

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 56 mg lactosemonohydraat.

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 168 mg lactosemonohydraat.

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg brigatinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 336 mg lactosemonohydraat.

FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

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

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

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

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

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

THERAPEUTISCHE INDICATIES

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

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

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

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

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

Dosering

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

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

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

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

Dosisaanpassingen

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

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

Tabel 1: Aanbevolen niveaus voor dosisverlaging van Alunbrig

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

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

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

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen van Alunbrig bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis	Graad 1	- Bij optreden in de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op hetzelfde dosisniveau worden hervat, en niet worden verhoogd tot 180 mg eenmaal daags. - Als ILD/pneumonitis optreedt na de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op hetzelfde dosisniveau worden hervat. - Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
	Graad 2	- Als ILD/pneumonitis optreedt in de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 worden hervat, en niet worden verhoogd tot 180 mg eenmaal daags. - Als ILD/pneumonitis optreedt na de eerste 7 dagen van de behandeling, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde. Alunbrig moet worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1. - Als opnieuw ILD/pneumonitis optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
	Graad 3 of 4	Alunbrig moet permanent worden gestaakt.
Hypertensie	Hypertensie van graad 3 (SBD $\geq$ 160 mmHg of DBD $\geq$ 100 mmHg, medische interventie geïndiceerd, meer dan één bloeddrukverlagend geneesmiddel, of indicatie voor intensievere therapie dan in het verleden is toegepast)	- Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad $\leq$ 1 (SBD < 140 mmHg en DBD < 90 mmHg) en vervolgens op dezelfde dosis worden hervat. - Indien hypertensie van graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad $\leq$ 1 en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
	Hypertensie van graad 4 (levensbedreigende gevolgen, dringende interventie geïndiceerd)	- Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van hypertensie tot graad $\leq$ 1 (SBD < 140 mmHg en DBD < 90 mmHg) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt. - Als opnieuw hypertensie van graad 4 optreedt, moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
Bradycardie (hartslag lager dan 60 bpm)	Symptomatische bradycardie	- Alunbrig moet worden onderbroken tot herstel van asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust. - Als er een gelijktijdig gegeven geneesmiddel waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, geïdentificeerd en gestaakt wordt of als de dosis ervan wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op dezelfde dosis. - Als er geen gelijktijdig gegeven geneesmiddel waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, geïdentificeerd wordt of als bijdragende gelijktijdig gegeven geneesmiddelen niet gestaakt worden of de dosis ervan niet wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
	Bradycardie met levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd	- Als er een bijdragend gelijktijdig gegeven geneesmiddel geïdentificeerd en gestaakt wordt of als de dosis ervan wordt aangepast, moet Alunbrig bij herstel tot asymptomatische bradycardie of tot een hartslag van 60 bpm of hoger in rust worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1, met een frequente monitoring volgens klinische indicatie. - Alunbrig moet permanent worden gestaakt als geen bijdragend gelijktijdig gegeven geneesmiddel wordt geïdentificeerd. - In het geval van een recidief moet Alunbrig permanent worden gestaakt.
Verhoging van CK	Verhoging van CK tot graad 3 of 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) met spierpijn of -zwakte van graad ≥ 2	- Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel van CK-verhoging tot graad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis. - Als verhoging van CK tot graad 3 of 4 opnieuw optreedt met spierpijn of -zwakte van graad ≥ 2, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel van CK-verhoging tot graad ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
Verhoging van lipase of amylase	Verhoging van lipase of amylase tot graad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	- Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op dezelfde dosis. - Als verhoging van lipase of amylase tot graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) of tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Verhoging van lipase of amylase tot graad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	Alunbrig moet worden gestaakt tot aan herstel tot graad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
Hepatotoxiciteit	Verhoging tot graad ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) met bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$	Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde of een waarde die lager is dan of gelijk is aan $3 \times \text{ULN}$, en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Verhoging tot graad ≥ 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) van ALAT of ASAT met gelijktijdige verhoging van totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ in afwezigheid van cholestase of hemolyse	Alunbrig moet permanent worden gestaakt.
Hyperglykemie	Voor graad 3 (hoger dan 250 mg/dl of 13,9 mmol/l) of hoger	Indien hyperglykemie niet met een optimaal medicatieregime onder controle kan worden gehouden, moet Alunbrig worden onderbroken tot de hyperglykemie op adequate wijze onder controle is. Bij herstel kan Alunbrig worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
Gezichtsstoornis	Graad 2 of 3	Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot graad 1 of de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1.
	Graad 4	Alunbrig moet permanent worden gestaakt.
Overige bijwerkingen	Graad 3	- Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op hetzelfde dosisniveau. - Indien de bijwerking van graad 3 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
	Graad 4	- Alunbrig moet worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1. - Indien een bijwerking van graad 4 opnieuw optreedt, moet Alunbrig worden onderbroken tot aan herstel tot de baselinewaarde en vervolgens worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau volgens tabel 1 of permanent worden gestaakt.
Bpm = slagen per minuut (<i>beats per minute</i>); CK = creatinekinase; DBD = diastolische bloeddruk; SBD = systolische bloeddruk; ULN = bovengrens van de normaalwaarde (<i>upper limit of normal</i>)		

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverfunctiestoornissen

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

Nierfunctiestoornissen

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

BIJWERKINGEN

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie- categorie	Bijwerkingen [†] alle graden	Bijwerkingen Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie ^{a,b} Infecties van de bovenste luchtwegen	

	Vaak		Pneumonie ^a
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Verlaagd aantal lymfocyten Verhoogde APTT Verlaagd aantal witte bloedcellen Verlaagd aantal neutrofielen	Verlaagd aantal lymfocyten
	Vaak	Verlaagd aantal bloedplaatjes	Verhoogde APTT Anemie
	Soms		Verlaagd aantal neutrofielen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperglykemie Hyperinsulinemie ^c Hypofosfatemie Hypomagnesiëmie Hypercalciëmie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Verminderde eetlust	
	Vaak		Hypofosfatemie Hyperglykemie Hyponatriëmie Hypokaliëmie Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^d Perifere neuropathie ^e Duizeligheid	
	Vaak	Geheugenstoornis Dysgeusie	Hoofdpijn ^d Perifere neuropathie ^e
	Soms		Duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Gezichtsstoornis ^f	
	Vaak		Gezichtsstoornis ^f
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ^g Elektrocardiogram met verlengd QT Tachycardie ^h Palpitaties	Elektrocardiogram met verlengd QT
	Soms		Bradycardie ^g
Bloedvat-aandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ⁱ	Hypertensie ⁱ
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	Hoesten Dyspneu ^j	
	Vaak	Pneumonitis ^k	Pneumonitis ^k Dyspneu ^j
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde lipase Diarree Verhoogde amylase Misselijkheid Braken Buikpijn ^l Obstipatie Stomatitis ^m	Verhoogde lipase
	Vaak	Droge mond Dyspepsie Flatulentie	Verhoogde amylase Misselijkheid Buikpijn ^l Diarree
	Soms	Pancreatitis	Braken Stomatitis ^m Dyspepsie Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde ASAT Verhoogde ALAT Verhoogde alkalinefosfatase	

	Vaak	Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd Hyperbilirubinemie	Verhoogde ALAT Verhoogde ASAT Verhoogde alkalinefosfatase
	Soms		Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag ⁿ Pruritus ^o	
	Vaak	Droge huid Fotosensibiliteitsreactie ^p	Huiduitslag ⁿ Fotosensibiliteitsreactie ^p
	Soms		Droge huid Pruritus ^o
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde CK in bloed Myalgie ^q Artralgie	Verhoogde CK in bloed
	Vaak	Pijn in skeletspieren op de borst Pijn in ledemaat Stijfheid in skeletspierstelsel	
	Soms		Pijn in ledematen Pijn in skeletspieren op de borst Myalgie ^q
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Verhoogd creatinine in bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid ^r Oedeem ^s Pyrexie	
	Vaak	Niet-cardiale pijn op de borst Onprettig gevoel op de borst Pijn	Vermoeidheid ^r
	Soms		Pyrexie Oedeem ^s Niet-cardiale pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd cholesterolgehalte in het bloed ^t Gewichtsverlies	
	Soms		Gewichtsverlies

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

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

^b Inclusief voorvallen van graad 5

^c Graad niet van toepassing

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

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

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

^g Inclusief bradycardie, sinusbradycardie

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

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

^j Inclusief dyspneu, inspanningsdyspneu

^k Inclusief interstitiële longaandoening, pneumonitis

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

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

ⁿ Inclusief acneïforme dermatitis, erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculeuze huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, papuleuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, dermatitis, allergische dermatitis, contactdermatitis, gegeneraliseerd erytheem, folliculaire huiduitslag, urticaria, geneesmiddelen-eruptie, toxische huid-eruptie

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

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

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

^r Inclusief asthenie, vermoeidheid

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

^t Inclusief verhoogd cholesterolgehalte in het bloed, hypercholesterolemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale bijwerkingen

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

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

Ouderen

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

Hypertensie

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

Bradycardie

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

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

Gezichtsstoornis

Gezichtsstoornissen werden gemeld bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Alunbrig met het 180 mg-regime.

Hieronder werden drie bijwerkingen van graad 3 (1,1%), waaronder macula-oedeem en cataract, gemeld.

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

Perifere neuropathie

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

Verhoging van creatinekinase (CK)

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

Dosisverlaging voor verhoging van CK vond plaats bij 10% van de patiënten met het 180 mg-regime.

Verhogingen van alvleesklierenzymen

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

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

Verhogingen van leverenzymen

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

Dosisverlaging voor verhoging van ALAT en ASAT trad op bij respectievelijk 0,7% en 1,1% van de patiënten bij het regime van 180 mg.

Hyperglykemie

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

Bij geen enkele patiënt werd de dosis verlaagd vanwege hyperglykemie.

Fotosensibiliteit en fotodermatose

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	----------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

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

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

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

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

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

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

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

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

Startpakket Alunbrig 90 mg en 180 mg filmomhulde tabletten

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Alunbrig 30 mg filmomhulde tabletten

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

Alunbrig 90 mg filmomhulde tabletten

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

Alunbrig 180 mg filmomhulde tabletten

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

Alunbrig startpakket

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

AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift

DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023

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