hoofddeksel, beschermende kleding, een breed spectrum zonnebrandmiddel en lippenbalsem tegen ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) (minstens factor 30) om mogelijke zonnebrand te helpen voorkomen.

Vertel het aan uw arts als u nierproblemen heeft of wanneer u gedialyseerd wordt. Symptomen van nierproblemen kunnen zijn: misselijkheid, veranderingen in hoeveel of hoe vaak u plast, abnormaal bloedonderzoek (zie rubriek 4).

Uw arts moet mogelijk uw behandeling met Alunbrig aanpassen of tijdelijk of permanent stopzetten. Zie ook het begin van rubriek 4.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Alunbrig is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De behandeling met Alunbrig wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Alunbrig nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op Alunbrig of door Alunbrig worden beïnvloed:

- **ketoconazol, itraconazol, voriconazol:** geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir:** geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie
- **claritromycine, telitromycine, troleandomycine:** geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties
- **nefazodon:** een geneesmiddel voor de behandeling van een depressie
- **sint-janskruid:** een kruidenmiddel voor de behandeling van een depressie
- **carbamazepine:** een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie, euforische/depressieve episodes en bepaalde pijnandoeningen
- **fenobarbital, fenytoïne:** geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie
- **rifabutine, rifampicine:** geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose of bepaalde andere infecties
- **digoxine:** een geneesmiddel voor de behandeling van hartproblemen

- **dabigatran:** een geneesmiddel dat de bloedstolling afremt
- **colchicine:** een geneesmiddel voor de behandeling van jichtaanvallen
- **pravastatine, rosuvastatine:** geneesmiddelen voor het verlagen van verhoogde cholesterolgehalten
- **methotrexaat:** een geneesmiddel voor de behandeling van ernstige gewrichtsontstekingen, kanker en de huidziekte psoriasis
- **sulfasalazine:** een geneesmiddel voor de behandeling van ernstige darmontstekingen en reumatische gewrichtsontstekingen
- **efavirenz, etravirine:** geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie
- **modafinil:** een geneesmiddel voor de behandeling van narcolepsie
- **bosentan:** een geneesmiddel voor de behandeling van pulmonale hypertensie
- **naftilline:** een geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties
- **alfentanil, fentanyl:** geneesmiddelen tegen pijn
- **kinidine:** een geneesmiddel voor de behandeling van een onregelmatige hartslag
- **cyclosporine, sirolimus, tacrolimus:** geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Gebruik tijdens de behandeling geen producten met grapefruit (pompelmoes), omdat de hoeveelheid brigatinib in uw lichaam hierdoor kan veranderen.

Zwangerschap

Alunbrig wordt **niet aanbevolen** tijdens de zwangerschap, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico voor de baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken om de risico's van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap te bespreken.

Vruchtbare vrouwen die met Alunbrig worden behandeld, moeten voorkomen dat ze zwanger raken. Tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na stopzetting van Alunbrig moet een effectieve niet-hormonale anticonceptie worden gebruikt. Vraag uw arts welke anticonceptiemethoden geschikt voor u kunnen zijn.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Alunbrig. Het is niet bekend of brigatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden en mogelijk kan dit middel de baby letsel toebrengen.

Vruchtbaarheid

Mannen die met Alunbrig worden behandeld krijgen het advies om tijdens de behandeling geen kind te verwekken en om tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Alunbrig kan gezichtsstoornissen, duizeligheid of vermoeidheid veroorzaken. Als dergelijke symptomen optreden, mag u niet autorijden en geen machines bedienen.

Alunbrig bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Alunbrig bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is

Eén tablet van 90 mg eenmaal daags gedurende de eerste 7 dagen van de behandeling, vervolgens één tablet van 180 mg eenmaal daags.

Verander de dosis niet zonder eerst met uw arts te overleggen. Uw arts kan de dosis aan uw behoeften aanpassen en hiervoor moet mogelijk een tablet van 30 mg worden gebruikt om aan de nieuwe aanbevolen dosis te komen.

Startpakket

Bij het begin van uw behandeling met Alunbrig kan uw arts een startpakket voorschrijven. Om u bij het beginnen van de behandeling te helpen, bestaat elk startpakket uit een buitenverpakking met twee binnenverpakkingen die het volgende bevatten:

- 7 Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten;
- 21 Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten.

De vereiste dosis staat op het startpakket gedrukt.

Instructies voor gebruik

- Neem Alunbrig eenmaal daags elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. U mag de tabletten niet vernalen of oplossen.
- De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.
- Als u na de inname van Alunbrig moet braken, mag u geen andere tabletten innemen tot aan de volgende geplande dosis.

Slik het kokertje met droogmiddel dat in de flacon zit, niet in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Breng uw arts of apotheker onmiddellijk op de hoogte als u meer tabletten heeft ingenomen dan de aanbevolen dosis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met de inname van Alunbrig zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts of apotheker onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- **hoge bloeddruk**
Vertel het uw arts als u last krijgt van hoofdpijn, duizeligheid, wazig zicht, pijn op de borst of kortademigheid.
- **problemen met het zien**
Vertel het uw arts als u gezichtsstoornissen ervaart, zoals lichtflitsen, wazig zicht of gevoeligheid voor licht. Mogelijk stopt uw arts de behandeling met Alunbrig en wordt u doorverwezen naar een oogarts.
- **verhoogd creatinekinasegehalte in het bloed bij onderzoeken** – kan op een spierletsel (bijv. van het hart) wijzen. Informeer uw arts als u last heeft van onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte in uw spieren.
- **verhoogd amylase- of lipasegehalte in het bloed bij onderzoeken** – kan wijzen op ontsteking van de alvleesklier.
Vertel het uw arts als u last heeft van pijn in de bovenbuik waaronder buikpijn die erger wordt bij eten en mogelijk uitstraalt naar de rug, bij gewichtsverlies of bij misselijkheid.
- **verhoogd leverenzymgehalte in het bloed (aspartaataminotransferase, alanineaminotransferase) bij onderzoeken** - kan wijzen op beschadiging van levercellen.
Vertel het uw arts als u last heeft van pijn aan de rechterkant van uw maagstreek, geler kleuren van de huid of van het oogwit, of donkere urine.
- **verhoogde bloedsuikerspiegel**
Vertel het uw arts als u veel dorst heeft, vaker moet plassen dan normaal, honger heeft of zich misselijk, zwak, vermoeid of verward voelt.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- **longontsteking**
Vertel het uw arts als u nieuwe longproblemen of ademhalingsproblemen krijgt, of als uw long- of ademhalingsproblemen erger worden, waaronder pijn op de borst, hoesten en koorts, met name in de eerste week dat u Alunbrig inneemt. Dit kan namelijk op ernstige longproblemen duiden.
- **trage hartslag**
Vertel het uw arts als u last heeft van pijn of een onprettig gevoel op de borst, veranderingen in uw hartslag, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.
- **gevoeligheid voor zonlicht**
Vertel het uw arts als u last krijgt van huidklachten.
Zie ook rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de alvleesklier, wat kan leiden tot ernstige en aanhoudende pijn in de maagstreek, met of zonder misselijkheid en braken (pancreatitis)

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Informeer uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen heeft.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (pneumonie)
- verkoudheidachtige symptomen (infecties van de bovenste luchtwegen)
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie), bij bloedonderzoeken
- verminderd aantal witte bloedcellen, ook wel neutrofielen en lymfocyten geheten, bij bloedonderzoeken

- een langere bloedstollingstijd aangetoond door het testen van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd
- bloedonderzoeken kunnen wijzen op verhoogde bloedspiegels van
 - insuline
 - calcium
- bloedonderzoeken kunnen wijzen op verlaagde bloedspiegels van
 - fosfor
 - magnesium
 - natrium
 - kalium
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- symptomen als gevoelloosheid, tintelingen, prikkelend gevoel, zwakte of pijn in de handen of voeten (perifere neuropathie)
- duizeligheid
- hoesten
- kortademigheid
- diarree
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- verstopping (obstipatie)
- ontsteking van de mond en lippen (stomatitis)
- verhoogd gehalte van het enzym alkalische fosfatase bij bloedonderzoeken – dit kan duiden op een verstoorde werking of letsel van organen
- huiduitslag
- jeukende huid
- gewrichts- of spierpijn (inclusief spierspasmen)
- verhoogd creatininegehalte bij bloedonderzoeken – dit kan duiden op een verminderde nierfunctie
- vermoeidheid
- zwelling van weefsel door overtollig vocht
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal bloedplaatjes bij bloedonderzoek waardoor het risico op bloedingen en blauwe plekken toeneemt
- slaapproblemen (insomnia)
- geheugenstoornis
- verandering van smaakzin
- abnormale elektrische activiteit van het hart (elektrocardiogram met verlengd QT-interval)
- snelle hartslag (tachycardie)
- hartkloppingen (palpitaties)
- droge mond
- spijsverteringsstoornis
- winderigheid (flatulentie)
- verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte bij bloedonderzoeken – kan duiden op weefselaafbraak
- verhoogd bilirubinegehalte bij bloedonderzoeken
- droge huid
- pijn in skeletspieren op de borst
- pijn in armen en benen
- stijfheid in spieren en gewrichten
- pijn en onprettig gevoel op de borst
- pijn

- verhoogd cholesterolgehalte bij bloedonderzoeken
- gewichtsverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de flacon of blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is brigatinib.
Elke filmomhulde tablet van 30 mg bevat 30 mg brigatinib.
Elke filmomhulde tablet van 90 mg bevat 90 mg brigatinib.
Elke filmomhulde tablet van 180 mg bevat 180 mg brigatinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, talk, macrogol, polyvinylalcohol en titaandioxide (zie ook rubriek 2 “Alunbrig bevat lactose” en “Alunbrig bevat natrium”).

Hoe ziet Alunbrig eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Alunbrig filmomhulde tabletten zijn wit tot crèmekleurig, ovaal (90 mg en 180 mg) of rond (30 mg). Aan de boven- en onderzijde zijn ze bol.

Alunbrig 30 mg:

- Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg brigatinib.
- De filmomhulde tabletten hebben een diameter van circa 7 mm met “U3” aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Alunbrig 90 mg:

- Elke tablet van 90 mg bevat 90 mg brigatinib.
- De filmomhulde tabletten zijn circa 15 mm lang met “U7” aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Alunbrig 180 mg:

- Elke tablet van 180 mg bevat 180 mg brigatinib.
- De filmomhulde tabletten zijn circa 19 mm lang met “U13” aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Alunbrig is verkrijgbaar in plastic foliestrips (blisterverpakkingen) verpakt in een doos met:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 of 112 filmomhulde tabletten
- Alunbrig 90 mg: 7 of 28 filmomhulde tabletten
- Alunbrig 180 mg: 28 filmomhulde tabletten

Alunbrig is verkrijgbaar in plastic flacons met kindveilige sluiting. Elke flacon bevat een kokertje met een droogmiddel en is verpakt in een doos met:

- Alunbrig 30 mg: 60 of 120 filmomhulde tabletten
- Alunbrig 90 mg: 7 of 30 filmomhulde tabletten
- Alunbrig 180 mg: 30 filmomhulde tabletten

Laat het kokertje met droogmiddel in de flacon zitten.

Alunbrig is verkrijgbaar in een startpakket. Elke verpakking bestaat uit een buitenverpakking die twee doosjes bevat met:

- Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten
1 plastic foliestrips (blisterverpakking) met 7 filmomhulde tabletten
- Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten
3 plastic foliestrips (blisterverpakkingen) met 21 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.