

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alunbrig 30 mg Filmtabletten  
Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Alunbrig 180 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Alunbrig 30 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 30 mg Brigatinib.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 56 mg Lactose-Monohydrat.

### Alunbrig 90 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 168 mg Lactose-Monohydrat.

### Alunbrig 180 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 336 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Alunbrig 30 mg Filmtabletten

Weiß bis grau-weiß, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 7 mm und mit der Prägung „U3“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

### Alunbrig 90 mg Filmtabletten

Weiß bis grau-weiß, ovale Filmtablette mit einer Länge von etwa 15 mm und mit der Prägung „U7“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

### Alunbrig 180 mg Filmtabletten

Weiß bis grau-weiß, ovale Filmtablette mit einer Länge von etwa 19 mm und mit der Prägung „U13“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Alunbrig sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Der ALK-positivem NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig bekannt sein. Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren (siehe Abschnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positivem NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Alunbrig beträgt in den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg.

Wenn die Einnahme von Alunbrig 14 Tage oder länger aus anderen Gründen als Nebenwirkungen unterbrochen wird, sollte die Behandlung 7 Tage mit einmal täglich 90 mg fortgesetzt werden, bevor sie auf die zuvor verträgliche Dosis erhöht wird.

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird oder Erbrechen nach der Einnahme auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden, sondern die nächste Dosis sollte zum geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte solange weitergeführt werden, wie ein klinischer Nutzen zu erkennen ist.

#### Anpassung der Dosierung

Eine Unterbrechung der Einnahme bzw. eine Verringerung der Dosis kann je nach der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

Die Dosisreduktions-Stufen von Alunbrig sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktions-Stufen für Alunbrig**

| Dosis   | Dosisreduktions-Stufen                  |  |  |
|---|---|--|--|
|   | erstmalig                               | zweimalig                              | drittmalig                             |
| Einmal täglich 90 mg<br>(in den ersten 7 Tagen) | auf 60 mg einmal<br>täglich reduzieren  | dauerhaft absetzen                     | nicht zutreffend                       |
| Einmal täglich 180 mg                           | auf 120 mg einmal<br>täglich reduzieren | auf 90 mg einmal<br>täglich reduzieren | auf 60 mg einmal<br>täglich reduzieren |

Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der Patient die einmal tägliche Einnahme von 60 mg nicht verträgt.

Die Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Alunbrig zur Behandlung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Bei Alunbrig empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen**

| Unerwünschte Reaktion                             | Schweregrad*  | Dosismodifikation  |
|---|---|--|
| Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis | Grad 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tritt das Ereignis während der ersten 7 Behandlungstage ein, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangszustands unterbrochen werden, dann bei gleicher Dosis wieder aufgenommen und die Dosis nicht auf einmal täglich 180 mg erhöht werden.</li> <li>• Tritt die ILD/Pneumonitis nach den ersten 7 Behandlungstagen ein, sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist und dann die gleiche Dosis wieder eingenommen werden.</li> <li>• Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>  |
|   | Grad 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tritt die ILD/Pneumonitis während der ersten 7 Behandlungstage ein, sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist, dann die nächstniedrige Dosis (s. Tabelle 1) wieder eingenommen und die Dosis nicht mehr auf einmal täglich 180 mg erhöht werden.</li> <li>• Tritt die ILD/Pneumonitis nach den ersten 7 Behandlungstagen ein, sollte Alunbrig abgesetzt werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist. Die Einnahme von Alunbrig sollte mit der nächstniedrigen Dosis wie in Tabelle 1 beschrieben wieder aufgenommen werden.</li> <li>• Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul> |
|   | Grad 3 oder 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>  |
| Hypertonie  | Hypertonie Grad 3 (systolisch $\geq 160$ mm Hg oder diastolisch $\geq 100$ mm Hg, ärztliche Intervention ist angezeigt, mehr als ein blutdrucksenkendes Arzneimittel oder eine intensivere Behandlung als bislang sind angezeigt) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad <math>\leq 1</math> (systolisch <math>&lt; 140</math> mmHg und diastolisch <math>&lt; 90</math> mmHg) abgesetzt und dann in der gleichen Dosis wieder eingenommen werden.</li> <li>• Tritt eine Hypertonie Grad 3 erneut auf, sollte Alunbrig solange nicht eingenommen werden, bis der Bluthochdruck auf Grad <math>\leq 1</math> gesenkt wurde, dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen oder dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>   |
|   | Hypertonie Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention ist angezeigt)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad <math>\leq 1</math> (systolisch <math>&lt; 140</math> mmHg und diastolisch <math>&lt; 90</math> mmHg) abgesetzt und dann mit der nächstniedrigen Dosis (s. Tabelle 1) wieder eingenommen bzw. Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> <li>• Tritt eine Hypertonie Grad 4 erneut auf, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>   |

| Unerwünschte Reaktion                 | Schweregrad*   | Dosismodifikation   |
|---------------------------------------|--|---|
| Bradykardie (Puls < 60 Schläge / min) | Symptomatische Bradykardie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden, bis eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wird.</li> <li>• Wenn ein Begleitmedikament, von dem bekannt ist, dass es eine Bradykardie verursacht, identifiziert und abgesetzt bzw. dessen Dosis angepasst wurde, sollte die Einnahme von Alunbrig in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde.</li> <li>• Wird kein Begleitmedikament, von dem bekannt ist, dass es eine Bradykardie verursacht, identifiziert, oder werden die eine Bradykardie mitverursachenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, sollte die Einnahme von Alunbrig mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde.</li> </ul> |
|                                       | Bradykardie mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn ein mitverursachendes Begleitmedikament festgestellt und abgesetzt bzw. dessen Dosis angepasst wurde, sollte die Einnahme von Alunbrig in der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde; mit intensiver Überwachung, nach klinischer Maßgabe.</li> <li>• Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn kein mitverursachendes Begleitmedikament identifiziert wird.</li> <li>• Alunbrig sollte bei erneutem Auftreten dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>  |
| Erhöhte CPK-Werte                     | Erhöhte CPK-Werte Grad 3 oder 4 ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ ) mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad $\geq 2$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden, bis erhöhte CPK-Werte Grad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) oder der Ausgangswert erreicht werden und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden.</li> <li>• Wenn erneut erhöhte CPK-Werte Grad 3 oder 4 mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad <math>\geq 2</math> auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis erhöhte CPK-Werte Grad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder eingenommen werden.</li> </ul>  |

| <b>Unerwünschte Reaktion</b>      | <b>Schweregrad*</b>  | <b>Dosismodifikation</b>   |
|-----------------------------------|--|--|
| Erhöhte Lipase- oder Amylasewerte | Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 (> 2,0 × ULN)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden.</li> <li>Wenn erneut erhöhte Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder eingenommen werden.</li> </ul> |
|                                   | Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 4 (> 5,0 × ULN)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 1,5 × ULN) erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.</li> </ul>  |
| Hepatotoxizität                   | Erhöhung der Alanin-Aminotransferase-(ALT) oder Aspartat-Aminotransferase-Werte (AST) Grad 3 (> 5,0 × ULN) oder darüber mit Bilirubin ≤ 2 × ULN              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis der Ausgangswert oder 3 × ULN oder darunter erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.</li> </ul>   |
|                                   | Erhöhung der ALT oder AST Grad 2 (> 3 × ULN) oder darüber bei gleichzeitiger Gesamt-Bilirubin-Erhöhung > 2 × ULN in Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>  |
| Hyperglykämie                     | Grad 3 (über 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) oder höher  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn selbst bei optimaler medizinischer Behandlung keine adäquate Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht werden kann, sollte die Einnahme von Alunbrig solange unterbrochen werden, bis eine adäquate Einstellung erreicht ist. Liegen die Werte wieder im Normbereich, kann die Einnahme von Alunbrig entweder mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>              |
| Sehstörungen                      | Grad 2 oder 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.</li> </ul>  |
|                                   | Grad 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>  |

| <b>Unerwünschte Reaktion</b> | <b>Schweregrad*</b> | <b>Dosismodifikation</b>   |
|------------------------------|---------------------|--|
| Weitere Nebenwirkungen       | Grad 3              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden.</li> <li>Wenn das Ereignis Grad 3 erneut auftritt, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigen Dosis (siehe Tabelle 1) wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul>                          |
|                              | Grad 4              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.</li> <li>Wenn das Ereignis Grad 4 erneut auftritt, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigen Dosis (siehe Tabelle 1) wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.</li> </ul> |

CPK = Kreatinphosphokinase; ULN = Obergrenze des Normalwerts

\* Gradeinteilung gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die begrenzten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen keine Daten zu Patienten über 85 Jahren vor.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A) oder einer mittelschweren Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation B) ist keine Dosisanpassung von Alunbrig erforderlich. Eine reduzierte Anfangsdosis von einmal täglich 60 mg während der ersten 7 Tage, dann einmal täglich 120 mg wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung von Alunbrig erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 30$  ml/min) wird in den ersten 7 Tagen eine reduzierte Anfangsdosis von einmal täglich 60 mg empfohlen, dann einmal täglich 90 mg (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung sollten insbesondere in der ersten Woche engmaschig auf neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome (z. B. Dyspnoe, Husten usw.) überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten könnten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Alunbrig ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten im Ganzen und mit Wasser geschluckt werden. Alunbrig kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Pulmonale Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt werden, können schwere, lebensbedrohliche und tödliche pulmonale Nebenwirkungen auftreten, einschließlich solcher mit Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten pulmonalen Nebenwirkungen wurden in den ersten 7 Tagen der Behandlung beobachtet. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 1 und 2 verschwanden mit Unterbrechung der Behandlung oder Dosismodifikation. Ein höheres Alter und kürzere Intervalle (weniger als 7 Tage) zwischen der letzten Verabreichung von Crizotinib und der ersten Verabreichung von Alunbrig waren unabhängig voneinander mit einer Zunahme dieser pulmonalen Nebenwirkungen verbunden. Diese Faktoren sollten bei der Einleitung einer Behandlung mit Alunbrig berücksichtigt werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD oder medikamenteninduzierter Pneumonitis waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen.

Bei einigen Patienten trat später im Lauf der Behandlung mit Alunbrig eine Pneumonitis auf.

Die Patienten sollten insbesondere in der ersten Behandlungswoche auf neue oder sich verschlechternde Symptome der Atemwege (z. B. Dyspnoe, Husten etc.) überwacht werden. Anzeichen einer Pneumonitis bei Patienten mit sich verschlechternden Symptomen der Atemwege sollten umgehend abgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden und der Patient auf andere Ursachen der Symptome hin untersucht werden (z. B. Lungenembolie, Tumorprogression und infektiöse Pneumonie). Die Dosis sollte entsprechend geändert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hypertonie

Bluthochdruck trat bei mit Alunbrig behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Eine Hypertonie sollte gemäß den Standardrichtlinien zur Einstellung des Blutdrucks behandelt werden. Die Herzfrequenz sollte bei Patienten, bei denen die gleichzeitige Gabe eines Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es Bradykardie verursacht, nicht vermieden werden kann, häufiger überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie ( $\geq$  Grad 3) sollte die Einnahme von Alunbrig solange unterbrochen werden, bis sich die Hypertonie auf Grad 1 oder zum Ausgangswert verbessert hat. Die Dosis sollte entsprechend geändert werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Bradykardie

Bradykardie trat bei mit Alunbrig behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Alunbrig in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen, ist Vorsicht geboten. Herzfrequenz und Blutdruck sollten regelmäßig überwacht werden.

Wenn eine symptomatische Bradykardie auftritt, sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und gleichzeitig eine Begleitmedikation auf Wirkstoffe überprüft werden, die bekannterweise eine Bradykardie verursachen können. Nach Abklingen der Symptome sollte die Dosis entsprechend



angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer lebensbedrohlichen Bradykardie, wenn keine Begleitmedikation gefunden wird, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursacht, oder bei einem Rezidiv, muss die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Sehstörungen

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Sehstörungen als Nebenwirkung auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Sehbeschwerden zu melden. Bei Auftreten neuer oder Verschlechterung bestehender Sehbeschwerden sollten eine augenärztliche Untersuchung und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK)

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten erhöhte CPK-Werte auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unerklärliche Muskelschmerzen, -verhärtungen oder -schwäche zu melden. Die CPK-Werte sollten während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Je nach dem Schweregrad der Erhöhung der CPK-Werte, und falls diese mit Muskelschmerzen oder -schwäche einhergeht, sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Erhöhte Pankreasenzym-Werte

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Erhöhungen der Amylase- und Lipasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Lipase- und Amylasewerte sollten während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Je nach dem Schweregrad der Abweichungen der Laborwerte sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Erhöhungen der Leberenzymwerte (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) und Bilirubin auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion einschließlich AST, ALT und Gesamtbilirubin sollte vor Beginn der Behandlung mit Alunbrig und dann während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen untersucht werden. Danach sollte die Überwachung periodisch durchgeführt werden. Je nach dem Schweregrad der Abweichungen der Laborwerte sollte die Behandlung unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Hyperglykämie

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten erhöhte Blutzuckerwerte auf. Der Nüchternblutzucker sollte vor Beginn der Behandlung mit Alunbrig untersucht und danach regelmäßig überwacht werden. Eine Behandlung mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln sollte nach Bedarf eingeleitet oder optimiert werden. Wenn der Blutzuckerspiegel auch bei optimaler medizinischer Behandlung nicht angemessen eingestellt werden kann, sollte Alunbrig solange abgesetzt werden, bis die angestrebte Einstellung des Blutzuckerwerts erreicht ist; anschließend kann eine wie in Tabelle 1 beschriebene Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Alunbrig mit starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Hemmern nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Alunbrig von 180 mg auf 90 mg oder von 90 mg auf 60 mg reduziert werden. Nach Absetzen eines starken CYP3A-Hemmers sollte Alunbrig wieder in der Dosis angewendet werden, die vor Beginn des starken CYP3A-Hemmers toleriert wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Alunbrig mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 4 Monate nach der letzten Einnahme eine zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 3 Monate nach der letzten Einnahme (siehe Abschnitt 4.6), eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

### Lactose

Alunbrig enthält Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkstoffe, die die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen können

#### CYP3A-Hemmer

*In vitro*-Studien zeigten, dass Brigatinib ein Substrat von CYP3A4/5 ist. Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von mehreren 200-mg-Dosen Itraconazol, einem starken CYP3A-Hemmer, zweimal täglich, mit einer Einzeldosis von 90 mg Brigatinib die  $C_{max}$  von Brigatinib um 21 %,  $AUC_{0-INF}$  um 101 % (2-fach) und  $AUC_{0-120}$  um 82 % (< 2-fach), bezogen auf eine allein verabreichte 90 mg Brigatinib-Dosis. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Hemmern mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht beschränkt auf bestimmte antivirale Medikamente (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir), Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol) und Nefazodon sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Hemmern nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Alunbrig um ca. 50 % von 180 mg auf 90 mg oder von 90 mg auf 60 mg reduziert werden. Nach Absetzen eines starken CYP3A-Hemmers sollte Alunbrig wieder in der Dosis eingenommen werden, die vor Beginn des starken CYP3A-Hemmers toleriert wurde.

Moderate CYP3A-Hemmer (z. B. Diltiazem und Verapamil) können die AUC von Brigatinib um ungefähr 40 % erhöhen, auf Simulationen mit einem physiologischen pharmakokinetischen Modell basierend. Bei einer Einnahme von Alunbrig in Kombination mit moderaten CYP3A-Hemmern ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollten bei einer gleichzeitigen Verabreichung von moderaten CYP3A-Hemmern mit Alunbrig engmaschig überwacht werden.

Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### CYP2C8-Hemmer

*In vitro*-Studien zeigten, dass Brigatinib ein Substrat von CYP2C8 ist. Bei gesunden Probanden führte die mehrmalige gleichzeitige Gabe von zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil, einem starken CYP2C8-Hemmer, mit einer Einzeldosis von 90 mg Brigatinib bezogen auf 90 mg allein verabreichtem Brigatinib zu einer Senkung der Brigatinib  $C_{max}$  um 41 %,  $AUC_{0-INF}$  um 12 % und  $AUC_{0-120}$  um 15 %. Die Auswirkungen von Gemfibrozil auf die Pharmakokinetik von Brigatinib sind klinisch nicht bedeutsam, wobei der zugrunde liegende Mechanismus für die verringerte Exposition von Brigatinib unbekannt ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung starker CYP2C8-Hemmer ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### P-gp- und BCRP-Hemmer

Brigatinib ist *in vitro* ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein - BCRP. Angesichts der hohen Löslichkeit und hohen Gewebegängigkeit von Brigatinib wird nicht erwartet, dass die Hemmung von P-gp und BCRP zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der systemischen Exposition von Brigatinib führt. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Hemmern ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Substanzen, die die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern können

#### CYP3A-Induktoren

Bei gesunden Probanden führte die mehrfache gleichzeitige Gabe von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, mit einer Einzeldosis von 180 mg Brigatinib zu einer Senkung von Brigatinib  $C_{max}$  um 60 %,  $AUC_{0-INF}$  um 80 % (5-fach) und  $AUC_{0-120}$  um 80 % (5-fach), bezogen auf eine allein verabreichte Dosis von 180 mg Brigatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin, Phenobarbital und Johanniskraut, sollte vermieden werden.

Mit Simulationen eines physiologischen pharmakokinetischen Modells konnte gezeigt werden, dass moderate CYP3A-Induktoren die AUC von Brigatinib um ungefähr 50 % verringern können. Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A-Induktoren mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Efavirenz, Modafinil, Bosentan, Etravirin und Nafcillin, sollte vermieden werden.

### Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Brigatinib verändert werden können

#### CYP3A-Substrate

*In vitro*-Studien an Hepatozyten zeigten, dass Brigatinib ein Induktor von CYP3A4 ist. Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit CYP3A-sensitiven Substraten wurden nicht durchgeführt. Brigatinib verringert möglicherweise die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Alunbrig mit CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Alfentanil, Fentanyl, Chinidin, Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus) vermieden werden, da ihre Wirksamkeit verringert werden kann.

Alunbrig kann auch andere Enzyme und Transportsysteme (z. B. CYP2C, P-gp) über die gleichen Mechanismen induzieren, die für die Induktion von CYP3A verantwortlich sind (z. B. Pregnan-X-Rezeptor-Aktivierung).

#### Transportersubstrate

Durch eine gleichzeitige Verabreichung von Brigatinib mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin), organischem Kationtransporter 1 (OCT1), Multidrug- und Toxin-Extrusionsprotein 1 (MATE1), und 2K (MATE2K) können deren Plasmakonzentrationen erhöht werden. Patienten sollten engmaschig überwacht werden, wenn Alunbrig zusammen mit Substraten dieser Transporter mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Methotrexat) verabreicht wird.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Alunbrig behandelt werden, sollte angeraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Alunbrig behandelt werden, sollte angeraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 4 Monate nach der

letzten Dosis eine zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 3 Monate nach der letzten Einnahme, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Alunbrig bei schwangeren Frauen kann Schäden beim Fötus verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Alunbrig bei Schwangeren vor. Alunbrig darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Alunbrig aufgrund des klinischen Zustandes der werdenden Mutter erforderlich ist. Wenn Alunbrig während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alunbrig in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der verfügbaren Daten kann ein Übertritt in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Alunbrig zu unterbrechen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Alunbrig auf die Fertilität von Menschen vor. Die Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an männliche Tiere deuten darauf hin, dass Alunbrig bei Männern zu einer verminderten Fruchtbarkeit führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die menschliche Fertilität ist unbekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Alunbrig hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen ist jedoch Vorsicht geboten, da bei Patienten während der Behandlung von Alunbrig Sehstörungen, Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) bei Patienten, die mit Alunbrig in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, waren erhöhte AST-Werte, erhöhte CPK-Werte, Hyperglykämie, erhöhte Lipase-Werte, Hyperinsulinämie, Diarrhö, erhöhte ALT-Werte, erhöhte Amylase-Werte, Anämie, Übelkeit, Müdigkeit, Hypophosphatämie, verringerte Lymphozytenzahl, Husten, erhöhte alkalische Phosphatase, Hautausschlag, verlängerte aPTT, Myalgie, Kopfschmerzen, Hypertonie, verminderte Leukozytenzahl, Dyspnoe und Erbrechen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ( $\geq 2\%$ ), die nicht mit einer Tumorprogression assoziiert waren bei Patienten mit Alunbrig in der empfohlenen Dosierung, waren Pneumonie, Pneumonitis, Dyspnoe und Pyrexie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend beschriebenen Daten spiegeln die Exposition gegenüber Alunbrig im empfohlenen Dosierungsschema aus drei klinischen Studien wider: einer Phase-III-Studie (ALTA 1L) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (N = 136), einer Phase-II-Studie (ALTA) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, bei denen

es unter Crizotinib zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam (N = 110), und einer Dosisescalations- bzw. -expansionsstudie der Phase I/II bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen (N = 28). In diesen Studien betrug die mediane Dauer der Exposition bei den Patienten, die in der empfohlenen Dosierung mit Alunbrig behandelt wurden, 21,8 Monate.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 aufgeführt und nach Systemorganklasse, bevorzugtem Terminus und Häufigkeit aufgegliedert. Die Häufigkeitskategorien sind sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden unerwünschte Nebenwirkungen in der Reihenfolge der Häufigkeit aufgeführt.

**Tabelle 3: Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, gemeldete Nebenwirkungen (gemäß den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE) Version 4.03) beim Dosisregime von 180 mg (N = 274)**

| Systemorgan-<br>klasse                                | Häufigkeits-<br>kategorie | Nebenwirkungen <sup>†</sup><br>Alle Grade   | Nebenwirkungen<br>Grad 3 und 4   |
|---|---------------------------|---|--|
| Infektionen und<br>parasitäre<br>Erkrankungen         | Sehr häufig               | Pneumonie <sup>a,b</sup><br>Infektion der oberen<br>Atemwege  |  |
|   | Häufig                    |   | Pneumonie <sup>a</sup>   |
| Erkrankungen<br>des Blutes und<br>des<br>Lymphsystems | Sehr häufig               | Anämie<br>Lymphozytenzahl vermindert<br>aPTT verlängert<br>Leukozytenzahl vermindert<br>Neutrophilenzahl vermindert   | Lymphozytenzahl erniedrigt   |
|   | Häufig                    | Thrombozytenzahl vermindert   | aPTT verlängert<br>Anämie  |
|   | Gelegentlich              |   | Neutrophilenzahl vermindert  |
| Stoffwechsel-<br>und<br>Ernährungs-<br>störungen      | Sehr häufig               | Hyperglykämie<br>Hyperinsulinämie <sup>c</sup><br>Hypophosphatämie<br>Hypomagnesiämie<br>Hyperkalzämie<br>Hyponatriämie<br>Hypokaliämie<br>Appetit vermindert |  |
|   | Häufig                    |   | Hypophosphatämie<br>Hyperglykämie<br>Hyponatriämie<br>Hypokaliämie<br>Verminderter Appetit |
| Psychiatrische<br>Erkrankungen                        | Häufig                    | Schlaflosigkeit   |  |
| Erkrankungen<br>des<br>Nervensystems                  | Sehr häufig               | Kopfschmerz <sup>d</sup><br>Periphere Neuropathie <sup>e</sup><br>Schwindelgefühl   |  |
|   | Häufig                    | Eingeschränktes<br>Erinnerungsvermögen<br>Geschmacksstörung   | Kopfschmerz <sup>d</sup><br>Periphere Neuropathie <sup>e</sup>                             |
|   | Gelegentlich              |   | Schwindel  |
| Augenerkran-<br>kungen                                | Sehr häufig               | Sehstörungen <sup>f</sup>   |  |
|   | Häufig                    |   | Sehstörungen <sup>f</sup>  |

| <b>Systemorgan-<br/>klasse</b>  | <b>Häufigkeits-<br/>kategorie</b> | <b>Nebenwirkungen<sup>†</sup><br/>Alle Grade</b>  | <b>Nebenwirkungen<br/>Grad 3 und 4</b>   |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Herzerkran-<br>kungen   | Häufig                            | Bradykardie <sup>g</sup><br>QT-Verlängerung im EKG<br>Tachykardie <sup>h</sup><br>Palpitationen   | QT-Verlängerung im EKG   |
|   | Gelegentlich                      |   | Bradykardie <sup>g</sup>   |
| Gefäßerkran-<br>kungen  | Sehr häufig                       | Hypertonie <sup>i</sup>   | Hypertonie <sup>i</sup>  |
| Erkrankungen<br>der Atemwege,<br>des Brustraums<br>und<br>Mediastinums      | Sehr häufig                       | Husten<br>Atemnot <sup>j</sup>  |  |
|   | Häufig                            | Pneumonitis <sup>k</sup>  | Pneumonitis <sup>k</sup><br>Atemnot <sup>j</sup>   |
| Erkrankungen<br>des<br>Gastrointesti-<br>naltrakts                          | Sehr häufig                       | Lipase erhöht<br>Diarrhoe<br>Amylase erhöht<br>Übelkeit<br>Erbrechen<br>Abdominalschmerz <sup>l</sup><br>Obstipation<br>Stomatitis <sup>m</sup> | Lipase erhöht  |
|   | Häufig                            | Trockener Mund<br>Dyspepsie<br>Blähungen  | Amylase erhöht<br>Übelkeit<br>Abdominalschmerz <sup>l</sup><br>Diarrhoe                      |
|   | Gelegentlich                      | Pankreatitis  | Erbrechen<br>Stomatitis <sup>m</sup><br>Dyspepsie<br>Pankreatitis                            |
| Leber- und<br>Gallenerkran-<br>kungen                                       | Sehr häufig                       | AST erhöht<br>ALT erhöht<br>Alkalische Phosphatase erhöht   |  |
|   | Häufig                            | Laktatdehydrogenase im<br>Serum erhöht<br>Hyperbilirubinämie  | ALT erhöht<br>AST erhöht<br>Alkalische Phosphatase erhöht                                    |
|   | Gelegentlich                      |   | Hyperbilirubinämie   |
| Erkrankungen<br>der Haut und<br>des<br>Unterhautzell-<br>gewebes            | Sehr häufig                       | Ausschlag <sup>n</sup><br>Pruritus <sup>o</sup>   |  |
|   | Häufig                            | Trockene Haut<br>Lichtempfindlichkeitsreaktion  | Ausschlag <sup>n</sup><br>Lichtempfindlichkeitsreaktion                                      |
|   | Gelegentlich                      |   | Trockene Haut<br>Pruritus <sup>o</sup>   |
| Skelettmuskula-<br>tur-,<br>Bindegewebs-<br>und<br>Knochenerkran-<br>kungen | Sehr häufig                       | CPK im Blut erhöht<br>Myalgie <sup>p</sup><br>Arthralgie  | CPK im Blut erhöht   |
|   | Häufig                            | Muskuloskelettale<br>Brustschmerzen<br>Schmerzen in den<br>Extremitäten<br>Muskuloskelettale Steifigkeit  |  |
|   | Gelegentlich                      |   | Schmerzen in den Extremitäten<br>Muskuloskelettale<br>Brustschmerzen<br>Myalgie <sup>p</sup> |

| Systemorgan-<br>klasse  | Häufigkeits-<br>kategorie | Nebenwirkungen <sup>†</sup><br>Alle Grade                             | Nebenwirkungen<br>Grad 3 und 4                                |
|---|---------------------------|---|---|
| Erkrankungen<br>der Nieren und<br>Harnwege                                    | Sehr häufig               | Kreatinin im Blut erhöht  |   |
| Allgemeine<br>Erkrankungen<br>und<br>Beschwerden<br>am Verabrei-<br>chungsort | Sehr häufig               | Erschöpfung <sup>q</sup><br>Ödeme <sup>r</sup><br>Pyrexie             |   |
|   | Häufig                    | Nicht-kardialer Brustschmerz<br>Beschwerden im Brustkorb<br>Schmerzen | Erschöpfung <sup>q</sup>                                      |
|   | Gelegentlich              |   | Pyrexie<br>Ödeme <sup>r</sup><br>Nicht-kardialer Brustschmerz |
| Untersuchungen  | Häufig                    | Erhöhter Cholesterinspiegel <sup>s</sup><br>Gewicht vermindert        |   |
|   | Gelegentlich              |   | Gewicht vermindert  |

<sup>†</sup> Die Häufigkeiten der ADR-Terms, die mit chemischen und hämatologischen Laborveränderungen einhergehen, wurden auf der Grundlage der Häufigkeit pathologischer Laborveränderungen gegenüber dem Ausgangswert bestimmt.

<sup>a</sup> Einschließlich atypischer Pneumonie, Pneumonie, Aspirationspneumonie, Kryptokokken-Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der unteren Atemwege, Infekte der Lunge

<sup>b</sup> Einschließlich Ereignisse von Grad 5

<sup>c</sup> Grad nicht zutreffend

<sup>d</sup> Einschließlich Kopfschmerz, Nebenhöhlenkopfschmerzen, kranielle Beschwerden, Migräne, Spannungskopfschmerzen

<sup>e</sup> Einschließlich Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, brennendes Gefühl, postherpetische Neuralgie

<sup>f</sup> Einschließlich verändertem räumlichen Sehen, Katarakt, erworbene Farbenblindheit, Doppeltsehen, Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, Makulaödem, Photophobie, Photopsie, Netzhautödem, verschwommenes Sehen, verringerte Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehbehinderung, Glaskörperablösung, Mouches volantes, Amaurosis fugax

<sup>g</sup> Einschließlich Bradykardie, Sinusbradykardie

<sup>h</sup> Einschließlich Sinustachykardie, Tachykardie, Vorhoftachykardie, erhöhte Herzfrequenz

<sup>i</sup> Einschließlich hoher Blutdruck, diastolische Hypertonie, Hypertonie, systolische Hypertonie

<sup>j</sup> Einschließlich Dyspnoe, Belastungsdyspnoe

<sup>k</sup> Einschließlich interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis

<sup>l</sup> Einschließlich abdominale Beschwerden, Blähungen, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, epigastrische Beschwerden

<sup>m</sup> Einschließlich Stomatitis aphtosa, Stomatitis, aphthöse Geschwüre, Geschwüre im Mund, Blasenbildung in der Mundschleimhaut

<sup>n</sup> Einschließlich akneiforme Dermatitis, Erythem, exfoliativer Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, fleckiger Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, generalisiertes Erythem, follikulärer Hautausschlag, Urtikaria, Arzneimittelexanthem, toxischer Hautausschlag

<sup>o</sup> Einschließlich Juckreiz, Juckreiz bei Allergie, allgemeiner Juckreiz, Juckreiz im Genitalbereich, vaginaler Juckreiz

<sup>p</sup> Einschließlich muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelverspannungen, Muskelzuckungen, muskuloskelettale Beschwerden

<sup>q</sup> Einschließlich Asthenie, Erschöpfung

<sup>r</sup> Einschließlich Augenlidödem, Gesichtsoedem, periphere Ödeme, periorbitale Ödeme, Schwellung der Gesichtshaut, generalisierte Ödeme, periphere Schwellung, Angioödem, Schwellung der Lippen, periorbitale Schwellung, Schwellung der Haut, Schwellung des Augenlids

<sup>s</sup> Einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel, Hypercholesterinämie

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Pulmonale Nebenwirkungen

In der ALTA 1L-Studie trat bei 2,9 % der Patienten zu Beginn der Behandlung (innerhalb von 8 Tagen) eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis aller Grade auf, wobei 2,2 % der Patienten eine ILD/Pneumonitis Grad 3 und 4 aufwiesen. Es trat keine letale ILD/Pneumonitis auf. Darüber hinaus trat bei 3,7 % der Patienten im späteren Behandlungsverlauf eine Pneumonitis auf.

In der ALTA-Studie traten bei 6,4 % der Patienten früh in der Behandlung (innerhalb von 9 Tagen, medianer Beginn: 2 Tage) pulmonale Nebenwirkungen aller Art auf, einschließlich interstitielle

Lungenkrankheit (ILD)/Pneumonitis, Lungenentzündung und Dyspnoe; 2,7 % der Patienten hatten pulmonale Nebenwirkungen Grad 3 und 4 und bei einem Patienten (0,5 %) trat eine letale Lungenentzündung auf. Nach pulmonalen Nebenwirkungen Grad 1 und 2 wurde die Behandlung mit Alunbrig entweder unterbrochen und dann wieder aufgenommen oder die Dosis wurde reduziert. Frühere pulmonale Nebenwirkungen traten auch in einer Dosisesskalationsstudie bei Patienten auf (n = 137) (Studie 101), einschließlich drei Fälle mit letalem Ausgang (Hypoxie, akutes Atemnotsyndrom und Pneumonie). Darüber hinaus trat bei 2,3 % der Patienten in der ALTA-Studie im späteren Behandlungsverlauf eine Pneumonitis auf, wobei 2 Patienten eine Pneumonitis Grad 3 hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Ältere Patienten

Früh einsetzende pulmonale Nebenwirkungen traten bei 10,1 % der Patienten  $\geq 65$  Jahre auf, verglichen mit 3,1 % der Patienten  $< 65$  Jahre.

#### Hypertonie

Bei 30 % der Patienten, die mit Alunbrig (180 mg/Tag) behandelt wurden, trat eine Hypertonie auf, wobei 11 % eine Hypertonie Grad 3 aufwiesen. Eine Dosisverringerung aufgrund von Hypertonie wurde bei 1,5 % der Patienten im 180 mg-Arm vorgenommen. Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck stieg bei allen Patienten im Laufe der Zeit an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Bradykardie

Bei 8,4 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, trat eine Bradykardie auf.

Herzfrequenzen von weniger als 50 Schlägen pro Minute traten bei 8,4 % der Patienten im 180 mg-Arm auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Sehstörungen

Bei 14 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, traten Nebenwirkungen in Form von Sehstörungen auf. Dabei handelte es sich auch um 3 Nebenwirkungen (1,1 %) Grad 3, einschließlich Makulaödem und Katarakt.

Bei zwei Patienten (0,7 %) im 180 mg-Arm wurde eine Dosisverringerung aufgrund von Sehstörungen vorgenommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Periphere Neuropathie

Bei 20 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, traten Nebenwirkungen in Form einer peripheren Neuropathie auf. Bei 33 % der Patienten verschwanden diese Nebenwirkungen wieder. Die mediane Dauer dieser Nebenwirkungen betrug 6,6 Monate mit einer maximalen Dauer von 28,9 Monaten.

#### Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK)

In der ALTA 1L und ALTA-Studie traten bei 64 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, erhöhte CPK-Werte auf. Die Inzidenz erhöhter CPK-Werte Grad 3 und 4 betrug 18 %. Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der CPK-Erhöhungen betrug 28 Tage.

Bei 10 % der Patienten im 180 mg-Arm wurde eine Dosisverringerung aufgrund von erhöhten CPK-Werten vorgenommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).



### Erhöhte Pankreasenzymwerte

Bei 47 % bzw. 54 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, traten Erhöhungen von Amylase bzw. Lipase auf. Bei Grad 3 und 4 betragen die Inzidenzen für eine Erhöhung der Amylase- bzw. Lipase-Werte 7,7 % bzw. 15 %. Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Amylase- und Lipase-Erhöhung betrug 17 bzw. 29 Tage.

Dosisverringierungen aufgrund einer Erhöhung der Lipase- bzw. Amylase-Werte wurde bei 4,7 % bzw. 2,9 % der Patienten im 180 mg-Arm vorgenommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Erhöhte Leberenzym-Werte

Erhöhungen der ALT bzw. AST traten bei 49 % bzw. 68 % der Patienten, die mit Alunbrig im 180 mg-Arm behandelt wurden, auf. Bei Grad 3 und 4 betragen die Inzidenzen für eine Erhöhung der ALT bzw. AST-Werte 4,7 % bzw. 3,6 %.

Dosisverringierungen aufgrund einer Erhöhung der ALT- oder AST-Werte wurden bei 0,7 % bzw. 1,1 % der Patienten im 180-mg-Arm (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) vorgenommen.

### Hyperglykämie

Bei 61 % der Patienten trat eine Hyperglykämie auf. Eine Hyperglykämie Grad 3 trat bei 6,6 % der Patienten auf.

Bei keinem Patienten wurden Dosisverringierungen aufgrund Hyperglykämie vorgenommen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Alunbrig. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8) und eine angemessene unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE43

#### Wirkmechanismus

Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der gegen ALK, *c-ros oncogene 1* (ROS1) und den *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1R) gerichtet ist. In *in vitro*- und *in vivo*-Assays hemmte Brigatinib die Autophosphorylierung von ALK sowie der ALK-vermittelten Phosphorylierung des nachgelagerten Signalproteins STAT3.

Brigatinib inhibierte die *in vitro*-Proliferation von Zelllinien, die EML4-ALK- und NPM-ALK-Fusionsproteine exprimieren, und zeigte eine dosisabhängige Hemmung von EML4-ALK-positivem NSCLC-Xenotransplantat-Wachstum bei Mäusen. Brigatinib hemmte die

*in vitro*- und *in vivo*-Lebensfähigkeit von Zellen, die mutierte Formen von EML4-ALK exprimieren, die mit einer Resistenz gegen ALK-Hemmer in Verbindung gebracht werden, einschließlich G1202R und L1196M.

### EKG-Befunde

In der Studie 101 wurde das QT-Intervall-Verlängerungspotenzial von Alunbrig bei 123 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach einmal täglicher Verabreichung von 30 bis 240 mg Brigatinib untersucht. Die maximale mittlere QTcF (nach der Fridericia-Methode korrigierte QT-Änderung) gegenüber dem Ausgangswert betrug weniger als 10 ms. Eine Expositions-QT-Analyse legte keine konzentrationsabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls nahe.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### ALTA 1L

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig wurde in einer randomisierten (1:1), offenen, multizentrischen Studie (ALTA 1L) an 275 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC untersucht, die zuvor nicht mit einer auf ALK abzielenden Therapie behandelt wurden. Die Kriterien erlaubten den Einschluss von Patienten mit einer dokumentierten ALK-Translokation, basierend auf einem lokalen Standardtest, als auch Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0-2. Die Patienten durften zuvor mit bis zu einem Regime Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium behandelt worden sein. Außerdem wurden neurologisch stabile Patienten mit behandelten oder unbehandelten ZNS-Metastasen, einschließlich leptomeningealer Metastasen, eingeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Lungenerkrankung, medikamentenbedingter Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich 180 mg Alunbrig mit einer Einleitungsphase von 7 -Tagen einmal täglich -90 mg (N = 137) oder zweimal täglich oral 250 mg Crizotinib (N = 138). Die Randomisierung wurde hinsichtlich Hirnmetastasen (vorhanden, abwesend) und vorausgegangener Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierender Erkrankung (ja, nein) stratifiziert.

Der primäre Endpunkt war das von einem verblindeten unabhängigen Gutachterkomitee (Blinded Independent Review Committee, BIRC) bestätigte progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den Bewertungskriterien für Ansprechen bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST v1.1). Zu den weiteren durch ein BIRC bewerteten Endpunkten gehörten die objektive Gesamtansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR), die Zeit bis zum Ansprechen und die Krankheitskontrollrate (DCR) sowie die intrakranielle ORR, die intrakranielle PFS und die intrakranielle DOR. Die von einem Prüfarzt untersuchten Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben.

Die demographischen Daten zu Studienbeginn und die Krankheitsmerkmale in der ALTA 1L-Studie waren medianes Alter von 59 Jahren (Bereich 27 bis 89 Jahre; 32 % waren 65 Jahre und älter), 59 % weiß und 39 % asiatisch, 55 % weiblich, 39 % ECOG PS 0 und 56 % ECOG PS 1, 58 % Nieraucher, 93 % Erkrankungsstadium IV, 96 % mit Adenokarzinom, 30 % mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn, 14 % vorherige Bestrahlung des Gehirns und 27 % vorherige Chemotherapie. Extrathorakale -Metastasen fanden sich im Gehirn (30 % der Patienten), in den Knochen (31 % der Patienten) und in der Leber (20 % der Patienten). Die mediane relative Dosisintensität betrug 97 % für Alunbrig und 99 % für Crizotinib.

Bei der primären Analyse, die nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten im Alunbrig-Arm durchgeführt wurde, erreichte die ALTA 1L-Studie ihren primären Endpunkt und zeigte eine vom BIRC bewertete statistisch signifikante Verbesserung des PFS. Die Ergebnisse dieser Studie beruhten auf einer im Protokoll vorgegebenen Interimsanalyse nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten im Alunbrig-Arm (Tabelle 4 und Abbildung 1).

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der ALTA IL-Studie (ITT-Population)**

| <b>Wirksamkeitsparameter</b>                      | <b>Alunbrig<br/>N = 137</b>  | <b>Crizotinib<br/>N = 138</b> |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Mediane Dauer der Nachbeobachtung (Monate)</b> | 24,9<br>(0–34,1)             | 15,2<br>(0,1–36)              |
| <b>Primäre Wirksamkeitsparameter</b>              |                              |                               |
| <b>PFS (BIRC)</b>                                 |                              |                               |
| Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)       | 63 (46 %)                    | 87 (63 %)                     |
| Fortschreitende Krankheit, n (%)                  | 56 (40,9 %) <sup>a</sup>     | 82 (59,4 %) <sup>b</sup>      |
| Tod, n (%)  | 7 (5,1 %)                    | 5 (3,6 %)                     |
| Median (in Monaten) (95 % KI)                     | 24 (18,5, NE)                | 11 (9,2; 12,9)                |
| Hazard Ratio (95 % KI)                            | 0,49 (0,35; 0,68)            |                               |
| Log-Rank p-Wert <sup>c</sup>                      | < 0,0001                     |                               |
| <b>Sekundäre Wirksamkeitsparameter</b>            |                              |                               |
| <b>Bestätigte objektive Ansprechrate (BIRC)</b>   |                              |                               |
| Responder, n (%)<br>(95 % KI)                     | 101 (73,7 %)<br>(65,5; 80,9) | 85 (61,6 %)<br>(52,9; 69,7)   |
| p-Wert <sup>c,d</sup>                             | 0,0342                       |                               |
| Vollständiges Ansprechen, %                       | 14,6 %                       | 8,7 %                         |
| Partielles Ansprechen, %                          | 59,1 %                       | 52,9 %                        |
| <b>Dauer des bestätigten Ansprechens (BIRC)</b>   |                              |                               |
| Median (in Monaten) (95 % KI)                     | NE (19,4, NE)                | 13,8 (9,3; 20,8)              |
| <b>Gesamtüberleben</b>                            |                              |                               |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 33 (24,1)                    | 37 (26,8)                     |
| Median (in Monaten) (95 % KI)                     | NE (NE, NE)                  | NE (NE, NE)                   |
| Hazard Ratio (95 % KI)                            | 0,92 (0,57; 1,47)            |                               |
| Log-Rank p-Wert <sup>d</sup>                      | 0,7710                       |                               |

BIRC = Blinded Independent Review Committee; NE = nicht abschätzbar; KI = Konfidenzintervall

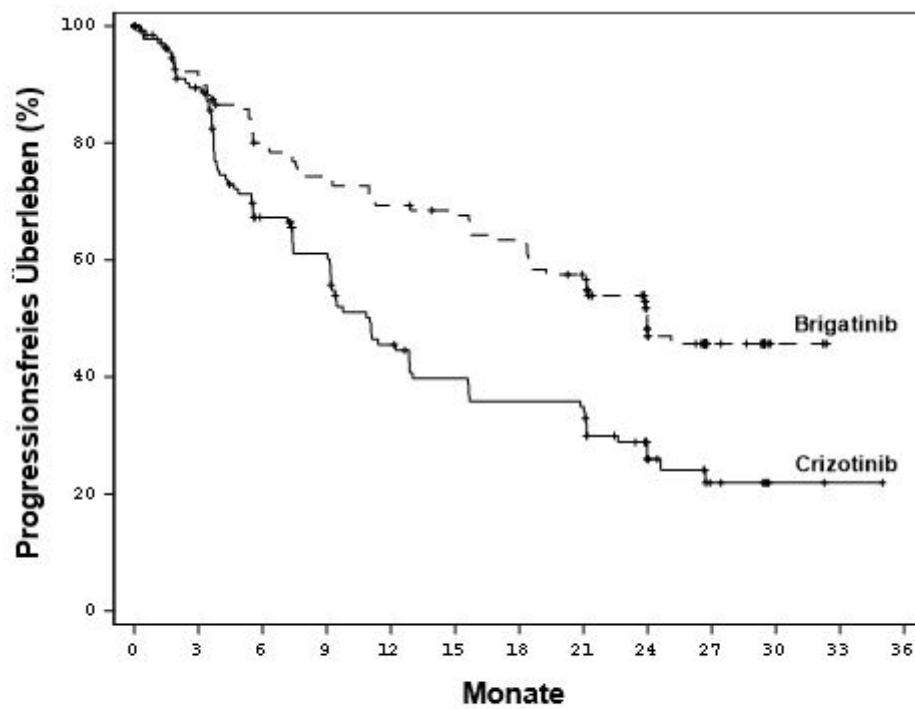
<sup>a</sup> umfasst 2 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns

<sup>b</sup> umfasst 8 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns

<sup>c</sup> Nach Auftreten von iCNS-Metastasen zu Studienbeginn und vorheriger Chemotherapie für lokal fortgeschrittene oder metastasierende Krankheit für den Log-Rank-Test bzw. den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert

<sup>d</sup> Aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in ALTA 1L (bewertet durch BIRC)**



**Patienten unter**

|            |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Brigatinib | 137 | 114 | 97 | 89 | 84 | 81 | 75 | 66 | 39 | 18 | 3 |   |
| Crizotinib | 138 | 116 | 80 | 68 | 49 | 41 | 37 | 36 | 17 | 8  | 2 | 1 |

Die BIRC-Bewertungen der intrakraniellen Wirksamkeit gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit Hirnmetastasen und messbaren Hirnmetastasen (längster Durchmesser  $\geq 10$  mm) zu Studienbeginn sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Intrakranielle Wirksamkeit bei Patienten in ALTA 1L (bewertet durch BIRC)**

| Wirksamkeitsparameter  | Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn |                            |
|--|---|----------------------------|
|  | Alunbrig<br>N = 18                                      | Crizotinib<br>N = 23       |
| <b>Bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrates</b>             |   |                            |
| Responder, n (%)<br>(95 % KI)  | 14 (77,8 %)<br>(52,4; 93,6)                             | 6 (26,1 %)<br>(10,2; 48,4) |
| p-Wert <sup>a,b</sup>  | 0,0014  |                            |
| Vollständiges Ansprechen (%)   | 27,8 %  | 0                          |
| Partielles Ansprechen (%)  | 50 %  | 26,1 %                     |
| <b>Dauer des bestätigten intrakraniellen Ansprechens<sup>c</sup></b> |   |                            |
| Median (in Monaten) (95 % KI)  | NE (5,7, NE)  | 9,2 (3,9; 9,2)             |
|  | Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn           |                            |
|  | Alunbrig<br>N = 47                                      | Crizotinib<br>N = 49       |
| <b>Bestätigte intrakranielle objektive Ansprechrates</b>             |   |                            |
| Responder, n (%)<br>(95 % KI)  | 31 (66 %)<br>(50,7; 79,1)                               | 8 (16,3 %)<br>(7,32; 29,7) |
| p-Wert <sup>a,b</sup>  | < 0,0001  |                            |
| Vollständiges Ansprechen (%)   | 44,7 %  | 4,1 %                      |
| Partielles Ansprechen (%)  | 21,3 %  | 12,2 %                     |
| <b>Dauer des bestätigten intrakraniellen Ansprechens<sup>c</sup></b> |   |                            |
| Median (in Monaten) (95 % KI)  | 24 (16,9, NE)   | 9,2 (3,9, NE)              |
| <b>Intrakranielles PFS<sup>d</sup></b>                               |   |                            |
| Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)                          | 21 (44,7 %)   | 32 (65,3 %)                |
| Fortschreitende Krankheit, n (%)                                     | 21 (44,7 %) <sup>e</sup>                                | 29 (59,2 %) <sup>f</sup>   |
| Tod, n (%)   | 0   | 3 (6,1 %)                  |
| Median (in Monaten) (95 % KI)  | 24 (13, NE)   | 5,6 (3,7; 7,5)             |
| Hazard Ratio (95 % KI)   | 0,31 (0,17; 0,56)                                       |                            |
| Log-Rank p-Wert  | < 0,0001  |                            |

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht abschätzbar

<sup>a</sup> Nach Vorkommen vorheriger Chemotherapie für lokal fortgeschrittene oder metastasierende Krankheit für den Log-Rank-Test bzw. den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert

<sup>b</sup> Aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

<sup>c</sup> gemessen ab dem Datum des ersten bestätigten intrakraniellen Ansprechens bis zum Datum der intrakraniellen Krankheitsprogression (neue intrakranielle Läsionen, intrakranielles Wachstum der Target-Läsionen  $\geq$  20 % vom geringsten Längendurchmesser oder eindeutige Progression von intrakraniellen Non-Target-Läsionen) oder Tod oder Zensurierung

<sup>d</sup> gemessen ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum der intrakraniellen Krankheitsprogression (neue intrakranielle Läsionen, intrakranielles Wachstum der Target-Läsionen  $\geq$  20 % vom geringsten Längendurchmesser oder eindeutige Progression von intrakraniellen Non-Target-Läsionen) oder Tod oder Zensurierung

<sup>e</sup> umfasst 1 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns

<sup>f</sup> umfasst 2 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns

### ALTA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig wurde in einer randomisierten (1:1), offenen, multizentrischen Studie (ALTA) an 222 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, bei denen es unter Crizotinib zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam, untersucht. Die Einschlusskriterien erlaubten die Aufnahme von Patienten mit einer dokumentierten ALK-Translokation basierend auf einem validierten Test, ECOG Performance Status von 0 – 2, und vorausgegangener Chemotherapie. Darüber hinaus wurden Patienten mit Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) eingeschlossen, sofern diese neurologisch stabil waren und keine steigenden Kortikosteroiddosen benötigten. Patienten mit einer Vorgeschichte von interstitieller Lungenerkrankung oder medikamentenbedingter Pneumonitis wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in Behandlungsarme randomisiert: ein Arm erhielt einmal täglich 90 mg Alunbrig (90 mg, n = 112), der andere Arm einmal täglich 180 mg mit einer Einleitungsphase von 7 Tagen, in der einmal täglich 90 mg eingenommen wurden (180 mg, n = 110). Die mediane Dauer der Nachuntersuchungszeiträume betrug 22,9 Monate. Die Randomisierung wurde hinsichtlich Hirnmetastasen (vorhanden, abwesend) und dem besten vorherigen Ansprechen auf die Behandlung mit Crizotinib (vollständiges oder teilweises Ansprechen, jedes andere Ansprechen/unbekannt) stratifiziert.

Primärer Endpunkt war die vom Prüfarzt bestätigte objektive Gesamtansprechrates (ORR) gemäß den Bewertungskriterien für Ansprechen bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST v1.1). Zu den weiteren Endpunkten gehörten die von einem unabhängigen Gutachterkomitee (IRC) bestätigte ORR, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), das Gesamtüberleben und die intrakranielle ORR sowie die intrakranielle DOR, jeweils durch ein IRC bewertet.

Die demographischen Daten zu Studienbeginn und die Krankheitsmerkmale in der ALTA-Studie waren medianes Alter von 54 Jahren (Bereich: 18 bis 82 Jahre; 23 % waren 65 Jahre und älter), 67 % weiß und 31 % asiatisch, 57 % weiblich, 36 % ECOG PS 0 und 57 % ECOG PS 1, 7 % ECOG PS 2, 60 % Nieraucher, 35 % ehemalige Raucher, 5 % Raucher, 98 % Stadium IV, 97 % mit Adenokarzinom und 74 % mit vorhergehender Chemotherapie. Die häufigsten Orte der extrathorakalen Metastasierung umfassten mit 69 % das Gehirn (von denen 62 % eine vorherige Bestrahlung des Gehirns erhalten hatten), in 39 % das Skelett und in 26 % der Fälle die Leber.

Die Wirksamkeitsergebnisse der ALTA-Studie sind in Tabelle 6 zusammengefasst und die Kaplan-Meier (KM)-Kurve für das durch den Prüfarzt bewertete PFS ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der ALTA-Studie (ITT-Population)**

| Wirksamkeitsparameter               | Bewertung durch den Prüfarzt |                        | IRC-Bewertung         |                        |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|                                     | 90 mg-Arm*<br>n = 112        | 180 mg-Arm†<br>n = 110 | 90 mg-Arm*<br>n = 112 | 180 mg-Arm†<br>n = 110 |
| <b>Objektive Ansprechrates</b>      |                              |                        |                       |                        |
| (%)                                 | 46 %                         | 56 %                   | 51 %                  | 56 %                   |
| KI‡                                 | (35; 57)                     | (45; 67)               | (41; 61)              | (47; 66)               |
| <b>Zeit bis zum Ansprechen</b>      |                              |                        |                       |                        |
| Median (Monate)                     | 1,8                          | 1,9                    | 1,8                   | 1,9                    |
| <b>Ansprechdauer</b>                |                              |                        |                       |                        |
| Median (Monate)                     | 12,0                         | 13,8                   | 16,4                  | 15,7                   |
| 95 % KI                             | (9,2; 17,7)                  | (10,2; 19,3)           | (7,4; 24,9)           | (12,8; 21,8)           |
| <b>Progressionsfreies Überleben</b> |                              |                        |                       |                        |
| Median (Monate)                     | 9,2                          | 15,6                   | 9,2                   | 16,7                   |
| 95 % KI                             | (7,4; 11,1)                  | (11,1; 21)             | (7,4; 12,8)           | (11,6; 21,4)           |
| <b>Gesamtüberleben</b>              |                              |                        |                       |                        |
| Median (Monate)                     | 29,5                         | 34,1                   | NA                    | NA                     |
| 95 % KI                             | (18,2; NE)                   | (27,7; NE)             | NA                    | NA                     |
| 12 Monate Überlebenschance (%)      | 70,3 %                       | 80,1 %                 | NA                    | NA                     |

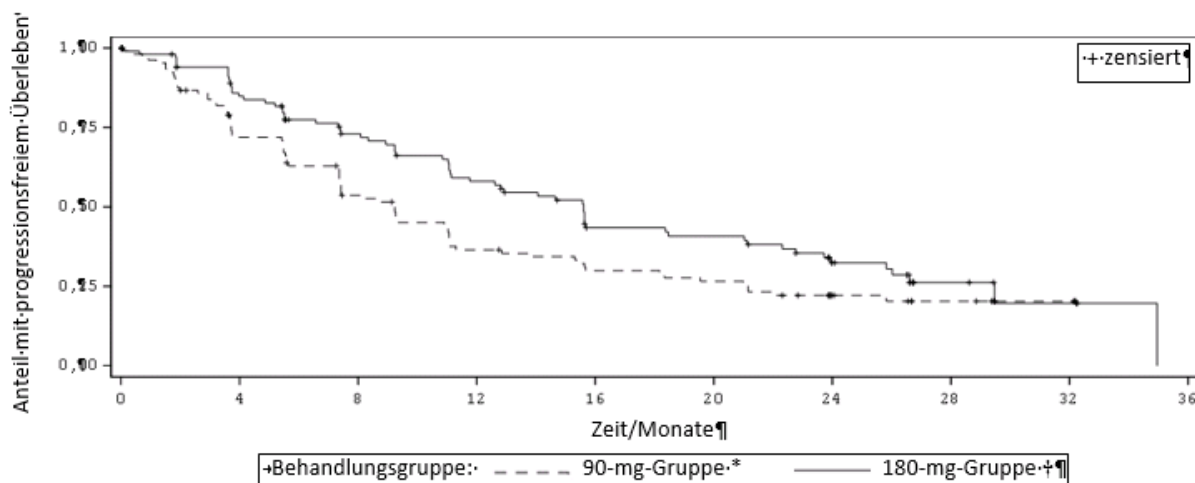
KI = Konfidenzintervall; NE = nicht abschätzbar; NA = keine Angabe

\* Arm einmal täglich 90 mg

† Arm einmal täglich 180 mg mit einer 7-tägigen Einleitungsphase mit einmal täglich 90 mg

‡ Das Konfidenzintervall der vom Prüfarzt bewerteten ORR beträgt 97,5 % und das vom IRC bewertete ORR beträgt 95 %.

**Abbildung 2: Systemisches progressionsfreies Überleben (bewertet durch Prüfarzt): ITT-Population nach Behandlungsarm (ALTA)**



Abkürzungen: ITT = Intent-to-treat Analyse

Hinweis: Das progressionsfreie Überleben wurde als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zu dem Zeitpunkt definiert, an dem die die Progression erstmals klinisch nachgewiesen wurde, oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

\* Arm einmal täglich 90 mg

† Arm einmal täglich 180 mg mit einer 7-tägigen Einleitungsphase mit einmal täglich 90 mg

Die IRC-Bewertungen der intrakraniellen Gesamtansprechrates und der Dauer des intrakraniellen Ansprechens bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen in der ALTA-Studie (längster Durchmesser  $\geq 10$  mm) zu Studienbeginn sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

**Tabelle 7: Intrakranielle Wirksamkeit bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn bei ALTA**

| Vom IRC-bewertete Wirksamkeitsparameter       | Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn |                         |
|---|---|-------------------------|
|   | 90 mg-Arm*<br>(n = 26)                                  | 180 mg-Arm†<br>(n = 18) |
| <b>Objektive intrakranielle Ansprechrates</b> |   |                         |
| (%)   | 50 %  | 67 %                    |
| 95 % KI                                       | (30; 70)  | (41; 87)                |
| <b>Intrakranielle Krankheitskontrollrate</b>  |   |                         |
| (%)   | 85 %  | 83 %                    |
| 95 % KI                                       | (65; 96)  | (59; 96)                |
| <b>Dauer des intrakraniellen Ansprechens‡</b> |   |                         |
| Median (Monate)                               | 9,4   | 16,6                    |
| 95 % KI                                       | (3,7; 24,9)   | (3,7; NE)               |

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht abschätzbar

\* Arm einmal täglich 90 mg

† Arm einmal täglich 180 mg mit einer 7-tägigen Einleitungsphase mit einmal täglich 90 mg

‡ Zu den Ereignissen gehören eine intrakranielle Krankheitsprogression (neue Läsionen, intrakranielles Wachstum der Target-Läsionen  $\geq 20$  % vom geringsten Längendurchmesser oder eindeutige Progression von intrakraniellen Non-Target-Läsionen) oder Tod.

Bei Patienten mit Hirnmetastasen betrug die intrakranielle Krankheitskontrollrate zu Studienbeginn 77,8 % (95 %-Konfidenzintervall: 67,2; 86,3) im 90 mg-Arm (n = 81) und 85,1 % (95 %-Konfidenzintervall: 75; 92,3) im 180 mg-Arm (n = 74).

## Studie 101

In dieser Dosisfindungsstudie erhielten 25 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, bei denen es unter Crizotinib zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen war, einmal täglich 180 mg Alunbrig mit einer 7-tägigen Einleitung mit täglich 90 mg. Von diesen Patienten lag bei 19 Patienten das vom Prüfarzt bestätigte objektive Ansprechen vor (76 %; 95 %-Konfidenzintervall: 55; 91), wobei die mediane Dauer der Dauer des Ansprechens 26,1 Monate betrug (95 %-Konfidenzintervall: 7,9; 26,1). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 16,3 Monaten (95 %-Konfidenzintervall: 9,2; NE [nicht abschätzbar]) und die 12-Monats-Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens lag bei 84,0 % (95 %-Konfidenzintervall: 62,8; 93,7).

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Alunbrig eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Lungenkarzinom (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

In Studie 101 betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ( $T_{max}$ ) nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von Brigatinib (30 - 240 mg) bei Patienten 1 - 4 Stunden. Nach einer Einzeldosis und im Steady State war die systemische Exposition über den Dosisbereich von einmal täglich 60 - 240 mg dosisproportional. Bei wiederholter Einnahme wurde eine mäßige Akkumulation beobachtet (mittleres geometrisches Akkumulationsverhältnis: 1,9 bis 2,4). Die geometrische mittlere  $C_{max}$  von Brigatinib im Steady State in Dosen von einmal täglich 90 mg und 180 mg betrug 552 bzw. 1.452 ng/ml, und die entsprechende  $AUC_{0-\tau}$  betrug 8.165 bzw. 20.276 h ng/ml. Brigatinib ist ein Substrat der Transporterproteine P-gp und BCRP.

Bei gesunden Probanden reduzierte eine fettreiche Mahlzeit im Vergleich zur Nüchtereinnahme über Nacht die  $C_{max}$  von Brigatinib um 13 % ohne Auswirkungen auf die AUC. Brigatinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

Brigatinib war moderat an humane Plasmaproteine gebunden (91 %), wobei die Bindung nicht konzentrationsabhängig war. Das Blut : Plasma-Konzentrationsverhältnis beträgt 0,69. Bei Patienten, die einmal täglich 180 mg Brigatinib erhielten, betrug das geometrische mittlere scheinbare Verteilungsvolumen ( $V_zF$ ) von Brigatinib im Steady State 307 l, was auf eine mäßige Verteilung im Gewebe hinweist.

### Biotransformation

*In vitro*-Studien zeigten, dass Brigatinib bevorzugt durch CYP2C8 und CYP3A4 und deutlich geringerem Maße durch CYP3A5 verstoffwechselt wird.

Nach oraler Verabreichung einer einzelnen 180-mg-Dosis von [ $^{14}C$ ]Brigatinib an gesunde Probanden waren die N-Demethylierung und die Cystein-Konjugation die beiden wichtigsten metabolischen Clearance-Mechanismen. In der Kombination von Urin und Stuhl wurden 48 %, 27 % und 9,1 % der radioaktiven Dosis als unverändertes Brigatinib, N-Desmethyl-Brigatinib (AP26123) bzw. Brigatinib-Cystein-Konjugat ausgeschieden. Unverändertes Brigatinib war die hauptsächliche detektierte radioaktive Komponente (92 %) zusammen mit AP26123 (3,5 %), dem primären Metaboliten, der auch *in vitro* beobachtet wurde. Bei Patienten im Steady State betrug die Plasma-AUC von AP26123 < 10 % der Brigatinib-Exposition. In *in vitro*-Kinase- und Zellassays



hemmte der Metabolit AP26123 die ALK mit einer etwa 3-fach geringeren Wirksamkeit als Brigatinib.

### Elimination

Bei Patienten, die einmal täglich 180 mg Brigatinib erhielten, betrug der geometrische Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Brigatinib im Steady State 8,9 l/h und die mediane Plasaeliminationshalbwertszeit 24 Stunden.

Brigatinib wird hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden. Bei sechs gesunden männlichen Probanden, denen eine einzelne orale 180 mg-Dosis von [<sup>14</sup>C]Brigatinib gegeben wurde, wurden 65 % der verabreichten Dosis im Stuhl und 25 % der verabreichten Dosis im Urin detektiert. Unverändertes Brigatinib stellte 41 % bzw. 86 % der gesamten Radioaktivität in Stuhl und Urin dar, der Rest waren Metaboliten.

### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Brigatinib wurde bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 9) und bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A, n = 6), mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B, n = 6) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C, n = 6) untersucht. Die Pharmakokinetik von Brigatinib war bei gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion und Patienten mit leichter (Child Pugh Klasse A) oder mittelschwerer (Child Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung vergleichbar. Die AUC<sub>0-INF</sub> des nicht an Plasmaproteine gebundenen Brigatinib-Anteils lag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Klasse C) im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2) 37 % höher.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Brigatinib ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  30 ml/min) auf Grundlage der Ergebnisse von populationspharmakokinetischen Analysen vergleichbar. In einer pharmakokinetischen Studie lag die AUC<sub>0-INF</sub> des nicht an Plasmaproteine gebundenen Brigatinib-Anteils bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min, n = 6) um 94 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR  $\geq$  90 ml/min, n = 8) (siehe Abschnitt 4.2).

#### Geschlecht und ethnische Herkunft

Die populationspharmakokinetischen Analysen zeigten, dass die ethnische Herkunft sowie das Geschlecht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Brigatinib hatten.

#### Alter, Körpergewicht und Albumin-Konzentrationen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass Körpergewicht, Alter und Albuminkonzentration keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Brigatinib hatten.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Sicherheitspharmakologie von Brigatinib zeigten unerwünschte Wirkungen auf die Lunge (veränderte Respirationsrate unter 1 - 2-facher humantherapeutischer C<sub>max</sub>), kardiovaskuläre Effekte (veränderter Puls und Blutdruck; unter der 0,5-fachen humantherapeutischen C<sub>max</sub>) sowie Veränderungen an den Nieren (verminderte Nierenfunktion; 1 - 2,5-fache humantherapeutische C<sub>max</sub>), jedoch keine Anzeichen einer QT-Verlängerung oder neurofunktionelle Auswirkungen.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die bei Tieren im humantherapeutischen Expositionsbereich mit möglicher klinischer Relevanz beobachtet wurden, betrafen folgende Organsysteme: Magen-Darm-Trakt, Knochenmark, Augen, Hoden, Leber, Niere, Knochen und Herz. Diese Effekte waren, mit Ausnahme der Wirkungen auf Augen und Hoden, im Allgemeinen während der dosierungsfreien Intervalle reversibel.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurden Lungenveränderungen (schaumhaltige Alveolarmakrophagen) bei Affen bei Gabe der  $\geq 0,2$ -fachen humantherapeutischen AUC beobachtet; diese waren jedoch nur sehr gering ausgeprägt und ähnlich denen, die in der Kontrollgruppe unbehandelter Affen beschrieben wurden, und es gab auch keine klinischen Anzeichen von Atemnot bei diesen Affen.

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Brigatinib nicht durchgeführt.

Brigatinib war *in vitro* im bakteriellen Ames-Test oder den Chromosomenaberrationstests der Säugetierzellen nicht mutagen, erhöhte jedoch geringfügig die Anzahl der Mikronuklei in einem Mikronukleustest des Knochenmarks der Ratten. Der Mechanismus der Mikronukleusinduktion war eine abnormale Chromosomensegregation (Aneugenizität) und nicht eine klastogene Wirkung auf Chromosomen. Dieser Effekt wurde bei einer Dosis von 180 mg einmal täglich entsprechend etwa der fünffachen humantherapeutischen Exposition beobachtet.

Brigatinib kann die männliche Fertilität beeinträchtigen. Hodentoxizität wurde in Tierstudien mit wiederholter Verabreichung beobachtet. Bei Ratten wurden ein geringeres Gewicht von Hoden, Samenbläschen und Prostatastrüsen sowie eine tubuläre Degeneration des Hodens festgestellt. Diese Wirkungen waren während des dosierungsfreien Intervalls nicht reversibel. Bei Affen ergaben die Befunde eine verringerte Größe der Hoden zusammen mit mikroskopischen Anzeichen einer Hypospermatogenese. Diese Wirkungen waren während des dosierungsfreien Intervalls reversibel. Insgesamt traten diese Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane bei Ratten und Affen bei einer Exposition von  $\geq 0,2$ -facher AUC (beobachtet bei Patienten nach 1 mal täglich 180 mg) auf. In allgemeinen toxikologischen Studien an Ratten und Affen wurden keine Effekte an weiblichen Fortpflanzungsorganen beobachtet.

In einer embryonal-fötalen Entwicklungsstudie, in der trächtigen Ratten tägliche Dosen von Brigatinib während der Organogenese verabreicht wurden, wurden dosisabhängige Skelettanomalien bei einer Exposition beobachtet, die etwa dem 0,7-fachen der humanen AUC unter der einmal täglichen 180 mg-Dosis entsprach. Die Ergebnisse zeigten Embryoletalität, geringeres fetales Wachstum und Skelettanomalien.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Talkum  
Macrogol  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Alunbrig 30 mg Filmtabletten

Runde Weithalsflaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit einer zweiteiligen, kindergesicherten Schraubkappe aus Polypropylen mit einer Induktionsversiegelung aus Folie; sie enthalten entweder 60 oder 120 Filmtabletten sowie eine Trockenkapsel aus HDPE mit einem Molekularsiebtrockenmittel.

Durchsichtige, thermisch verformbare Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackung mit heißversiegelbarer Papierverbundfolie mit einer Sperrschicht in einer Schachtel mit 28, 56 oder 112 Filmtabletten.

### Alunbrig 90 mg Filmtabletten

Runde Weithalsflaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit einer zweiteiligen, kindergesicherten Schraubkappe aus Polypropylen mit Induktionsversiegelung aus Folie; sie enthalten 7 oder 30 Filmtabletten sowie eine Trockenkapsel aus HDPE-mit einem Molekularsiebtrockenmittel.

Durchsichtige, thermisch verformbare Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackung mit heißversiegelbarer Papierverbundfolie mit einer Sperrschicht in einer Schachtel mit 7 oder 28 Filmtabletten.

### Alunbrig 180 mg Filmtabletten

Runde Weithalsflaschen aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit einer zweiteiligen, kindergesicherten Schraubkappe aus Polypropylen mit Induktionsversiegelungsverschlüssen aus Folie; sie enthalten 30 Filmtabletten sowie eine Trockenkapsel aus HDPE-mit einem Molekularsiebtrockenmittel.

Durchsichtige, thermisch verformbare Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackung mit heißversiegelbarer Papierverbundfolie mit einer Sperrschicht in einer Schachtel mit 28 Filmtabletten.

### Starterpackung Alunbrig 90 mg und 180 mg Filmtabletten

Jede Packung besteht aus einem Umkarton mit zwei Innenkartons. Sie enthalten:

- Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
1 durchsichtige, thermisch verformbare Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackung mit heißversiegelbarer Papierverbundfolie mit einer Sperrschicht in einer Schachtel mit 7 Filmtabletten.
- Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
3 durchsichtige, thermisch verformbare Polychlortrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackung mit heißversiegelbarer Papierverbundfolie mit einer Sperrschicht in einer Schachtel mit 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Trockenkapsel mit dem Trockenmittel in der Flasche verbleiben muss und dass diese nicht verschluckt werden darf.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Alunbrig 30 mg Filmtabletten

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| EU/1/18/1264/001 | 60 Tabletten in einer Flasche    |
| EU/1/18/1264/002 | 120 Tabletten in einer Flasche   |
| EU/1/18/1264/011 | 28 Tabletten in einer Schachtel  |
| EU/1/18/1264/003 | 56 Tabletten in einer Schachtel  |
| EU/1/18/1264/004 | 112 Tabletten in einer Schachtel |

### Alunbrig 90 mg Filmtabletten

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| EU/1/18/1264/005 | 7 Tabletten in einer Flasche    |
| EU/1/18/1264/006 | 30 Tabletten in einer Flasche   |
| EU/1/18/1264/007 | 7 Tabletten in einer Schachtel  |
| EU/1/18/1264/008 | 28 Tabletten in einer Schachtel |

### Alunbrig 180 mg Filmtabletten

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| EU/1/18/1264/009 | 30 Tabletten in einer Flasche   |
| EU/1/18/1264/010 | 28 Tabletten in einer Schachtel |

### Alunbrig Starterpackung

|                  |  |
|------------------|--|
| EU/1/18/1264/012 | 7 x 90 mg + 21 x 180 mg Tabletten in einer Schachtel |
|------------------|--|

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Austria GmbH  
St. Peter Strasse 25  
4020 Linz  
Österreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURS)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Alunbrig muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsland mit den entsprechenden nationalen Behörden über die Form und den Inhalt des Schulungsmaterials verständigen. Hierzu gehören auch die Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Schulungsprogramms.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll in jedem Mitgliedsstaat in dem Alunbrig vermarktet wird sicherstellen, dass alle Ärzte und Patienten/Pflegekräfte, die möglicherweise Alunbrig verschreiben oder anwenden zu folgendem Schulungsmaterial Zugang haben oder dieses erhalten:

- **Eine Patienten-Informationskarte**

**Die Patienten-Informationskarte** soll die folgenden Informationen enthalten:

- Einen Warnhinweis, dass der Patient Alunbrig anwendet – für medizinisches Fachpersonal, das Patienten zu irgendeiner Zeit behandelt, einschließlich notärztlicher Behandlungen.
- Dass die Behandlung mit Alunbrig das Risiko für früh auftretende pulmonale Nebenwirkungen (inklusive interstitieller Lungenerkrankung und Pneumonitis) erhöht.
- Anzeichen und Symptome für die Sicherheitsbedenken und wann ein Arzt aufgesucht werden soll.
- Kontaktdaten des Alunbrig-Verschreibers.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| <b>Beschreibung</b>  | <b>Fällig am</b> |
|--|------------------|
| Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Alunbrig in der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten besser charakterisieren zu können, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Bericht der klinischen Phase-III-Studie AP26113-13-301 einreichen, in der Brigatinib mit Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC verglichen wird, die zuvor noch keine gegen ALK gerichtete Therapie erhalten haben. | 30. Juni 2021    |



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**  
**ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 30 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Brigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
120 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Umkarton:  
Die in der Flasche vorhandene Trockenkapsel mit Trockenmittel darf nicht verschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Umkarton:  
Alunbrig 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Umkarton:  
PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 30 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 30 mg Brigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
112 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 30 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Brigatinib

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten  
7 Filmtabletten  
30 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Umkarton:  
Die in der Flasche vorhandene Trockenkapsel mit Trockenmittel darf nicht verschluckt werden.

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Umkarton:  
Alunbrig 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Umkarton  
PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
7 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR DIE STARTERPACKUNG (MIT *BLUE BOX*)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 90 mg Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.  
Jede 180 mg Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Filmtabletten

Starterpackung

Jede Packung besteht aus zwei Innenkartons in einem Umkarton.

7 Filmtabletten Alunbrig 90 mg

21 Filmtabletten Alunbrig 180 mg

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Einmal täglich.

Alunbrig 90 mg einmal täglich für die ersten 7 Tage, danach Alunbrig 180 mg einmal täglich.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**INNENKARTON DER STARTERPACKUNG - 7 FILMTABLETTEN, 90 MG – 7-TÄGIGE BEHANDLUNG (OHNE *BLUE BOX*)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Brigatinib

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 90 mg Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten  
Starterpackung  
Jede Packung enthält 7 Filmtabletten Alunbrig 90 mg.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Einmal täglich.

Tag 1 bis Tag 7

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 90 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<Nicht zutreffend.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

<Nicht zutreffend.>



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG – STARTERPACKUNG – 90 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**INNENKARTON DER STARTERPACKUNG - 21 FILMTABLETTEN, 180 MG – 21-TÄGIGE BEHANDLUNG (OHNE *BLUE BOX*)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Starterpackung

Jede Packung enthält 21 Filmtabletten Alunbrig 180 mg.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Einmal täglich.

Tag 8 bis Tag 28

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<Nicht zutreffend.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

<Nicht zutreffend.>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG – STARTERPACKUNG – 180 MG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**  
**ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Umkarton:  
Die in der Flasche vorhandene Trockenkapsel mit Trockenmittel darf nicht verschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1264/009      30 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Umkarton:  
Alunbrig 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Umkarton  
PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1264/010      28 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Alunbrig 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
Brigatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S (als Takeda logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Alunbrig 30 mg Filmtabletten**  
**Alunbrig 90 mg Filmtabletten**  
**Alunbrig 180 mg Filmtabletten**  
Brigatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Alunbrig und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Alunbrig beachten?
3. Wie ist Alunbrig einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alunbrig aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Alunbrig und wofür wird es angewendet?

Alunbrig enthält den Wirkstoff Brigatinib, ein bestimmtes Arzneimittel gegen Krebs, das man Kinasehemmer nennt. Alunbrig wird zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem **Lungenkrebs**, der nicht-kleinzelliger Lungenkrebs genannt wird, angewendet. Es wird Patienten gegeben, deren Lungenkrebs mit einer fehlerhaften Form eines bestimmten Gens in Verbindung steht, die man als anaplastische Lymphomkinase (ALK) bezeichnet.

#### Wie Alunbrig wirkt

Das fehlerhafte Gen bildet ein Protein, genannt Kinase, das das Wachstum der Krebszellen anregt. Alunbrig blockiert die Aktivität dieses Proteins und verlangsamt somit das Wachstum und die Ausbreitung des Krebses.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Alunbrig beachten?

**Alunbrig darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Brigatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alunbrig einnehmen bzw. während der Behandlung, wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen auftritt:

- **Lungen- oder Atembeschwerden**  
Lungenbeschwerden, einige davon schwer, treten häufiger innerhalb der ersten 7 Tage der Behandlung auf. Die Symptome können denen von Lungenkrebs ähneln. Informieren Sie Ihren Arzt über neue oder sich verschlechternde Symptome wie Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Husten und Fieber.
- **Bluthochdruck**
- **Niedriger Puls (*Bradykardie*)**
- **Sehstörungen**  
Informieren Sie Ihren Arzt über alle Sehstörungen wie das Sehen von Blitzen, verschwommenes Sehen oder Schmerzen der Augen durch Licht, die während der Behandlung auftreten.
- **Muskelsymptome**  
Melden Sie Ihrem Arzt unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit und -schwäche.
- **Beschwerden der Bauchspeicheldrüse**
- **Leberbeschwerden**
- **Hoher Blutzuckerspiegel**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nierenbeschwerden haben oder Dialysepatient sind.

Ihr Arzt muss möglicherweise Ihre Behandlung anpassen oder Alunbrig vorübergehend oder dauerhaft absetzen. Siehe auch den Anfang von Abschnitt 4.

## Kinder und Jugendliche

Alunbrig wurde nicht bei Kindern oder Jugendlichen untersucht. Eine Behandlung mit Alunbrig wird bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

## Einnahme von Alunbrig zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Alunbrig beeinflussen oder von Alunbrig beeinflusst werden:

- **Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol:** Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- **Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir:** Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion.
- **Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin:** Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- **Nefazodon:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.
- **Johanniskraut:** ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.
- **Carbamazepin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, euphorischen/depressiven Episoden und bestimmten Schmerzzuständen.
- **Phenobarbital, Phenytoin:** Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie.
- **Rifabutin, Rifampicin:** Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen.
- **Digoxin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen.
- **Dabigatran:** ein Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung.
- **Colchicin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Gichtanfällen.
- **Pravastatin, Rosuvastatin:** Arzneimittel zur Senkung eines erhöhten Cholesterinspiegels.
- **Methotrexat:** ein Arzneimittel zur Behandlung schwerer Gelenkentzündungen, Krebs und der Hautkrankheit Psoriasis.

- **Sulfasalazin:** ein Arzneimittel zur Behandlung schwerer Darm- und rheumatischer Gelenkentzündungen.
- **Efavirenz, Etravirin:** Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion.
- **Modafinil:** ein Arzneimittel zur Behandlung einer Schlaf-Wach-Störung (*Narkolepsie*).
- **Bosentan:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Lungenhochdruck.
- **Nafcillin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.
- **Alfentanil, Fentanyl:** Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen.
- **Chinidin:** ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.
- **Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus:** Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems.

### **Einnahme von Alunbrig zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Meiden Sie Grapefruit-Produkte während der Behandlung, da sie die Menge an Brigatinib in Ihrem Körper verändern können.

### **Schwangerschaft**

Alunbrig wird während der Schwangerschaft **nicht empfohlen**, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko für das Baby. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Alunbrig behandelt werden, sollten vermeiden, schwanger zu werden. Während der Behandlung und 4 Monate nach dem Absetzen von Alunbrig muss eine zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode angewendet werden. Fragen Sie Ihren Arzt nach den Verhütungsmethoden, die für Sie in Frage kommen.

### **Stillzeit**

Während der Behandlung mit Alunbrig **dürfen Sie nicht stillen**. Es ist nicht bekannt, ob Brigatinib in die Muttermilch übergeht und so möglicherweise das Baby schädigen könnte.

### **Fortpflanzungsfähigkeit**

Männern, die mit Alunbrig behandelt werden, wird angeraten, während der Behandlung kein Kind zu zeugen und während der Behandlung sowie 3 Monate nach dem Absetzen eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Alunbrig kann Sehstörungen, Schwindel oder Müdigkeit verursachen. Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen während der Behandlung, wenn derartige Anzeichen auftreten.

### **Alunbrig enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Alunbrig erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Alunbrig einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Die empfohlene Dosis beträgt**

Einmal täglich eine 90 mg-Tablette während der ersten 7 Behandlungstage; danach einmal täglich eine 180 mg-Tablette.

Ändern Sie die Dosis nicht, ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt zu halten. Ihr Arzt kann Ihre Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen. Dies kann die Verwendung einer 30 mg-Tablette erfordern, um die neue empfohlene Dosis zu erreichen.

## **Starterpackung**

Es besteht die Möglichkeit, dass Ihr Arzt Ihnen zu Behandlungsbeginn eine Starterpackung verschreibt.

## **Anwendungsweise**

- Nehmen Sie Alunbrig einmal täglich ein – jeden Tag zur gleichen Zeit.
- Schlucken Sie die Tabletten mit einem Glas Wasser. Zerdrücken Sie die Tabletten nicht und lösen Sie sie nicht auf.
- Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
- Wenn Sie nach der Einnahme von Alunbrig erbrechen, nehmen Sie bis zur nächsten geplanten Einnahme keine weiteren Tabletten ein.

Verschlucken Sie die in der Flasche enthaltene Trockenkapsel nicht.

## **Wenn Sie eine größere Menge Alunbrig eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als empfohlen.

## **Wenn Sie die Einnahme von Alunbrig vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein.

## **Wenn Sie die Einnahme von Alunbrig abbrechen**

Setzen Sie Alunbrig nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt darüber zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Bluthochdruck**  
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit auftreten.
- **Sehstörungen**  
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Blitze sehen, verschwommen sehen oder Sie Schmerzen der Augen durch Licht bemerken. Ihr Arzt wird dann möglicherweise die Behandlung mit Alunbrig abbrechen und Sie an einen Augenarzt überweisen.

- **Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Bluttest**  
Dies kann auf Muskelschäden hinweisen, z. B. am Herzen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche auftreten.
- **Erhöhte Amylase- oder Lipasewerte im Bluttest**  
Dies kann auf eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hinweisen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen im Oberbauch haben, einschließlich Bauchschmerzen, die sich beim Essen verschlimmern und in den Rücken ausstrahlen, sowie bei Gewichtsverlust oder Übelkeit.
- **Erhöhte Leberenzymwerte im Bluttest (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase)**  
Diese können auf Leberzellschäden hindeuten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie rechtsseitige Bauchschmerzen haben bzw. eine Gelbfärbung Ihrer Haut oder Ihres Augapfels oder dunkler Urin auftreten.
- **Erhöhter Blutzucker**  
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sehr durstig sind, mehr als sonst urinieren müssen, sehr hungrig sind, Ihnen übel ist oder Sie schwach oder müde oder verwirrt sind.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Lungenentzündung**  
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie neue oder sich verschlechternde Lungen- oder Atembeschwerden haben, einschließlich Brustschmerzen, Husten und Fieber, insbesondere in der ersten Woche der Einnahme von Alunbrig, da dies ein Zeichen für ernsthafte Lungenprobleme sein kann.
- **Niedriger Puls**  
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Schmerzen in der Brust oder Unwohlsein, Veränderungen im Herzschlag, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht auftreten. Siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die schwere und anhaltende Magenschmerzen verursachen kann, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen (Pankreatitis).

**Weitere mögliche Nebenwirkungen sind:**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung (*Pneumonie*).
- Erkältungsähnliche Symptome (Infektion der oberen Atemwege).
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie).
- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, sogenannte Neutrophile und Lymphozyten im Bluttest.
- Verlängerte Blutgerinnungszeit im Test „Aktivierte partielle Thromboplastinzeit“.
- Erhöhte Insulinwerte im Blut.
- Verringerte Phosphorwerte im Blut.
- Verringerte Magnesiumwerte im Blut.
- Erhöhte Kalziumwerte im Blut.
- Verringerte Natriumwerte im Blut.
- Verringerte Kaliumwerte im Blut.
- Verminderter Appetit.
- Kopfschmerzen.
- Empfindungsstörungen, wie Taubheit, Kribbeln, Prickeln, Schwäche oder Schmerzen in Händen oder Füßen (*periphere Neuropathie*).
- Schwindel.
- Husten.
- Kurzatmigkeit.

- Durchfall.
- Übelkeit.
- Erbrechen.
- Bauchschmerzen.
- Verstopfung.
- Entzündung des Mundes und der Lippen (*Stomatitis*).
- Erhöhter Wert des Enzyms alkalische Phosphatase im Blut - kann auf Organfunktionsstörungen oder Verletzungen hinweisen.
- Ausschlag.
- Juckreiz.
- Gelenk- oder Muskelschmerzen (einschließlich Muskelkrämpfen).
- Erhöhter Kreatininwert im Blut - kann auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hindeuten.
- Schwere dauernde Müdigkeit und Erschöpfung.
- Gewebsschwellung durch eingelagerte Flüssigkeit.
- Fieber.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Im Bluttest verringerte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten), was das Risiko von Blutungen und Blutergüssen erhöhen kann.
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit).
- Gedächtnisschwäche.
- Änderung des Geschmackssinns.
- Abnormale elektrische Aktivität des Herzens (verlängertes QT-Intervall im EKG).
- Beschleunigter Herzschlag (*Tachykardie*).
- Unregelmäßiger Herzschlag.
- Trockener Mund.
- Verdauungsstörungen.
- Blähungen.
- Erhöhte Laktatdehydrogenasewerte im Blut - kann auf einen Gewebeschaden hinweisen.
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut.
- Trockene Haut.
- Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht.
- Schmerzen der Rippen und Brustmuskulatur.
- Schmerzen in Armen und Beinen.
- Muskel- und Gelenksteifigkeit.
- Brustschmerzen und -beschwerden.
- Schmerzen.
- Erhöhte Cholesterinwerte im Blut.
- Gewichtsverlust.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Alunbrig aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche bzw. Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.



Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Alunbrig enthält**

- Der Wirkstoff ist Brigatinib.  
Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Brigatinib.  
Jede 90 mg-Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.  
Jede 180 mg-Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, Macrogol, Poly(vinylalkohol) und Titandioxid.

### **Wie Alunbrig aussieht und Inhalt der Packung**

Alunbrig-Filmtabletten sind weiß bis grau-weiß, rund (30 mg) oder oval (90 mg und 180 mg). Die Ober- und die Unterseite ist konvex.

Alunbrig 30 mg:

- Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Brigatinib.
- Die Filmtabletten sind etwa 7 mm im Durchmesser mit der Prägung „U3“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

Alunbrig 90 mg:

- Jede 90 mg-Filmtablette enthält 90 mg Brigatinib.
- Die Filmtabletten sind etwa 15 mm lang mit der Prägung „U7“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

Alunbrig 180 mg:

- Jede 180 mg-Filmtablette enthält 180 mg Brigatinib.
- Die Filmtabletten sind etwa 19 mm lang mit der Prägung „U13“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

Alunbrig ist in Plastikfolienstreifen (Blisterpackungen) erhältlich, die in einem Umkarton verpackt sind, mit:

- Alunbrig 30 mg: 28, 56 oder 112 Filmtabletten.
- Alunbrig 90 mg: 7 oder 28 Filmtabletten.
- Alunbrig 180 mg: 28 Filmtabletten.

Alunbrig ist in Kunststoffflaschen mit kindergesicherten Schraubverschlüssen erhältlich. Jede Flasche enthält eine Trockenkapsel mit Trockenmittel und ist in einem Umkarton verpackt mit:

- Alunbrig 30 mg: 60 oder 120 Filmtabletten.
- Alunbrig 90 mg: 7 oder 30 Filmtabletten.
- Alunbrig 180 mg: 30 Filmtabletten.

Die Trockenkapsel mit Trockenmittel muss in der Flasche verbleiben.

Alunbrig ist als Starterpackung erhältlich. Jede Packung besteht aus einem Umkarton mit zwei Innenkartons. Sie enthalten:

- Alunbrig 90 mg Filmtabletten  
1 Plastikfolienstreifen (Blisterpackung), enthält 7 Filmtabletten.
- Alunbrig 180 mg Filmtabletten  
3 Plastikfolienstreifen (Blisterpackungen), enthalten 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Units 23/24  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Gwent  
Tredegar  
NP22 3AA  
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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

### **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: +49 (0)800 8253325  
[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 90 42 22  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**

Takeda France SAS  
Tel. +33 1 40 67 33 00  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**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.  
Sími: +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  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma 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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.