

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 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 lymfoom kinase) gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (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**

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis	Graad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.</li> </ul>
	Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.</li> </ul>
	Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig moet permanent worden gestaakt.</li> </ul>
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"> <li>• Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad <math>\leq</math> 1 (SBD <math>&lt;</math> 140 mmHg en DBD <math>&lt;</math> 90 mmHg) en vervolgens op dezelfde dosis worden hervat.</li> <li>• Indien hypertensie van graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad <math>\leq</math> 1 en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt</li> </ul>
	Hypertensie van graad 4 (levensbedreigende gevolgen, dringende interventie geïndiceerd)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad <math>\leq</math> 1 (SBD <math>&lt;</math> 140 mmHg en DBD <math>&lt;</math> 90 mmHg) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.</li> <li>• Als opnieuw hypertensie van graad 4 optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.</li> </ul>

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
Bradycardie (HR lager dan 60 bpm)	Symptomatische bradycardie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden onderbroken tot herstel van asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust.</li> <li>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.</li> <li>Als er geen gelijktijdig gegeven geneesmiddel waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, geïdentificeerd wordt of als bijdragende gelijktijdige 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.</li> </ul>
	Bradycardie met levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Alunbrig moet permanent worden gestaakt als geen bijdragend gelijktijdig gegeven geneesmiddel wordt geïdentificeerd.</li> <li>In het geval van een recidief moet Alunbrig permanent worden gestaakt.</li> </ul>
Verhoging van CK	Verhoging van CK tot graad 3 ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis.</li> <li>Als verhoging van CK tot graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> </ul>
	Verhoging van CK tot graad 4 ( $> 10,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> </ul>

<b>Bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
Verhoging van lipase of amylase	Verhoging van lipase of amylase tot graad 3 ( $> 2,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis.</li> <li>Als verhoging van lipase of amylase tot graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> </ul>
	Verhoging van lipase of amylase tot graad 4 ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> </ul>
Hepatoxiciteit	Verhoging tot graad $\geq 3$ ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ ) van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) met bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde of een waarde die lager is dan of gelijk is aan <math>3 \times \text{ULN}</math>, en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> </ul>
	Verhoging tot graad $\geq 2$ ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) 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"> <li>Alunbrig moet permanent worden gestaakt.</li> </ul>
Hyperglykemie	Voor graad 3 (hoger dan 250 mg/dl of 13,9 mmol/l) of hoger	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
Gezichtsstoornis	Graad 2 of 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet permanent worden gestaakt.</li> </ul>
Overige bijwerkingen	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op hetzelfde dosisniveau.</li> <li>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.</li> </ul>

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
	Graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.</li> <li>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.</li> </ul>
<p>Bpm = slagen per minuut (<i>beats per minute</i>); CK = creatinekinase; DBD = diastolische bloeddruk; HR = hartslag (<i>heart rate</i>); SBD = systolische bloeddruk; ULN = bovengrens van de normaalwaarde (<i>upper limit of normal</i>)</p>		

\* 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)  $\geq 30$  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 het registratie-onderzoek.

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

Patiënten moeten worden gemonitord op nieuwe of verergerende ademhalings symptomen (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 ademhalings symptomen. 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 moet de behandeling met Alunbrig worden onderbroken en moet de dosis naar aanleiding hiervan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

### Verhogingen van alvleesklierenzymen

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).

### 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.

## 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), mibefradil 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%,  $AUC_{0-INF}$  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%,  $AUC_{0-INF}$  met 80% (vervijfvoudiging) en  $AUC_{0-120}$  met 80% (vervijfvoudiging), 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.

#### Middelen waarvan de plasmaconcentraties door brigatinib kunnen veranderen

##### CYP3A-substraten

*In-vitro*-studies in hepatocyten hebben aangetoond dat brigatinib een inductor is van CYP3A4. Er zijn geen klinische onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen met CYP3A-gevoelige substraten uitgevoerd. Brigatinib verlaagt mogelijk de plasmaniveaus 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 kationtransporteewit 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 bijwerkingen die in dit gedeelte worden beschreven, werden geïdentificeerd in twee klinische onderzoeken:

*Onderzoek 201 (ALTA):* een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek bij patiënten die met Alunbrig worden behandeld (N = 219) met ALK+ NSCLC die eerder progressie vertoonden op crizotinib. Patiënten werden gerandomiseerd in de verhouding 1:1 voor Alunbrig 90 mg eenmaal daags constant (90 mg-regime) of 180 mg eenmaal daags met 7-daagse inleiding met 90 mg eenmaal daags (180 mg-regime).

*Onderzoek 101:* Een open-label, multicentrisch fase 1/2-expansieonderzoek met dosisescalatie bij patiënten met gevorderde maligniteiten.

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

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 pneumonitis, pneumonie en dyspneu.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die werden gemeld in ALTA en onderzoek 101 op het aanbevolen dosisregime, 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 in ALTA en onderzoek 101 werden behandeld met Alunbrig (volgens *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.0*)**

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Frequentie- categorie</b>	<b>Bijwerkingen<sup>†</sup> alle graden</b>	<b>Bijwerkingen Graad 3-4</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie <sup>a</sup> Infecties van de bovenste luchtwegen	
	Vaak		Pneumonie <sup>a</sup>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Verlaagd aantal lymfocyten Verhoogde APTT Verlaagd aantal witte bloedcellen Verlaagd aantal neutrofielen Verlaagd aantal bloedplaatjes	Verlaagd aantal lymfocyten
	Vaak		Verhoogde APTT Anemie Verlaagd aantal neutrofielen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperglykemie Hyperinsulinemie <sup>b</sup> Hypofosfatemie Verminderde eetlust Hypokaliëmie Hypomagnesiëmie Hyponatriëmie Hypercalciëmie	
	Vaak		Hypofosfatemie Hyperglykemie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn <sup>c</sup> Perifere neuropathie <sup>d</sup> Duizeligheid	
	Vaak	Geheugenstoornis Dysgeusie	Perifere neuropathie <sup>d</sup> Hoofdpijn <sup>c</sup>
Oog-aandoeningen	Zeer vaak	Gezichtsstoornis <sup>e</sup>	
	Vaak		Gezichtsstoornis <sup>e</sup>
Hart-aandoeningen	Vaak	Tachycardie <sup>f</sup> Elektrocardiogram met verlengd QT Bradycardie <sup>g</sup> Palpitaties	
	Soms		Elektrocardiogram met verlengd QT
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Hoesten Dyspneu <sup>h</sup>	
	Vaak	Pneumonitis <sup>i</sup>	Pneumonitis <sup>i</sup> Dyspneu <sup>h</sup>

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Frequentie- categorie</b>	<b>Bijwerkingen<sup>†</sup> alle graden</b>	<b>Bijwerkingen Graad 3-4</b>
Maag- darmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde lipase Misselijkheid Diarree <sup>j</sup> Verhoogde amylase Braken Obstipatie Buikpijn <sup>k</sup> Droge mond Stomatitis <sup>l</sup>	Verhoogde lipase
	Vaak	Dyspepsie Flatulentie	Verhoogde amylase Buikpijn <sup>k</sup>
	Soms	Pancreatitis	Misselijkheid Dyspepsie Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde ASAT Verhoogde ALAT Verhoogde alkalinefosfatase	
	Vaak	Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd Hyperbilirubinemie	Verhoogde ALAT Verhoogde ASAT Verhoogde alkalinefosfatase Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag <sup>m</sup> Pruritus	
	Vaak	Droge huid Fotosensibiliteitsreactie	Huiduitslag <sup>m</sup> Fotosensibiliteitsreactie
	Soms		Droge huid
Skeletspierstel- sel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde CK in bloed Myalgie <sup>n</sup> Artralgie Pijn in skeletspierstelsel op de borst	Verhoogde CK in bloed
	Vaak	Pijn in ledemaat Stijfheid in skeletspierstelsel	Pijn in ledemaat
	Soms		Myalgie <sup>n</sup>
Nier- en urine- aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogd creatinine in bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid <sup>o</sup> Oedeem <sup>p</sup> Pyrexie	
	Vaak	Pijn Niet-cardiale pijn op de borst Onprettig gevoel op de borst	Vermoeidheid <sup>o</sup>
	Soms		Niet-cardiale pijn op de borst Pyrexie
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsverlies	
	Soms		Gewichtsverlies

<sup>a</sup> Inclusief atypische pneumonie, pneumonie, aspiratiepneumonie, pneumonie pseudomonas, infecties van de onderste luchtwegen, virusinfecties van de onderste luchtwegen, longinfectie

<sup>b</sup> Graad niet van toepassing

<sup>c</sup> Inclusief hoofdpijn, sinushoofdpijn, onprettig gevoel in het hoofd, migraine, spanningshoofdpijn

<sup>d</sup> Inclusief paresthesie, perifere sensorische neuropathie, dysesthesie, hyperesthesie, hypo-esthesie, neuralgie, perifere

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Frequentie- categorie</b>	<b>Bijwerkingen<sup>†</sup> alle graden</b>	<b>Bijwerkingen Graad 3-4</b>
		neuropathie, neurotoxiciteit, perifere motorische neuropathie, polyneuropathie <sup>e</sup> Inclusief veranderde perceptie van diepte zien, asthenopie, cataract, verworven kleurenblindheid, diplopie, glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, macula-oedeem, fotofobie, fotopsie, retina-oedeem, wazig zicht, verminderde gezichtsscherpte, gezichtsvelduitval, gezichtsstoornis, glasvochtloslating, glasvochttroebeling, amaurosis fugax <sup>f</sup> Inclusief sinustachycardie, tachycardie <sup>g</sup> Inclusief bradycardie, sinusbradycardie <sup>h</sup> Inclusief dyspneu, inspanningsdyspneu <sup>i</sup> Inclusief interstitiële longaandoening, pneumonitis <sup>j</sup> Inclusief diarree, infectieuze diarree <sup>k</sup> Inclusief onprettig gevoel in de buik, abdominale distensie, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik, onprettig gevoel in de maagstreek <sup>l</sup> Inclusief afteuze stomatitis, stomatitis, afteuze zweer, zweervorming in de mond, zweervorming van mondslijmvlies <sup>m</sup> Inclusief acneïforme dermatitis, erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculeuze huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, dermatitis, allergische dermatitis, gegeneraliseerd erytheem, folliculaire huiduitslag, urticaria <sup>n</sup> Inclusief pijn in skeletspierstelsel, myalgie, spierspasmen, spierstijfheid, spiertrillingen, onprettig gevoel in skeletspierstelsel <sup>o</sup> Inclusief asthenie, vermoeidheid <sup>p</sup> Inclusief oedeem in het ooglid, oedeem in het gezicht, lokaal oedeem, perifere oedeem, periorbitaal oedeem, opgezwollen gezicht, gegeneraliseerd oedeem, perifere zwelling <sup>†</sup> De frequenties voor termen van bijwerkingen die geassocieerd worden met chemie- en hematologielaboratoriumveranderingen, werden vastgesteld op basis van de frequentie van abnormale laboratoriumveranderingen ten opzichte van de baseline.	

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Pulmonale bijwerkingen

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

In ALTA ervoer 13,5% van de patiënten van  $\geq 65$  jaar een vroege pulmonale bijwerking in vergelijking met 4,2% van de patiënten in de leeftijd van  $< 65$  jaar.

### Hypertensie

In ALTA werd hypertensie gemeld bij 28% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime, waarvan 10% last had van hypertensie van graad 3. Dosisverlaging voor hypertensie vond plaats in 0,9% 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

In ALTA werd bradycardie gemeld bij 4,5% 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 8,2% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Gezichtsstoornis

In ALTA werden gezichtsstoornissen gemeld bij 18% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. Hieronder werden drie bijwerkingen van graad 3 (2,7%), waaronder macula-oedeem en cataract, gemeld.

Dosisverlaging voor gezichtsstoornissen vond plaats bij twee patiënten (1,8%) met het 180 mg-regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Perifere neuropathie

In ALTA werd perifere neuropathie gemeld bij 27,3% van de patiënten die werden behandeld met het 180 mg-regime. Bij 30% van de patiënten verdwenen de bijwerkingen van perifere neuropathie. De mediane duur van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 4,5 maanden, met een maximale duur van 28,7 maanden.

#### Verhoging van creatinekinase (CK)

In ALTA werden verhogingen van CK gemeld bij 50% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime. De incidentie van verhogingen van CK van graad 3-4 bedroeg 13,6%. De mediane tijd tot het optreden van verhogingen van CK bedroeg 27 dagen.

Dosisverlaging voor verhoging van CK vond plaats bij 6,4% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Verhogingen van alvleesklierenzymen

In ALTA werden verhogingen van amylase en lipase gemeld bij respectievelijk 43% en 50% 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 8,2% en 10%. De mediane tijd tot het optreden van verhogingen van amylase en verhogingen van lipase bedroeg respectievelijk 17 dagen en 29 dagen.

Dosisverlaging voor verhoging van lipase en amylase vond plaats bij respectievelijk 1,8% en 0,9% van de patiënten met het 180 mg-regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Verhogingen van leverenzymen

In ALTA werden verhogingen van ALAT en ASAT gemeld bij respectievelijk 46% en 65% 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 5,5% en 3,6%.

Bij geen enkele patiënt werd de dosis verlaagd vanwege verhoging van ALAT of ASAT.

#### Hyperglykemie

In ALTA ervoer 69% van de patiënten hyperglykemie. Hyperglykemie van graad 3 trad op bij 7,3% van de patiënten.

Bij geen enkele patiënt werd de dosis verlaagd vanwege hyperglykemie.

#### 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: L01XE43

#### Werkingsmechanisme

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 dosisafhankelijke 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

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 (volledige of gedeeltelijke 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 4 en de Kaplan-Meier-curve (KM) voor de door de onderzoeker beoordeelde PFS wordt in figuur 1 weergegeven.

**Tabel 4: 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
<b>Objectief responspercentage</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
BI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Tijd tot respons</b>				
Mediaan (maanden)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Duur van respons</b>				
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)
<b>Progressievrije overleving</b>				
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)
<b>Algehele overleving</b>				
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.

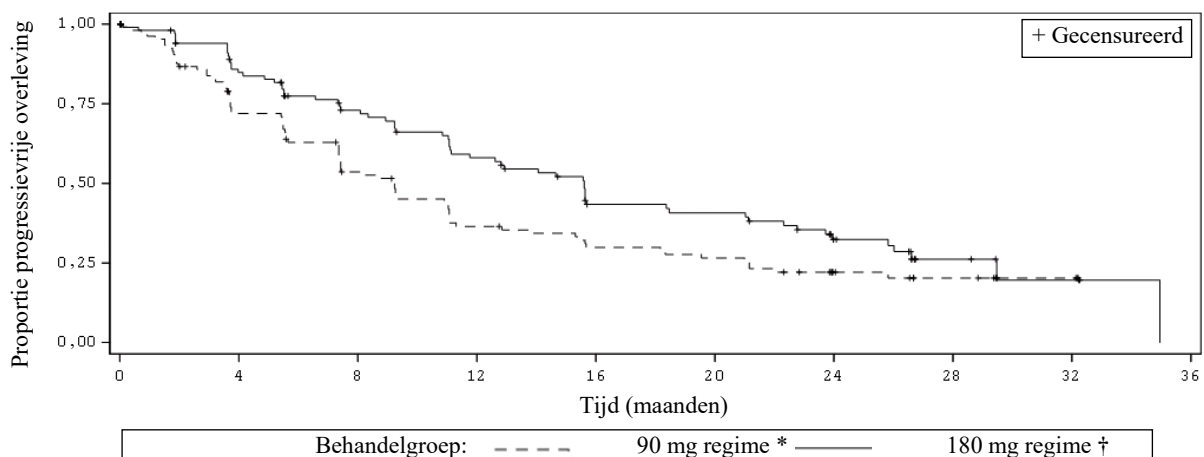
BI = betrouwbaarheidsinterval, NS = niet schatbaar, n.v.t. = niet van toepassing

\* 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 1: 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 5.

**Tabel 5: 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)
<b>Intracraniaal objectief responspercentage</b>		
(%)	50%	67%
95%-BI	(30, 70)	(41, 87)
<b>Controlepercentage intracraniale ziekte</b>		
(%)	85%	83%
95%-BI	(65, 96)	(59, 96)
<b>Duur van intracraniale respons‡</b>		
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* 153 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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* 13 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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  $AUC_{0-\text{INF}}$  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 ( $e\text{GFS} \geq 30$  ml/min) gebaseerd op de resultaten van farmacokinetische populatieanalyses. Bij een farmacokinetische studie was ongebonden  $AUC_{0-\text{INF}}$

94% hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFS < 30 ml/min, N=6) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (eGFS ≥ 90 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**

#### Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

#### Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

2 jaar

#### Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

2 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

**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

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Units 23-24  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Gwent  
Tredegar  
NP22 3AA  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters 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 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.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **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

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid en de veiligheid van brigatinib verder te karakteriseren bij de behandeling van patiënten met ALK-positief NSCLC, moet de vergunninghouder het klinische onderzoeksrapport van het fase 3-onderzoek AP26113-13-301 brigatinib vergeleken met crizotinib bij patiënten met gevorderd ALK+ NSCLC, die nog niet eerder een ALK-gerichte therapie hebben gekregen, indienen.	31 Dec 2020

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

**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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

**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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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.

Alunbrig 90 mg  
brigatinib  
Dag 1 tot dag 7  
7 tabletten Alunbrig 90 mg

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

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

**BLISTERVERPAKKING – STARTPAKKET – 90MG**

**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

**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.

Alunbrig 180 mg  
brigatinib  
Dag 8 tot dag 28  
21 tabletten Alunbrig 180 mg

**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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

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

**BLISTERVERPAKKING - STARTPAKKET – 180MG**

**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

**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 DIENT 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
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

**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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **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.
- **alvleesklierproblemen**
- **leverproblemen**
- **hoge bloedsuikerspiegel**

Vertel het aan uw arts als u nierproblemen heeft of wanneer u gedialyseerd wordt.

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 in de nabije toekomst 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
- **mibefradil:** een geneesmiddel voor de behandeling van een onregelmatige hartslag en hoge bloeddruk
- **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
- **nafcilline:** 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 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.



### **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.

#### **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 vermalen 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, gele 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.  
Zie ook rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

**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)
- verminderd aantal witte bloedcellen, ook wel neutrofielen en lymfocyten geheten, bij bloedonderzoeken
- een langere bloedstollingstijd aangetoond door het testen van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd
- laag aantal bloedplaatjes bij bloedonderzoek waardoor het risico op bloedingen en blauwe plekken toeneemt
- verhoogd insulinegehalte in het bloed
- verlaagd fosfaatgehalte in het bloed
- verminderde eetlust
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- verlaagd magnesiumgehalte in het bloed
- verlaagd natriumgehalte in het bloed
- verhoogd calciumgehalte in het bloed
- slaapproblemen (insomnia)
- hoofdpijn
- symptomen als gevoelloosheid, tintelingen, prikkelend gevoel, zwakte of pijn in de handen of voeten (perifere neuropathie)
- duizeligheid
- hoesten

- kortademigheid
- misselijkheid
- diarree
- braken
- verstopping (obstipatie)
- buikpijn
- droge mond
- ontsteking van de mond en lippen (stomatitis)
- verhoogd gehalte van het enzym alkalische fosfatase in het bloed – dit kan duiden op een verstoorde werking of letsel van organen
- huiduitslag
- jeukende huid
- gewrichts- of spierpijn
- pijn in skeletspierstelsel op de borst
- verhoogd creatininegehalte in het bloed – 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)

- geheugenstoornis
- verandering van smaakzin
- snelle hartslag (tachycardie)
- abnormale elektrische activiteit van het hart (elektrocardiogram met verlengd QT-interval)
- hartkloppingen (palpitaties)
- spijsverteringsstoornis
- winderigheid (flatulentie)
- verhoogd lactaatdehydrogenasegehalte in het bloed – kan duiden op weefselafbraak
- verhoogd bilirubinegehalte in het bloed
- droge huid
- gevoeligheid voor zonlicht
- pijn in armen en benen
- stijfheid in spieren en gewrichten
- pijn
- pijn en onprettig gevoel op de borst
- gewichtsverlies

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

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

### **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 is te vinden 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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.

### **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

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

Laat het kokertje met droogmiddel in de flacon zitten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

### **Fabrikant**

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

Penn Pharmaceutical Services Limited.  
Units 23/24  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Gwent  
Tredegar  
NP22 3AA  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot 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  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

#### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36;  
+ 359 2 958 15 29

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals  
Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

#### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**  
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**  
Takeda France  
Tel. +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**  
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**  
Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**Ísland**  
Vistor hf.  
tel: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Italia**  
Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**  
A. POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
[info@potamitismedicare.com](mailto:info@potamitismedicare.com)

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Nederland**  
Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infororge@takeda.com](mailto:infororge@takeda.com)

**Österreich**  
Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

**Polska**  
Takeda Polska Sp. z o.o  
tel. + 48 22 608 13 00

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**  
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**  
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**  
Takeda Oy  
Tel. +358 20 746 5000  
[infoposti@takeda.com](mailto:infoposti@takeda.com)

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**  
Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**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>.