



▼ 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
Weiße bis grau-weiße, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 7 mm

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktions-Stufen für Alunbrig

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

und mit der Prägung „U3“ auf einer Seite und keiner Prägung auf der anderen Seite.

Alunbrig 90 mg Filmtabletten
Weiße bis grau-weiße, 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
Weiße bis grau-weiße, 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-positive 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 Ab-

schnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positiven 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.

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

Tabelle 2: Bei Alunbrig empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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. Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> 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. 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. Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Fortsetzung Tabelle 2

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Hypertonie	Hypertonie Grad 3 (systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 100 mmHg, ärztliche Intervention ist angezeigt, mehr als ein blutdrucksenkendes Arzneimittel oder eine intensivere Behandlung als bislang sind angezeigt)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad ≤ 1 (systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg) abgesetzt und dann in der gleichen Dosis wieder eingenommen werden. Tritt eine Hypertonie Grad 3 erneut auf, sollte Alunbrig solange nicht eingenommen werden, bis der Bluthochdruck auf Grad ≤ 1 gesenkt wurde, dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen oder dauerhaft abgesetzt werden.
	Hypertonie Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention ist angezeigt)	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad ≤ 1 (systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg) abgesetzt und dann mit der nächstniedrigen Dosis (s. Tabelle 1) wieder eingenommen bzw. Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden. Tritt eine Hypertonie Grad 4 erneut auf, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
Bradykardie (Puls < 60 Schläge/min)	Symptomatische Bradykardie	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden, bis eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wird. 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. 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.
	Bradykardie mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert	<ul style="list-style-type: none"> 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. Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn kein mitverursachendes Begleitmedikament identifiziert wird. Alunbrig sollte bei erneutem Auftreten dauerhaft abgesetzt werden.
Erhöhte CPK-Werte	Erhöhte CPK-Werte Grad 3 oder 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden, bis erhöhte CPK-Werte Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht werden und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn erneut erhöhte CPK-Werte Grad 3 oder 4 mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad ≥ 2 auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis erhöhte CPK-Werte Grad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder eingenommen werden.
Erhöhte Lipase- oder Amylasewerte	Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn erneut erhöhte Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder eingenommen werden.
	Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.
Hepatotoxizität	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase- (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase-Werte (AST) Grad 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) oder darüber mit Bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis der Ausgangswert oder $3 \times \text{ULN}$ oder darunter erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden.
	Erhöhung der ALT oder AST Grad 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) oder darüber bei gleichzeitiger Gesamt-Bilirubin-Erhöhung $> 2 \times \text{ULN}$ in Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle 2

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Hyperglykämie	Grad 3 (über 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) oder höher	<ul style="list-style-type: none"> 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.
Sehstörungen	Grad 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> 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.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Weitere Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. 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.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder aufgenommen werden. 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.

CPK = Kreatinphosphokinase; ULN = Obergrenze des Normalwerts

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

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

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] ≥ 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_{0-120} 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_{0-120} 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_{0-120} 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 Kationentransporter 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 angera-

ten 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, An-

ämie, 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 Tumormetastasen 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 auf Seite 6 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.

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 Lungenerkrankung (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 Dosisescalationsstudie bei Patienten auf (n = 137) (Studie 101), einschließlich

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)

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen† Alle Grade	Nebenwirkungen Grad 3 und 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie ^{a,b} Infektion der oberen Atemwege	
	Häufig		Pneumonie ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie Lymphozytenzahl vermindert aPTT verlängert Leukozytenzahl vermindert Neutrophilenzahl vermindert	Lymphozytenzahl erniedrigt
	Häufig	Thrombozytenzahl vermindert	aPTT verlängert Anämie
	Gelegentlich		Neutrophilenzahl vermindert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperglykämie Hyperinsulinämie ^c Hypophosphatämie Hypomagnesiämie Hyperkalzämie Hyponatriämie Hypokaliämie Appetit vermindert	
	Häufig		Hypophosphatämie Hyperglykämie Hyponatriämie Hypokaliämie Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz ^d Periphere Neuropathie ^e Schwindelgefühl	
	Häufig	Eingeschränktes Erinnerungs- vermögen Geschmacksstörung	Kopfschmerz ^d Periphere Neuropathie ^e
	Gelegentlich		Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Sehstörungen ^f	
	Häufig		Sehstörungen ^f
Herzkrankungen	Häufig	Bradykardie ^g QT-Verlängerung im EKG Tachykardie ^h Palpitationen	QT-Verlängerung im EKG
	Gelegentlich		Bradykardie ^g
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ⁱ	Hypertonie ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten Atemnot ^l	
	Häufig	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Atemnot ^l
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Lipase erhöht Diarrhoe Amylase erhöht Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz ^l Obstipation Stomatitis ^m	Lipase erhöht
	Häufig	Trockener Mund Dyspepsie Blähungen	Amylase erhöht Übelkeit Abdominalschmerz ^l Diarrhoe
	Gelegentlich	Pankreatitis	Erbrechen Stomatitis ^m Dyspepsie Pankreatitis

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen† Alle Grade	Nebenwirkungen Grad 3 und 4
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	AST erhöht ALT erhöht Alkalische Phosphatase erhöht	
	Häufig	Laktatdehydrogenase im Serum erhöht Hyperbilirubinämie	ALT erhöht AST erhöht Alkalische Phosphatase erhöht
	Gelegentlich		Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁿ Pruritus ^o	
	Häufig	Trockene Haut Lichtempfindlichkeitsreaktion	Ausschlag ⁿ Lichtempfindlichkeitsreaktion
	Gelegentlich		Trockene Haut Pruritus ^o
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	CPK im Blut erhöht Myalgie ^p Arthralgie	CPK im Blut erhöht
	Häufig	Muskuloskelettale Brustschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskuloskelettale Steifigkeit	
	Gelegentlich		Schmerzen in den Extremitäten Muskuloskelettale Brustschmerzen Myalgie ^p
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Kreatinin im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfung ^q Ödeme ^r Pyrexie	
	Häufig	Nicht-kardialer Brustschmerz Beschwerden im Brustkorb Schmerzen	Erschöpfung ^q
	Gelegentlich		Pyrexie Ödeme ^r Nicht-kardialer Brustschmerz
Untersuchungen	Häufig	Erhöhter Cholesterinspiegel ^s Gewicht vermindert	
	Gelegentlich		Gewicht vermindert

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

^a Einschließlich atypischer Pneumonie, Pneumonie, Aspirationspneumonie, Kryptokokken-Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der unteren Atemwege, Infekte der Lunge

^b Einschließlich Ereignisse von Grad 5

^c Grad nicht zutreffend

^d Einschließlich Kopfschmerz, Nebenhöhlenkopfschmerzen, kranielle Beschwerden, Migräne, Spannungskopfschmerzen

^e Einschließlich Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, periphere motorische Neuropathie, Polyneuropathie, brennendes Gefühl, postherpetische Neuralgie

^f 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

^g Einschließlich Bradykardie, Sinusbradykardie

^h Einschließlich Sinustachykardie, Tachykardie, Vorhofftachykardie, erhöhte Herzfrequenz

ⁱ Einschließlich hoher Blutdruck, diastolische Hypertonie, Hypertonie, systolische Hypertonie

^j Einschließlich Dyspnoe, Belastungsdyspnoe

^k Einschließlich interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis

^l Einschließlich abdominale Beschwerden, Blähungen, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, epigastrische Beschwerden

^m Einschließlich Stomatitis aphthosa, Stomatitis, aphthöse Geschwüre, Geschwüre im Mund, Blasenbildung in der Mundschleimhaut

ⁿ 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, Arzneimittellexanthem, toxischer Hautausschlag

^o Einschließlich Juckreiz, Juckreiz bei Allergie, allgemeiner Juckreiz, Juckreiz im Genitalbereich, vaginaler Juckreiz

^p Einschließlich muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelverspannungen, Muskelzuckungen, muskuloskelettale Beschwerden

^q Einschließlich Asthenie, Erschöpfung

^r 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

^s Einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel, Hypercholesterinämie

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 Dosisverringere rung 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 Dosisverringere rung 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 Dosisverringere rung 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 betrug die Inzidenzen für eine Erhöhung der Amylase-

bzw. Lipase-Werte 7,7% bzw. 15%. Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen der Amylase- und Lipase-Erhöhungen betrug 17 bzw. 29 Tage.

Dosisverringere rungen 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 betrug die Inzidenzen für eine Erhöhung der ALT bzw. AST-Werte 4,7% bzw. 3,6%.

Dosisverringere rungen 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 Dosisverringere rungen 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
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 interstieller 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 Prüf- arzt 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 % Nie- raucher, 93 % Erkrankungsstadium IV, 96 % mit Adenokarzinom, 30 % mit ZNS-Metas- tasen zu Studienbeginn, 14 % vorherige Bestrahlung des Gehirns und 27 % vorherige Chemotherapie. Extrathorakale -Metas- tasen fanden sich im Gehirn (30 % der Pa- tienten), in den Knochen (31 % der Patien- ten) 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 Ver- besserung des PFS. Die Ergebnisse dieser Studie beruhten auf einer im Protokoll vorgegebenen Interimsanalyse nach einer mitt- leren Nachbeobachtungszeit von 24,9 Mo- naten im Alunbrig-Arm (Tabelle 4 und Ab- bildung 1).

Die BIRC-Bewertungen der intrakraniellen Wirksamkeit gemäß RECIST v1.1 bei Pa- tienten mit Hirnmetastasen und messbaren Hirnmetastasen (längster Durchmesser ≥ 10 mm) zu Studienbeginn sind in Tabel- le 5 auf Seite 10 zusammengefasst.

ALTA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig wurde in einer randomisierten (1:1), offe- nen, multizentrischen Studie (ALTA) an 222 erwachsenen Patienten mit lokal fort- geschrittenem oder metastasiertem ALK- positivem NSCLC, bei denen es unter Cri- zotinib zu einem Fortschreiten der Erkran- kung kam, untersucht. Die Einschlusskri- terien erlaubten die Aufnahme von Patien- ten mit einer dokumentierten ALK-Translokati- on basierend auf einem validierten Test, ECOG Performance Status von 0–2, und vorausgegangener Chemotherapie. Darüber hinaus wurden Patienten mit Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) einge- schlossen, sofern diese neurologisch stabil waren und keine steigenden Kortikosteroid- dosen benötigten. Patienten mit einer Vor- geschichte von interstitieller Lungenerkran- kung oder medikamentenbedingter Pneu- monitis 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 Nachunter-

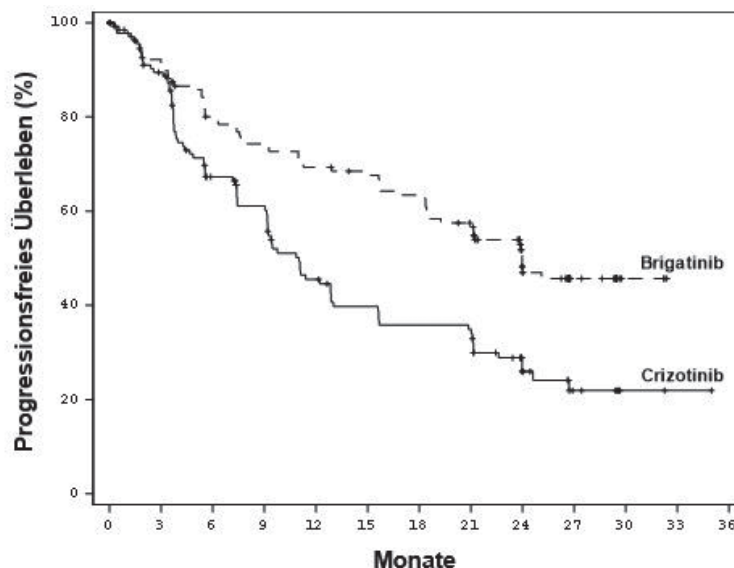
Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der ALTA 1L-Studie (ITT-Population)

Wirksamkeitsparameter	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Mediane Dauer der Nachbeobachtung (Monate)	24,9 (0–34,1)	15,2 (0,1–36)
Primäre Wirksamkeitsparameter		
PFS (BIRC)		
Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	63 (46 %)	87 (63 %)
Fortschreitende Krankheit, n (%)	56 (40,9 %) ^a	82 (59,4 %) ^b
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 ^c	< 0,0001	
Sekundäre Wirksamkeitsparameter		
Bestätigte objektive Ansprechrate (BIRC)		
Responder, n (%) (95 % KI)	101 (73,7 %) (65,5; 80,9)	85 (61,6 %) (52,9; 69,7)
p-Wert ^{c,d}	0,0342	
Vollständiges Ansprechen, %	14,6 %	8,7 %
Partielles Ansprechen, %	59,1 %	52,9 %
Dauer des bestätigten Ansprechens (BIRC)		
Median (in Monaten) (95 % KI)	NE (19,4, NE)	13,8 (9,3; 20,8)
Gesamtüberleben		
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 ^d	0,7710	

BIRC = Blinded Independent Review Committee; NE = nicht abschätzbar; KI = Konfidenzinter- vall

- ^a umfasst 2 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns
- ^b umfasst 8 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns
- ^c 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
- ^d 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	1

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

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

- ^a Nach Vorkommen vorheriger Chemotherapie für lokal fortgeschrittene oder metastasierende Krankheit für den Log-Rank-Test bzw. den Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert
- ^b Aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test
- ^c 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
- ^d 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
- ^e umfasst 1 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns
- ^f umfasst 2 Patienten mit palliativer Radiotherapie des Gehirns

suchungszeiträume 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 Gesamtansprechrate (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 auf Seite 11 zusammengefasst und die Kaplan-Meier (KM)-Kurve für das durch den Prüfarzt bewertete PFS ist in Abbildung 2 auf Seite 11 dargestellt.

Die IRC-Bewertungen der intrakraniellen Gesamtansprechrate 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 auf Seite 12 zusammengefasst.

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 Nüchternernahme 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_z/F) von Brigatinib im Stea-

dy State 307 I, 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 [¹⁴C]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 hauptsächlich 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 Plasmaeliminationshalbwertszeit 24 Stunden.

Brigatinib wird hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden. Bei sechs gesunden männlichen Probanden, denen eine einzelne orale 180 mg-Dosis von [¹⁴C]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 Phar-

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

Wirksamkeitsparameter	Bewertung durch den Prüfarzt		IRC-Bewertung	
	90 mg-Arm* n = 112	180 mg-Arm† n = 110	90 mg-Arm* n = 112	180 mg-Arm† n = 110
Objektive Ansprechrate				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
KI‡	(35; 57)	(45; 67)	(41; 61)	(47; 66)
Zeit bis zum Ansprechen				
Median (Monate)	1,8	1,9	1,8	1,9
Ansprechdauer				
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)
Progressionsfreies Überleben				
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)
Gesamtüberleben				
Median (Monate)	29,5	34,1	NA	NA
95 % KI	(18,2; NE)	(27,7; NE)	NA	NA
12 Monate Überlebenschancenwahrscheinlichkeit (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

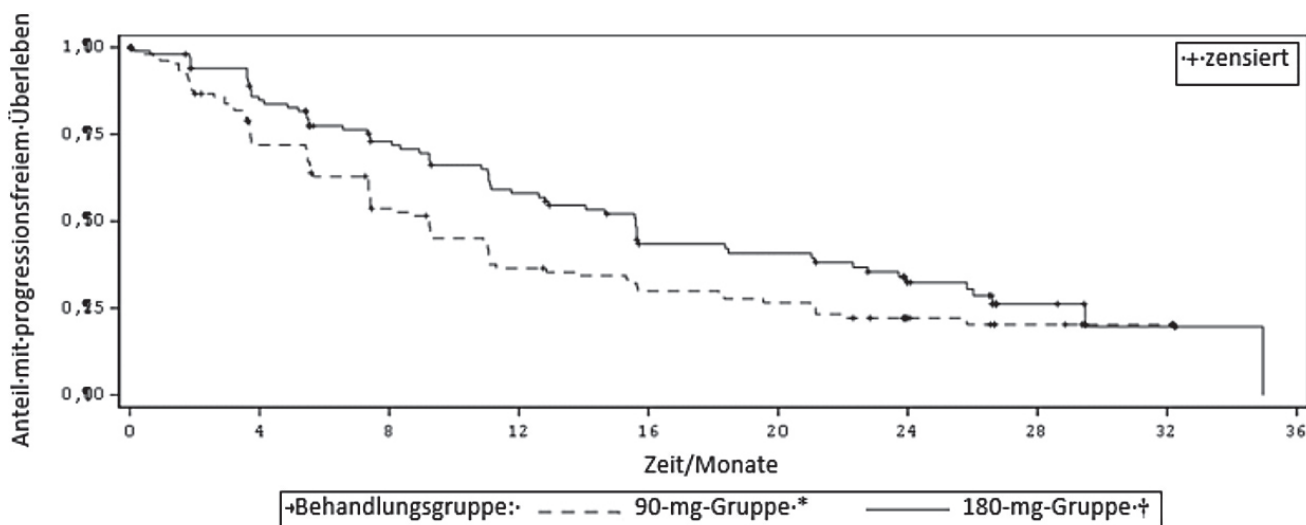
KI = Konfidenzintervall; NE = nicht abschätzbar; NA = keine Angabe

* 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

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* (n = 26)	180 mg-Arm† (n = 18)
Objektive intrakranielle Ansprechrates		
(%)	50 %	67 %
95 % KI	(30; 70)	(41; 87)
Intrakranielle Krankheitskontrollrate		
(%)	85 %	83 %
95 % KI	(65; 96)	(59; 96)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens‡		
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.

makokinetik 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_{0-∞} 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 ≥ 30 ml/min) auf Grundlage der Ergebnisse von populationspharmakokinetischen Analysen vergleichbar. In einer pharmakokinetischen Studie lag die AUC_{0-∞} 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 ≥ 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 Respirati-

onsrate unter 1–2-facher humantherapeutischer C_{max}), kardiovaskuläre Effekte (veränderter Puls und Blutdruck; unter der 0,5-fachen humantherapeutischen C_{max}) sowie Veränderungen an den Nieren (verminderte Nierenfunktion; 1–2,5-fache humantherapeutische C_{max}), 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 (Aneuploidie) 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 Prostatastrüden 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 Embryofetalität, 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 Polychlorotrifluorethylen (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 Polychlorotrifluorethylen (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 Induktionsversiegelungsver-schlüssen aus Folie; sie enthalten 30 Filmtabletten sowie eine Trockenkapsel aus HDPE-mit einem Molekularsiebtrockenmittel.

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

August 2020

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

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

Art.-Nr. 1107102041

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt