

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de brigatinib.

Excipient à effet notoire  
Chaque comprimé pelliculé contient 56 mg de lactose monohydraté.

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de brigatinib.

Excipient à effet notoire  
Chaque comprimé pelliculé contient 168 mg de lactose monohydraté.

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de brigatinib.

Excipient à effet notoire  
Chaque comprimé pelliculé contient 336 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé rond blanc à blanc cassé d'environ 7 mm de diamètre portant l'inscription « U3 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé ovale blanc à blanc cassé d'environ 15 mm de longueur portant l'inscription « U7 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé ovale blanc à blanc cassé d'environ 19 mm de longueur portant l'inscription « U13 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Alunbrig est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+.

Alunbrig est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC avancé ALK-positif et prétraités par crizotinib.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Alunbrig doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Le statut du CBNPC ALK-positif doit être connu avant l'initiation du traitement par Alunbrig. Un test validé ALK est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC ALK-positif (voir rubrique 5.1). L'évaluation du CBNPC ALK-positif doit être réalisée dans un laboratoire disposant de la technologie spécifique nécessaire.

### Posologie

La dose initiale recommandée d'Alunbrig est de 90 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis de 180 mg une fois par jour.

En cas d'interruption du traitement par Alunbrig pendant 14 jours ou plus pour des raisons autres que la survenue d'effets indésirables, le traitement devra être réduit à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours avant d'augmenter la dose jusqu'à celle précédemment tolérée.

En cas d'oubli d'une prise ou de vomissements survenant après la prise d'une dose, aucune autre dose ne doit être administrée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé.

### Adaptations de dose

Une interruption du traitement et/ou une réduction de dose peut/peuvent être nécessaire(s) en fonction de la tolérance individuelle.

Les niveaux de réduction de la dose d'Alunbrig sont résumés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Paliers de réduction de la dose d'Alunbrig recommandés**

Dose	Paliers de dose		
	Premier	Deuxième	Troisième
90 mg une fois par jour (7 premiers jours)	réduire à 60 mg une fois par jour	arrêt définitif	sans objet
180 mg une fois par jour	réduire à 120 mg une fois par jour	réduire à 90 mg une fois par jour	réduire à 60 mg une fois par jour

Le traitement par Alunbrig doit être arrêté définitivement si le patient ne tolère pas la dose de 60 mg une fois par jour.

Les recommandations de modifications de la posologie d'Alunbrig en cas de survenue d'effets indésirables sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Recommandations d'adaptation de la posologie d'Alunbrig en cas d'effets indésirables**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité*</b>	<b>Adaptation posologique</b>
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si l'événement survient pendant les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au même palier de dose et ne pas augmenter à la dose de 180 mg une fois par jour.</li> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au même palier de dose.</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.</li> </ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient pendant les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) et ne pas augmenter à la dose de 180 mg une fois par jour.</li> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre le traitement par Alunbrig au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.</li> </ul>
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig.</li> </ul>
Hypertension	Hypertension de grade 3 (PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 100 mmHg, intervention médicale indiquée, nécessitant plus d'un médicament antihypertenseur ou un traitement plus intensif que celui précédemment utilisé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1 (PAS &lt; 140 mmHg et PAD &lt; 90 mmHg), puis repris à la même posologie.</li> <li>• En cas de récurrence de l'hypertension de grade 3, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
	Hypertension de grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1 (PAS &lt; 140 mmHg et PAD &lt; 90 mmHg), puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de l'hypertension de grade 4.</li> </ul>

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité*</b>	<b>Adaptation posologique</b>
Bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm)	Bradycardie symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une bradycardie asymptomatique ou une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> <li>Si un traitement concomitant pouvant entraîner une bradycardie est identifié et interrompu, ou si la posologie de ce traitement est ajustée, reprendre le traitement par Alunbrig à la même posologie dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> <li>Si aucun traitement concomitant pouvant entraîner une bradycardie n'est identifié, ou si ces traitements concomitants ne peuvent être interrompus ou ajustés, le traitement par Alunbrig doit être repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> </ul>
	Bradycardie avec conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si un traitement concomitant pouvant entraîner cet événement est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, le traitement par Alunbrig doit être repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus, avec une surveillance fréquente comme cliniquement indiqué.</li> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig, si aucun médicament concomitant pouvant entraîner cet événement n'est identifié.</li> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence.</li> </ul>
Augmentation du taux de CPK	Augmentation de grade 3 ou 4 du taux de CPK ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ ) avec douleur ou faiblesse musculaire de grade $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un taux de CPK de grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris à la même posologie.</li> <li>En cas de récurrence d'un grade 3 ou 4 avec une douleur ou une faiblesse musculaire de grade <math>\geq 2</math>, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un taux de CPK de grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité*</b>	<b>Adaptation posologique</b>
Augmentation du taux de lipase ou d'amylase	Augmentation de grade 3 du taux de lipase ou d'amylase ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris à la même posologie</li> <li>En cas de récurrence, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Augmentation de grade 4 du taux de lipase ou d'amylase ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>), puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
Hépatotoxicité	Augmentation de grade $\geq 3$ ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ ) de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) avec bilirubine $\leq 2 \times \text{LSN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales ou inférieures ou égales à <math>3 \times \text{LSN}</math>, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Augmentation de grade $\geq 2$ ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) de l'ALAT ou de l'ASAT et de la bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$ en l'absence de cholestase ou d'hémolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig.</li> </ul>
Hyperglycémie	Grade 3 (supérieure à 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) ou supérieur	<ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'un contrôle glycémique adéquat avec une prise en charge médicale adaptée, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant. Dès obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant, le traitement par Alunbrig peut être repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
Troubles visuels	Grade 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade 1 ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig.</li> </ul>

Effet indésirable	Sévérité*	Adaptation posologique
Autres effets indésirables	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris à la même posologie.</li> <li>En cas de récurrence, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> <li>En cas de récurrence le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
bpm = battements par minute ; CPK = créatine phosphokinase ; PAD = pression artérielle diastolique ; PAS = pression artérielle systolique ; LSN = limite supérieure de la normale		

\*Grades de sévérité établis selon les critères communs de terminologie des événements indésirables, établis par CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria) Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Les données limitées sur la sécurité et l'efficacité d'Alunbrig chez les patients âgés de 65 ans et plus suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.8). Aucune donnée n'est disponible sur les patients de plus de 85 ans.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique d'Alunbrig n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Une dose initiale réduite de 60 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours suivie d'une dose de 120 mg par jour est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique d'Alunbrig n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq$  30 mL/min). Une dose initiale réduite de 60 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours suivie d'une dose de 90 mg par jour est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires pouvant évoquer une PID/pneumopathie inflammatoire (par ex. dyspnée, toux, etc.), en particulier au cours de la première semaine (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Alunbrig chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Alunbrig est administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Alunbrig peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doivent être évités (voir rubrique 4.5).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires sévères, menaçant le pronostic vital et fatals, y compris ceux accompagnés de signes évoquant une PID/pneumopathie inflammatoire, peuvent survenir chez les patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8).

La plupart des effets indésirables pulmonaires ont été observés au cours des 7 premiers jours de traitement. Les effets indésirables pulmonaires de grade 1-2 ont disparu à l'arrêt du traitement ou après une modification de la posologie. Un âge avancé et un délai court (moins de 7 jours) entre la dernière prise de crizotinib et la première prise d'Alunbrig étaient indépendamment associés à une augmentation du taux de ces effets indésirables pulmonaires. Ces facteurs doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par Alunbrig. Les patients ayant des antécédents de PID ou de pneumopathie inflammatoire induite par les médicaments étaient exclus des études pivotales.

Certains patients ont développé une pneumopathie inflammatoire ultérieurement au cours du traitement par Alunbrig.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires (par ex. dyspnée, toux, etc.), en particulier au cours de la première semaine de traitement. Si un patient présente des signes de pneumopathie inflammatoire accompagnés d'une aggravation des symptômes respiratoires, il doit être rapidement examiné. Si une pneumopathie inflammatoire est suspectée, le traitement par Alunbrig doit être suspendu et le patient examiné à la recherche d'autres causes pour ces symptômes (par ex. embolie pulmonaire, progression tumorale et pneumonie infectieuse). La posologie doit être modifiée en conséquence (voir rubrique 4.2).

#### Hypertension

Une hypertension est survenue chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8).

La pression artérielle doit être mesurée régulièrement pendant le traitement par Alunbrig. L'hypertension doit être traitée conformément aux recommandations en vigueur de contrôle de la pression artérielle. La fréquence cardiaque doit être surveillée plus fréquemment en cas de prise concomitante d'un médicament connu pour provoquer une bradycardie si ce dernier ne peut être évité. En cas d'hypertension sévère (grade  $\geq 3$ ), le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à résolution à une hypertension de grade 1 ou aux valeurs tensionnelles initiales. La posologie doit être adaptée en conséquence (voir rubrique 4.2).

#### Bradycardie

Une bradycardie est survenue chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). La prudence s'impose lors de l'administration d'Alunbrig en association avec des agents bradycardisants. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement.

En cas de bradycardie symptomatique, le traitement par Alunbrig doit être suspendu et les médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie doivent être évalués. Dès la résolution, la posologie doit être modifiée en conséquence (voir rubrique 4.2). En cas de bradycardie menaçant le pronostic vital, si aucun médicament concomitant contribuant à la bradycardie n'a été identifié ou en cas de récurrence, le traitement par Alunbrig doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

### Troubles visuels

Des effets indésirables de type troubles visuels sont survenus chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé aux patients de signaler tout symptôme visuel. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes visuels sévères, un examen ophtalmologique et une diminution de la posologie doivent être envisagés (voir rubrique 4.2).

### Augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK)

Des augmentations du taux de CPK sont apparues chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé aux patients de signaler toute douleur, sensibilité douloureuse ou faiblesse musculaire inexpliquée. Les taux de CPK doivent être mesurés régulièrement pendant le traitement par Alunbrig. Selon la sévérité de l'augmentation des taux de CPK, et si elle est associée d'une faiblesse ou des douleurs musculaires, le traitement par Alunbrig doit être suspendu et la posologie modifiée en conséquence (voir rubrique 4.2).

### Augmentations des enzymes pancréatiques

Des augmentations de l'amylase et de la lipase sont apparues chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). La lipase et l'amylase doivent être mesurées régulièrement pendant le traitement par Alunbrig. Selon la sévérité des anomalies biologiques, le traitement par Alunbrig doit être suspendu et la dose modifiée en conséquence (voir rubrique 4.2).

### Hépatotoxicité

Des augmentations des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase) et de bilirubine sont survenues chez des patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). Un bilan de la fonction hépatique, notamment l'ASAT, l'ALAT et la bilirubine totale, doit être réalisé avant l'initiation du traitement par Alunbrig, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Ensuite, une surveillance régulière est recommandée. Selon la sévérité des anomalies biologiques, le traitement doit être suspendu et la posologie modifiée en conséquence (voir rubrique 4.2).

### Hyperglycémie

Des augmentations de la glycémie sont apparues chez des patients traités par Alunbrig. La glycémie à jeun doit être mesurée avant l'initiation du traitement par Alunbrig et régulièrement surveillée par la suite. Un traitement hypoglycémiant doit être instauré ou optimisé si besoin. En l'absence d'un contrôle glycémique adéquat avec une prise en charge médicale adaptée, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à obtention d'un contrôle glycémique adéquat ; dès l'obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant, le traitement peut être repris au palier de dose inférieur comme indiqué dans le tableau 1 ou le traitement par Alunbrig peut être arrêté définitivement.

### Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'Alunbrig et d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la posologie d'Alunbrig doit être réduite de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par Alunbrig doit être repris à la posologie tolérée avant l'initiation du traitement par inhibiteur puissant du CYP3A.

L'utilisation concomitante d'Alunbrig et d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'Alunbrig pourra être augmentée par paliers de 30 mg après 7 jours de traitement à la dose actuelle d'Alunbrig, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de deux fois la dose d'Alunbrig tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A. Après l'arrêt de l'inducteur modéré du CYP3A,

Alunbrig devra être administré à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A.

#### Photosensibilité et dermatose photo-allergique

Des cas de photosensibilité au soleil ont été observés chez les patients traités par Alunbrig (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé aux patients d'éviter toute exposition prolongée au soleil pendant la prise d'Alunbrig, et pendant au moins 5 jours après l'arrêt du traitement. En extérieur, il doit être conseillé aux patients de porter un chapeau et des vêtements protecteurs, ainsi que d'utiliser une protection solaire anti-UVA/UVB à large spectre et du baume à lèvres (SPF  $\geq$  30) pour se protéger d'éventuels coups de soleil. En cas de réactions de photosensibilité sévères ( $\geq$  grade 3), le traitement par Alunbrig devra être suspendu jusqu'au rétablissement. La dose devra être adaptée en conséquence (voir rubrique 4.2).

#### Fertilité

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement par Alunbrig et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement. Il doit être conseillé aux hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par Alunbrig et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

#### Lactose

Alunbrig contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib

##### Inhibiteurs du CYP3A

Des études *in vitro* ont démontré que le brigatinib est un substrat du CYP3A4/5. Chez les sujets sains, l'administration concomitante de plusieurs doses biquotidiennes de 200 mg d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A, et d'une dose unique de 90 mg de brigatinib a augmenté la  $C_{max}$  de brigatinib de 21 %, l' $ASC_{0-INF}$  de 101 % (facteur de 2) et l' $ASC_{0-120}$  de 82 % (facteur  $<$  2), par rapport à l'administration d'une dose de 90 mg de brigatinib seule. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A et d'Alunbrig, y compris notamment certains antiviraux (par ex. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), des antibiotiques macrolides (par ex. clarithromycine, tétracycline, troléandomycine), des antifongiques (par ex. kétoconazole, voriconazole) et la néfazodone doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'Alunbrig doit être réduite d'environ 50 % (c.-à-d. de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg). Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par Alunbrig doit être repris au palier de dose toléré avant l'initiation du traitement par inhibiteur puissant du CYP3A.

Les inhibiteurs modérés du CYP3A (par ex. diltiazem et vérapamil) sont susceptibles d'augmenter l'ASC du brigatinib d'environ 40 % d'après des simulations réalisées à partir d'un modèle pharmacocinétique physiologique. Aucune adaptation de la posologie d'Alunbrig n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. Les patients doivent être

rigoureusement surveillés quand Alunbrig est co-administré avec des inhibiteurs modérés du CYP3A.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peut également augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doit être évité (voir rubrique 4.2).

#### Inhibiteurs du CYP2C8

Des études *in vitro* ont démontré que le brigatinib est un substrat du CYP2C8. Chez les sujets sains, l'administration concomitante de plusieurs doses biquotidiennes de 600 mg de gemfibrozil, un puissant inhibiteur du CYP2C8, et d'une dose unique de 90 mg de brigatinib a diminué la  $C_{max}$  de brigatinib de 41 %, l' $ASC_{0-INF}$  de 12 % et l' $ASC_{0-120}$  de 15 %, par rapport à l'administration d'une dose de 90 mg de brigatinib seule. L'effet du gemfibrozil sur la pharmacocinétique du brigatinib n'est pas cliniquement significatif et le mécanisme sous-jacent de la diminution de l'exposition du brigatinib n'est pas connu. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas de co-administration avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8.

#### Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

Le brigatinib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) *in vitro*. Comme le brigatinib présente une solubilité et une perméabilité élevées, l'inhibition de la P-gp et de la BCRP ne devrait pas induire un changement cliniquement significatif de l'exposition systémique au brigatinib. Aucune adaptation de la posologie d'Alunbrig n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP.

#### Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de brigatinib

##### Inducteurs du CYP3A

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de plusieurs doses de 600 mg par jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, et d'une dose unique de 180 mg de brigatinib a diminué la  $C_{max}$  de brigatinib de 60 %, l' $ASC_{0-INF}$  de 80 % (facteur de 5) et l' $ASC_{0-120}$  de 80 % (facteur de 5), par rapport à l'administration d'une dose de 180 mg de brigatinib seule. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A et d'Alunbrig, y compris notamment la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifabutine, le phénobarbital et le millepertuis, doit être évitée.

Les inducteurs modérés du CYP3A sont susceptibles de diminuer l'ASC du brigatinib d'environ 50 % d'après des simulations réalisées à partir d'un modèle pharmacocinétique physiologique. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A et d'Alunbrig, y compris notamment l'éfavirenz, le modafinil, le bosentan, l'étravirine et la nafcilline, doit être évitée. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'Alunbrig pourra être augmentée par paliers de 30 mg après 7 jours de traitement à la dose d'Alunbrig actuelle, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de deux fois la dose d'Alunbrig tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A. Après l'arrêt de l'inducteur modéré du CYP3A, Alunbrig devra être administré à la dose tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A.

#### Agents dont les concentrations plasmatiques sont susceptibles d'être modifiées par le brigatinib

##### Substrats du CYP3A

Des études *in vitro* réalisées sur des hépatocytes ont montré que le brigatinib est un inducteur du CYP3A4. Chez les patients atteints d'un cancer, la co-administration de plusieurs doses de 180 mg d'Alunbrig par jour avec une dose unique de 3 mg par voie orale de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, a entraîné une diminution de 16 % de la  $C_{max}$ , de 26 % de l' $ASC_{0-INF}$  et de 30 % de l' $ASC_{0-dernier}$ , par rapport à l'administration par voie orale d'une dose de 3 mg de midazolam seule. Le brigatinib diminue les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Par conséquent, la co-administration d'Alunbrig et de

substrats du CYP3A ayant un indice thérapeutique étroit (par ex. alfentanil, fentanyl, quinidine, ciclosporine, sirolimus, tacrolimus) doit être évitée au risque que leur efficacité soit diminuée.

Alunbrig est également susceptible d'induire d'autres enzymes et transporteurs (par ex. CYP2C, P-gp) via les mêmes mécanismes responsables de l'induction du CYP3A (par ex. activation du récepteur Pregnane X Receptor).

#### Substrats transporteurs

La co-administration de brigatinib et de substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine), de la BCRP (par ex. méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), du transporteur de cations organiques 1 (OCT1), des protéines d'extrusion de multimédicaments et toxines 1 (MATE1) et de 2K (MATE2K) est susceptible d'augmenter leurs concentrations plasmatiques. Les patients doivent être surveillés rigoureusement lorsqu'Alunbrig est co-administré avec des substrats de ces transporteurs ayant un indice thérapeutique étroit (par ex. digoxine, dabigatran, méthotrexate).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer, traitées par Alunbrig ne doivent pas débuter une grossesse et les hommes traités par Alunbrig, ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent avoir recours à une méthode efficace de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement par Alunbrig et la poursuivre pendant au moins 4 mois après la dernière dose. Les hommes dont les partenaires féminines sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par Alunbrig et la poursuivre pendant au moins 3 mois après la dernière dose d'Alunbrig.

#### Grossesse

Alunbrig peut entraîner des malformations fœtales s'il est administré à une femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation d'Alunbrig chez la femme enceinte. Alunbrig ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la mère ne justifie le traitement. Si la patiente est enceinte ou débute une grossesse pendant l'utilisation d'Alunbrig, elle devra être informée des risques potentiels pour le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si Alunbrig est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles ne permettent pas d'exclure une excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Alunbrig.

#### Fertilité

Aucune donnée sur l'effet d'Alunbrig sur la fertilité humaine n'est disponible. D'après des études de toxicité à doses répétées menées sur des animaux mâles, Alunbrig peut provoquer une baisse de la fertilité chez les mâles (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces données en matière de fertilité humaine n'est pas connue.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Alunbrig a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, puisque les patients sont susceptibles de présenter des troubles visuels, des sensations vertigineuses ou une fatigue lors de la prise d'Alunbrig.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 25\%$ ) rapportés chez les patients traités par Alunbrig à la dose recommandée étaient : augmentation de l'ASAT, augmentation du taux de CPK, hyperglycémie, augmentation du taux de lipase, hyperinsulinémie, diarrhée, augmentation de l'ALAT, augmentation du taux d'amylase, anémie, nausée, fatigue, hypophosphatémie, diminution des lymphocytes, toux, augmentation du taux de phosphatase alcaline, éruption cutanée, augmentation du temps de céphaline activé (TCA), myalgie, céphalée, hypertension, diminution des globules blancs, dyspnée et vomissements.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) rapportés chez les patients traités par Alunbrig à la dose recommandée, outre les événements associés à la progression de la tumeur, étaient : pneumonie, pneumopathie inflammatoire, dyspnée et fièvre.

### Liste des effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Alunbrig au schéma posologique recommandé dans trois essais cliniques : un essai de phase III (ALTA 1L) mené chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+(N = 136), un essai de phase II (ALTA) mené chez des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif traités par Alunbrig et ayant précédemment progressé sous crizotinib (N = 110) et un essai d'escalade de dose de phase I/II mené chez des patients atteints de tumeurs malignes avancées (N = 28). Dans ces études, la durée médiane d'exposition chez les patients recevant Alunbrig au schéma posologique recommandé était de 21,8 mois.

Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organe, terme préférentiel et fréquence. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence.

**Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez des patients traités par Alunbrig (selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03) au schéma posologique de 180 mg (N = 274)**

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>†</sup> tous grades	Effets indésirables de Grade 3-4
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie <sup>a,b</sup> Infection des voies respiratoires supérieures	
	Fréquent		Pneumonie <sup>a</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie Diminution des lymphocytes Augmentation du TCA Diminution des globules blancs Diminution des neutrophiles	Diminution des lymphocytes
	Fréquent	Diminution du taux de plaquettes	Augmentation du TCA Anémie
	Peu fréquent		Diminution du nombre de neutrophiles

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Effets indésirables<sup>†</sup> tous grades</b>	<b>Effets indésirables de Grade 3-4</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperglycémie Hyperinsulinémie <sup>c</sup> Hypophosphatémie Hypomagnésémie Hypercalcémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit	
	Fréquent		Hypophosphatémie Hyperglycémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie	
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée <sup>d</sup> Neuropathie périphérique <sup>e</sup> Sensations vertigineuses	
	Fréquent	Atteinte de la mémoire Dysgueusie	Céphalée <sup>d</sup> Neuropathie périphérique <sup>e</sup>
	Peu fréquent		Sensations vertigineuses
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles visuels <sup>f</sup>	
	Fréquent		Troubles visuels <sup>f</sup>
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie <sup>g</sup> Allongement de l'intervalle QT à l'ECG Tachycardie <sup>h</sup> Palpitations	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG
	Peu fréquent		Bradycardie <sup>g</sup>
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension <sup>i</sup>	Hypertension <sup>i</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux Dyspnée <sup>j</sup>	
	Fréquent	Pneumopathie inflammatoire <sup>k</sup>	Pneumopathie inflammatoire <sup>k</sup> Dyspnée <sup>j</sup>

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Effets indésirables<sup>†</sup> tous grades</b>	<b>Effets indésirables de Grade 3-4</b>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Augmentation du taux de lipase Diarrhée Augmentation du taux d'amylase Nausée Vomissements Douleurs abdominales <sup>l</sup> Constipation Stomatite <sup>m</sup>	Augmentation du taux de lipase
	Fréquent	Sécheresse buccale Dyspepsie Flatulences	Augmentation du taux d'amylase Nausée Douleurs abdominales <sup>l</sup> Diarrhée
	Peu fréquent	Pancréatite	Vomissements Stomatite <sup>m</sup> Dyspepsie Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation de l'ASAT Augmentation de l'ALAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline	
	Fréquent	Augmentation du taux de la lactate déshydrogénase sanguine Hyperbilirubinémie	Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline
	Peu fréquent		Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée <sup>n</sup> Prurit <sup>o</sup>	
	Fréquent	Sécheresse cutanée Réaction de photosensibilité <sup>p</sup>	Eruption cutanée <sup>n</sup> Réaction de photosensibilité <sup>p</sup>
	Peu fréquent		Sécheresse cutanée Prurit <sup>o</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Augmentation du taux de la CPK sanguine Myalgie <sup>q</sup> Arthralgie	Augmentation du taux de la CPK sanguine
	Fréquent	Douleurs thoraciques musculo-squelettiques Douleurs aux extrémités Rigidité musculo-squelettique	
	Peu fréquent		Douleurs aux extrémités Douleurs thoraciques musculo-squelettiques Myalgie <sup>q</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine	

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>†</sup> tous grades	Effets indésirables de Grade 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue <sup>r</sup> Œdème <sup>s</sup> Fièvre	
	Fréquent	Douleurs thoraciques non cardiaques Gêne thoracique Douleurs	Fatigue <sup>r</sup>
	Peu fréquent		Fièvre Œdème <sup>s</sup> Douleurs thoraciques non cardiaques
Investigations	Fréquent	Augmentation du cholestérol sanguin <sup>t</sup> Perte de poids	
	Peu fréquent		Perte de poids

<sup>†</sup> Les fréquences des effets indésirables associés à des modifications des paramètres biochimiques et hématologiques ont été déterminées d'après la fréquence des anomalies biologiques par rapport à l'inclusion.

<sup>a</sup> Includ : pneumonie atypique, pneumonie, pneumonie d'inhalation, pneumonie à cryptocoque, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire

<sup>b</sup> Includ les événements de grade 5

<sup>c</sup> Grade non applicable

<sup>d</sup> Includ : céphalée, céphalée d'origine sinusale, gêne au niveau de la tête, migraine, céphalée de tension

<sup>e</sup> Includ : paresthésies, neuropathie sensorielle périphérique, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, neuropathie motrice périphérique, polyneuropathie, sensation de brûlure, névralgie post-herpétique

<sup>f</sup> Includ : perception visuelle de la profondeur altérée, cataracte, daltonisme acquis, diplopie, glaucome, augmentation de la pression intra-oculaire, œdème maculaire, photophobie, photopsie, œdème rétinien, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, défaut du champ visuel, décollement du vitré, corps flottants vitréens, amaurose fugace

<sup>g</sup> Includ : bradycardie, bradycardie sinusale

<sup>h</sup> Includ : tachycardie sinusale, tachycardie, tachycardie auriculaire, augmentation de la fréquence cardiaque

<sup>i</sup> Includ : augmentation de la pression artérielle, hypertension diastolique, hypertension, hypertension systolique

<sup>j</sup> Includ : dyspnée, dyspnée d'effort

<sup>k</sup> Includ : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire

<sup>l</sup> Includ : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, inconfort épigastrique

<sup>m</sup> Includ : stomatite aphteuse, stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, vésicules buccales

<sup>n</sup> Includ : dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée exfoliative, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papulaire, éruption cutanée papulaire, éruption cutanée pruritique, éruption cutanée pustulaire, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact, érythème généralisé, éruption cutanée folliculaire, urticaire, éruption médicamenteuse, éruption cutanée toxique

<sup>o</sup> Includ : prurit, prurit allergique, prurit généralisé, prurit génital, prurit vulvo-vaginal

<sup>p</sup> Includ : réaction de photosensibilité, lucite polymorphe, dermatite solaire

<sup>q</sup> Includ : douleurs musculo-squelettiques, myalgie, spasmes musculaires, rigidité musculaire, contractions musculaires, gêne musculo-squelettique

<sup>r</sup> Includ : asthénie, fatigue

<sup>s</sup> Includ : œdème de la paupière, œdème de la face, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire, gonflement du visage, œdème généralisé, gonflement périphérique, angio-œdème, gonflement des lèvres, gonflement périorbitaire, gonflement de la peau, gonflement des paupières

<sup>t</sup> Includ : augmentation du cholestérol sanguin, hypercholestérolémie

## Description de certains effets indésirables

### Effets indésirables pulmonaires

Dans l'étude ALTA 1L, 2,9 % des patients ont présenté une PID/pneumopathie inflammatoire de tout grade au début du traitement (dans les 8 jours), notamment une PID/pneumopathie inflammatoire de grade 3-4 chez 2,2 % des patients. Il n'y a eu aucun cas fatal de PID/pneumopathie inflammatoire. De plus, 3,7 % des patients ont présenté une pneumopathie inflammatoire ultérieurement au cours du traitement.

Dans l'étude ALTA, 6,4 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de tous grades, notamment PID/pneumopathie inflammatoire, pneumonie et dyspnée, au début du traitement (dans les 9 jours, délai d'apparition médian : 2 jours) ; 2,7 % des patients ont développé des effets indésirables pulmonaires de grade 3-4 et un patient (0,5 %) a développé une pneumonie d'évolution fatale. Face à l'apparition d'effets indésirables pulmonaires de grade 1-2, le traitement par Alunbrig a été interrompu et repris ou la posologie d'Alunbrig a été diminuée. Des effets indésirables pulmonaires précoces sont également apparus dans une étude d'escalade de doses chez certains patients (N = 137) (étude 101), y compris trois cas fatals (hypoxie, syndrome de détresse respiratoire aiguë et pneumonie). Par ailleurs, 2,3 % des patients de l'étude ALTA ont présenté une pneumopathie inflammatoire ultérieurement au cours du traitement, dont 2 cas de pneumopathie inflammatoire de grade 3 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Patients âgés

Des effets indésirables pulmonaires précoces ont été rapportés chez 10,1 % des patients dont l'âge était  $\geq$  65 ans, contre 3,1 % des patients dont l'âge était  $<$  65 ans.

#### Hypertension

Une hypertension a été décrite chez 30 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig, dont 11 %, une hypertension de grade 3. La posologie a été réduite chez 1,5 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg, du fait de l'hypertension. Les pressions systolique et diastolique moyennes ont augmenté au fil du temps chez tous les patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Bradycardie

Une bradycardie a été décrite chez 8,4 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig.

Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été décrites chez 8,4 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Troubles visuels

Des troubles visuels ont été rapportés chez 14 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig, dont trois effets indésirables de grade 3 (1,1 %), incluant œdème maculaire et cataracte.

La posologie a été diminuée chez deux patients (0,7 %) recevant un schéma posologique de 180 mg, du fait de troubles visuels (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Neuropathie périphérique

Vingt pour cent des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig ont présenté une neuropathie périphérique. Les effets indésirables de type neuropathie se sont résolus chez 33 % des patients. La durée médiane de la neuropathie périphérique était de 6,6 mois, avec un maximum de 28,9 mois.

#### Augmentation du taux de la créatine phosphokinase (CPK)

Dans les études ALTA 1L et ALTA, des augmentations du taux de la CPK ont été décrites chez 64 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig. L'incidence des augmentations du taux de la CPK de grade 3-4 était de 18 %. Le délai d'apparition médian des augmentations du taux de la CPK était de 28 jours.

La posologie a été diminuée chez 10 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg du fait d'une augmentation du taux de la CPK (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Augmentations des enzymes pancréatiques

Des augmentations des taux de l'amylase et de la lipase ont été décrites chez respectivement 47 % et 54 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig. Pour les élévations de grades 3 et 4, les incidences pour l'amylase et la lipase étaient de 7,7 % et 15 %, respectivement. Le délai d'apparition médian des augmentations des taux de l'amylase et de la lipase était respectivement de 16 jours et 29 jours.

La posologie a été diminuée chez respectivement 4,7 % et 2,9 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig du fait d'une augmentation des taux de la lipase et de l'amylase (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Hépatotoxicité

Des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été décrites chez respectivement 49 % et 68 % des patients recevant un schéma posologique de 180 mg d'Alunbrig. Pour les élévations de grades 3 et 4, les incidences des augmentations de l'ALAT et l'ASAT étaient de 4,7 % et 3,6 %, respectivement.

La dose a été réduite en raison d'une augmentation du taux d'ALAT et d'ASAT chez respectivement 0,7 % et 1,1 % des patients qui recevaient le schéma posologique de 180 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Hyperglycémie

Une hyperglycémie a été décrite chez 61 % des patients. Une hyperglycémie de grade 3 a été décrite chez 6,6 % des patients.

Aucune modification posologique n'a été effectuée en raison d'une hyperglycémie.

#### Photosensibilité et dermatose photo-allergique

Une analyse groupée de sept essais cliniques comprenant les données de 804 patients traités par Alunbrig à différents niveaux de dose, a montré que la photosensibilité et la dermatose photo-allergique avaient été rapportées chez 5,8 % des patients, dont des formes de grade 3-4 chez 0,7 % des patients. La dose a été réduite chez 0,4 % des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec Alunbrig. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de déceler tout effet indésirable (voir rubrique 4.8) et une prise en charge appropriée doit être mise en place.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01ED04

#### Mécanisme d'action

Le brigatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant ALK, ROS1 (c-ros oncogene 1) et IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor). Le brigatinib a inhibé l'autophosphorylation d'ALK et la phosphorylation médiée par ALK de la protéine de signalisation située en aval STAT3 dans les études *in vitro* et *in vivo*.

Le brigatinib a inhibé la prolifération *in vitro* des lignées cellulaires exprimant les protéines de fusion EML4-ALK et NPM-ALK et a démontré une inhibition dose-dépendante de la croissance de xénotransplante de CBNPC EML4-ALK-positif chez la souris. Le brigatinib a inhibé la viabilité *in vitro* et *in vivo* des cellules exprimant les formes mutantes d'EML4-ALK associées à une résistance aux inhibiteurs d'ALK, y compris G1202R et L1196M.

#### Électrophysiologie cardiaque

Dans l'étude 101, le potentiel de prolongation de l'intervalle QT d'Alunbrig a été évalué chez 123 patients présentant des affections malignes avancées après une dose de 30 mg à 240 mg de brigatinib par jour. La modification moyenne maximale de l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia) depuis l'inclusion était inférieure à 10 msec. Une analyse de l'exposition et de l'intervalle QT a montré que la prolongation de l'intervalle QTc n'était pas dépendante de la concentration.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### ALTA 1L

La sécurité et l'efficacité d'Alunbrig ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé (selon un rapport 1:1) en ouvert (ALTA 1L) chez 275 patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé n'ayant pas reçu de traitement antérieur ciblant ALK. Les critères d'éligibilité ont permis l'inclusion de patients présentant un réarrangement d'ALK documenté sur la base d'un test standard local et d'un score de performance ECOG de 0-2. Les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à 1 traitement de chimiothérapie antérieur dans le contexte d'une maladie localement avancée ou métastatique. Les patients stables sur le plan neurologique et présentant des métastases traitées ou non traitées du système nerveux central (SNC), y compris des métastases leptoméningées, étaient éligibles. Les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle diffuse, de pneumopathie inflammatoire médicamenteuse ou de pneumopathie radique ont été exclus.

Les patients étaient randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par Alunbrig à une dose de 180 mg une fois par jour avec une période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour (N = 137) ou par crizotinib à 250 mg par voie orale deux fois par jour (N = 138). La randomisation a été stratifiée en fonction des métastases cérébrales (présence, absence) et de l'administration antérieure d'une chimiothérapie dans un contexte de maladie localement avancée ou métastatique (oui, non).

Les patients sous crizotinib qui présentaient une progression de la maladie se sont vu proposer de changer de groupe pour recevoir un traitement par Alunbrig. Sur les 121 patients qui étaient randomisés dans le bras crizotinib et qui avaient arrêté le traitement à l'étude au moment de l'analyse finale, 99 (82 %) ont ensuite reçu des inhibiteurs de tyrosine kinase ALK (TKI). Quarante-vingts patients (66 %) qui étaient randomisés dans le bras crizotinib ont ensuite reçu un traitement par Alunbrig, dont 65 (54 %) patients qui avaient changé de groupe pendant l'étude.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (Blinded Independent Review Committee, BIRC). Les autres critères d'évaluation évalués par le BIRC incluaient notamment : le taux de réponse objective (TRO) confirmée, la durée de la réponse (DR), le délai avant la réponse, le taux de contrôle de la maladie (TCM), le TRO intracrânienne, la SSP intracrânienne et la DR intracrânienne. Les résultats évalués par l'investigateur comprenaient la SSP et la survie globale.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'essai ALTA 1L étaient : âge médian de 59 ans (intervalle : 27 à 89 ; 32 % de patients âgés d'au moins 65 ans), 59 % d'origine caucasienne et 39 % d'origine asiatique, 55 % de femmes, 39 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 et 56 % un score de performance ECOG de 1, 58 % des patients n'avaient jamais fumé, 93 % des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV, 96 % de patients avaient un adénocarcinome, 30 % avaient des métastases du SNC à l'inclusion, 14 % avaient reçu une radiothérapie cérébrale antérieure et 27 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Les sites de métastases extra-thoraciques comprenaient le cerveau (30 % des patients), les os (31 % des patients) et le foie (20 % des patients). L'intensité de la dose relative médiane était de 97 % pour Alunbrig et de 99 % pour le crizotinib.

Lors de la première, analyse réalisée après une durée médiane de suivi de 11 mois dans le bras Alunbrig, l'étude ALTA 1L a atteint son critère d'évaluation principal démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le BIRC.

Une analyse intermédiaire définie par le protocole a été réalisée jusqu'au 28 juin 2019, après une durée médiane de suivi de 24,9 mois dans le bras Alunbrig. La SSP médiane évaluée par le BIRC dans la population ITT était de 24 mois dans le bras Alunbrig et de 11 mois dans le bras crizotinib (HR = 0,49 [IC à 95 % (0,35 ; 0,68)],  $p < 0,0001$ ).

Les résultats de l'analyse finale définie par le protocole, avec le contact avec le dernier patient remontant au 29 janvier 2021, à raison d'une durée de suivi médiane de 40,4 mois dans le bras Alunbrig, sont présentés ci-dessous.

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude ALTA 1L (population ITT)**

Paramètres d'efficacité	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Durée médiane du suivi (mois) <sup>a</sup>	40,4 (intervalle : 0,0–52,4)	15,2 (intervalle : 0,1–51,7)
<b>Principaux paramètres d'efficacité</b>		
<b>SSP (BIRC)</b>		
Nombre de patients ayant présenté des événements, n (%)	73 (53,3 %)	93 (67,4 %)
Progression de la maladie, n (%)	66 (48,2 %) <sup>b</sup>	88 (63,8 %) <sup>c</sup>
Décès, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Médiane (en mois) (IC à 95 %)	24,0 (18,5 ; 43,2)	11,1 (9,1 ; 13,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,48 (0,35 ; 0,66)	
Valeur de p selon test log rank <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Paramètres d'efficacité secondaires</b>		
<b>Taux de réponse objective confirmée (BIRC)</b>		
Répondeurs, n (%) (IC à 95 %)	102 (74,5 %) (66,3 ; 81,5)	86 (62,3 %) (53,7 ; 70,4)
Valeur de p <sup>d,e</sup>	0,0330	
Réponse complète, %	24,1 %	13,0 %
Réponse partielle, %	50,4 %	49,3 %
<b>Durée de réponse confirmée (BIRC)</b>		
Médiane (en mois) (IC à 95 %)	33,2 (22,1 ; NE)	13,8 (10,4 ; 22,1)
<b>Survie globale<sup>f</sup></b>		
Nombre d'événements, n (%)	41 (29,9 %)	51 (37,0 %)
Médiane (en mois) (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,81 (0,53 ; 1,22)	
Valeur de p selon test log rank <sup>d</sup>	0,3311	
Survie globale à 36 mois	70,7 %	67,5 %

BIRC = Blinded Independent Review Committee (comité de revue indépendant en aveugle) ; NE = non estimable ;

IC = intervalle de confiance

Les résultats figurant dans ce tableau se basent sur l'analyse d'efficacité finale avec contact avec le dernier patient remontant au 29 janvier 2021.

<sup>a</sup> Durée du suivi pour toute l'étude

<sup>b</sup> Inclut 3 patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale palliative

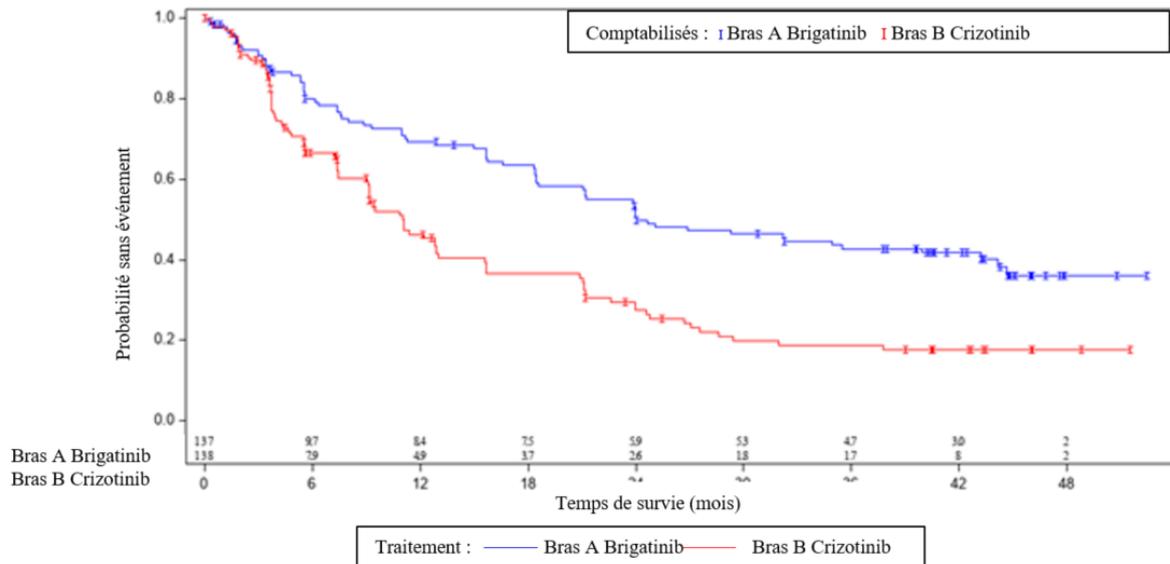
<sup>c</sup> Inclut 9 patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale palliative

<sup>d</sup> Stratifié en fonction de la présence de métastases isolées du SNC à l'inclusion et l'administration antérieure d'une chimiothérapie dans le cadre d'une maladie localement avancée ou métastatique pour le test du log-rank et le test de Cochran-Mantel-Haenszel, respectivement

<sup>e</sup> D'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel

<sup>f</sup> Les patients sous crizotinib qui présentaient une progression de la maladie se sont vu proposer de changer de groupe pour recevoir un traitement par Alunbrig.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée le BIRC dans l'étude ALTA 1L**



Les résultats de cette figure sont basés sur l'analyse d'efficacité finale avec la date du dernier contact du dernier patient du 29 janvier 2021

L'évaluation par le BIRC de l'efficacité intracrânienne selon les critères RECIST v1.1 chez les patients présentant des métastases cérébrales de tout type et les patients présentant des métastases cérébrales mesurables (diamètre le plus long  $\geq 10$  mm) à l'inclusion est résumée dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Efficacité intracrânienne évaluée par le BIRC chez des patients de l'étude ALTA 1L**

Paramètres d'efficacité	Patients présentant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Taux de réponse objective intracrânienne confirmée</b>		
Répondeurs, n (%) (IC à 95 %)	14 (77,8 %) (52,4 ; 93,6)	6 (26,1 %) (10,2 ; 48,4)
Valeur de p <sup>a,b</sup>	0,0014	
Réponse complète, %	27,8 %	0,0 %
Réponse partielle, %	50,0 %	26,1 %
<b>Durée de la réponse intracrânienne confirmée<sup>c</sup></b>		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	27,9 (5,7 ; NE)	9,2 (3,9 ; NE)
	Patients présentant des métastases cérébrales de tout type à l'inclusion	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Taux de réponse objective intracrânienne confirmée</b>		
Répondeurs, n (%) (IC à 95 %)	31 (66,0 %) (50,7 ; 79,1)	7 (14,3 %) (5,9 ; 27,2)
Valeur de p <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Réponse complète, %	44,7 %	2,0 %
Réponse partielle, %	21,3 %	12,2 %
<b>Durée de la réponse intracrânienne confirmée<sup>c</sup></b>		
Médiane (en mois) (IC à 95 %)	27,1 (16,9 ; 42,8)	9,2 (3,9 ; NE)
<b>SSP intracrânienne<sup>d</sup></b>		
Nombre de patients ayant présenté des événements, n (%)	27 (57,4 %)	35 (71,4 %)
Progression de la maladie, n (%)	27 (57,4 %) <sup>e</sup>	32 (65,3 %) <sup>f</sup>
Décès, n (%)	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)
Médiane (en mois) (IC à 95 %)	24,0 (12,9 ; 30,8)	5,5 (3,7 ; 7,5)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,29 (0,17 ; 0,51)	
Valeur de p selon test log rank <sup>a</sup>	< 0,0001	

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable

Les résultats de cette figure se basent sur l'analyse finale de l'efficacité avec contact avec le dernier patient remontant au 29 janvier 2021.

<sup>a</sup> Stratifié en fonction de l'administration antérieure d'une chimiothérapie dans le cadre d'une maladie localement avancée ou métastatique pour le test du log-rank et le test de Cochran-Mantel-Haenszel, respectivement.

<sup>b</sup> D'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> Mesurée à partir de la date de la première réponse intracrânienne confirmée jusqu'à la date de progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions intracrâniennes, augmentation  $\geq 20\%$  du diamètre de la lésion intracrânienne cible par rapport au nadir ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou décès ou censure.

<sup>d</sup> Mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions intracrâniennes, augmentation  $\geq 20\%$  du diamètre de la lésion intracrânienne cible par rapport au nadir ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou décès ou censure

<sup>e</sup> Inclut 1 patient ayant reçu une radiothérapie cérébrale palliative

<sup>f</sup> Inclut 3 patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale palliative.

## ALTA

L'efficacité et la sécurité cliniques d'Alunbrig ont été évaluées dans un essai multicentrique randomisé (selon un rapport de 1:1) en ouvert (ALTA) chez 222 patients adultes atteints d'un CBNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé sous crizotinib. Les critères d'éligibilité ont permis l'inclusion de patients présentant un réarrangement d'ALK documenté sur la base d'un test validé, un score de performance ECOG de 0-2 et des traitements par chimiothérapie antérieurs. Par ailleurs, les patients présentant des métastases du système nerveux central (SNC) étaient inclus, à condition qu'elles soient stables sur le plan neurologique et ne

nécessitent pas une augmentation de la dose de corticoïdes. Les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle diffuse ou de pneumopathie inflammatoire médicamenteuse ont été exclus.

Les patients étaient randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par Alunbrig à une dose de 90 mg une fois par jour (schéma posologique à 90 mg, N = 112) ou à une dose de 180 mg une fois par jour avec une période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour (schéma posologique à 180 mg, N = 110). La durée médiane du suivi était de 22,9 mois. La randomisation a été stratifiée en fonction des métastases cérébrales (présence, absence) et de la meilleure réponse antérieure au traitement par crizotinib (réponse complète ou partielle, toute autre réponse/inconnue).

Le principal critère d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO) selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors v1.1) évalué par l'investigateur. Les autres critères d'évaluation incluaient notamment : TRO évalué par un comité de revue indépendant (IRC, Independent Review Committee), le délai avant la réponse, la survie sans progression (SSP), la durée de la réponse (DR), la survie globale, le TRO intracrânienne et la DR intracrânienne, d'après l'évaluation d'un IRC.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALTA étaient : âge médian de 54 ans (intervalle : 18 à 82 ans ; 23 % de patients âgés d'au moins 65 ans), 67 % d'origine caucasienne et 31 % d'origine asiatique, 57 % de femmes, 36 % de patients avaient un score de performance ECOG de 0, 57 % un score de performance ECOG de 1 et 7 % un score de performance ECOG de 2, 60 % de patients n'avaient jamais fumé, 35 % des patients étaient d'anciens fumeurs et 5 % étaient fumeurs, 98 % des patients étaient au stade IV, 97 % de patients avaient un adénocarcinome et 74 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Les sites les plus fréquents de métastases extra thoraciques étaient le cerveau (69 %, dont 62 % ayant reçu une radiothérapie cérébrale antérieure), les os (39 %) et le foie (26 %).

Les résultats d'efficacité de l'analyse de l'étude ALTA sont récapitulés dans le tableau 6 et les courbes de Kaplan-Meier (KM) relatives aux évaluations de SSP effectuées par l'investigateur sont présentées dans la figure 2.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité dans l'étude ALTA (population ITT)**

Paramètre d'efficacité	Évaluation de l'investigateur		Évaluation de l'IRC	
	Schéma posologique à 90 mg* N = 112	Schéma posologique à 180 mg† N = 110	Schéma posologique à 90 mg* N = 112	Schéma posologique à 180 mg† N = 110
<b>Taux de réponse objective</b>				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IC‡	(35 ; 57)	(45 ; 67)	(41 ; 61)	(47 ; 66)
<b>Délai de réponse</b>				
Médiane (mois)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Durée de la réponse</b>				
Médiane (mois)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC à 95 %	(9,2 ; 17,7)	(10,2 ; 19,3)	(7,4 ; 24,9)	(12,8 ; 21,8)
<b>Survie sans progression</b>				
Médiane (mois)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC à 95 %	(7,4 ; 11,1)	(11,1 ; 21)	(7,4 ; 12,8)	(11,6 ; 21,4)
<b>Survie globale</b>				
Médiane (mois)	29,5	34,1	NA	NA
IC à 95 %	(18,2 ; NE)	(27,7 ; NE)	NA	NA
Probabilité de survie à 12 mois (%)	70,3 %	80,1 %	NA	NA

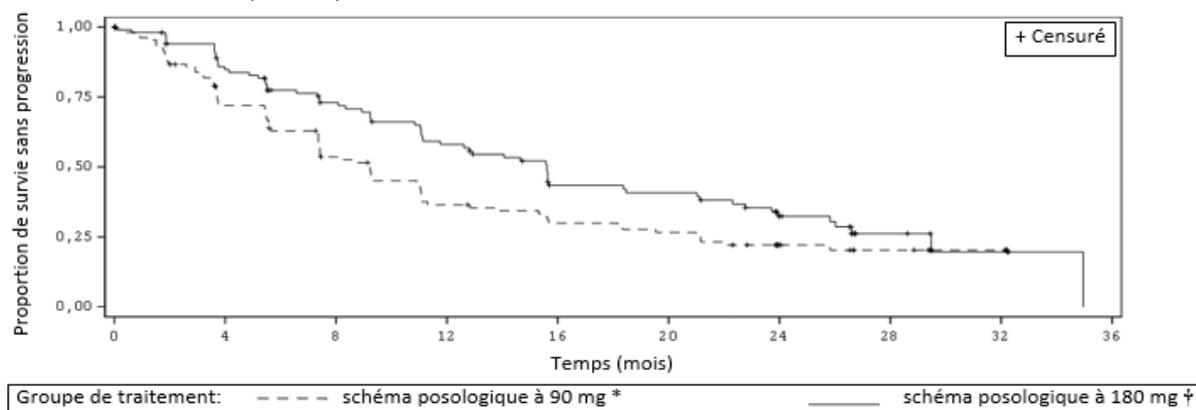
IC = intervalle de confiance, NE = non estimable, NA = non applicable

\*schéma posologique à 90 mg une fois par jour

†schéma posologique à 180 mg une fois par jour avec période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour

‡L'intervalle de confiance est de 97,5 % pour le TRO évaluée par l'investigateur et de 95 % pour le TRO évaluée par l'IRC

**Figure 2 : Survie sans progression systémique évaluée par l'investigateur : Population ITT par bras de traitement (ALTA)**



Abréviations : ITT = intention de traiter

Remarque : La survie sans progression était définie comme le temps écoulé entre l'initiation du traitement et la date à laquelle une progression de la maladie ou un décès a été mis(e) en évidence pour la première fois, selon l'événement survenant en premier.

\*schéma posologique à 90 mg une fois par jour

†schéma posologique à 180 mg une fois par jour avec période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour

Les évaluations par l'IRC du TRO intracrânienne et de la durée de la réponse intracrânienne chez les patients de l'étude ALTA présentant des métastases cérébrales mesurables (diamètre en longueur  $\geq 10$  mm) à l'inclusion sont résumées dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Efficacité intracrânienne chez les patients présentant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion dans l'étude ALTA**

Paramètre d'efficacité évalué par l'IRC	Patients présentant des métastases cérébrales mesurables à l'inclusion	
	Schéma posologique à 90 mg* (N = 26)	Schéma posologique à 180 mg† (N = 18)
<b>Taux de réponse objective intracrânienne</b>		
(%)	50 %	67 %
IC à 95 %	(30 ; 70)	(41 ; 87)
<b>Taux de contrôle de la maladie intracrânienne</b>		
(%)	85 %	83 %
IC à 95 %	(65 ; 96)	(59 ; 96)
<b>Durée de la réponse intracrânienne‡,</b>		
Médiane (mois)	9,4	16,6
IC à 95 %	(3,7 ; 24,9)	(3,7 ; NE)

%IC = intervalle de confiance, NE = non estimable

\*Schéma posologique à 90 mg une fois par jour

†Schéma posologique à 180 mg une fois par jour avec période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour

‡Les événements incluent la progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions, augmentation du diamètre de la lésion cible intracrânienne  $\geq 20$  % depuis le nadir, ou progression sans équivoque des lésions non ciblées intracrâniennes) ou décès.

Chez les patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, le taux de contrôle de la maladie intracrânienne était de 77,8 % (IC à 95 % : 67,2 ; 86,3) dans le groupe de traitement ayant reçu le schéma posologique à 90 mg (N = 81) et de 85,1 % (IC à 95 % : 75 ; 92,3) dans le groupe de traitement ayant reçu le schéma posologique à 180 mg (N = 74).

### Étude 101

Dans une étude distincte de recherche de dose, 25 patients présentant un CBNPC ALK-positif ayant progressé sous crizotinib ont reçu un traitement par Alunbrig à une dose de 180 mg une fois par jour avec période initiale de 7 jours à 90 mg une fois par jour. Parmi ces patients, 19 ont eu une réponse objective confirmée par l'évaluation de l'investigateur (76 % ; IC à 95 % : 55 ; 91) et la durée de réponse médiane estimée selon Kaplan-Meier parmi les 19 patients répondeurs était de 26,1 mois (IC à 95 % : 7,9 ; 26,1). La SSP médiane estimée selon Kaplan-Meier était de 16,3 mois (IC à 95 % : 9,2 ; NE) et la probabilité de survie globale à 12 mois était de 84,0 % (IC à 95 % : 62,8 ; 93,7).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Alunbrig dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un carcinome pulmonaire (carcinome à petites cellules et non à petites cellules) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Dans l'étude 101, après l'administration d'une dose orale unique de brigatinib (30-240 mg) chez des patients, le délai médian d'obtention de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) a été de 1-4 heures après l'administration. Après une dose unique et à l'état d'équilibre, l'exposition systémique était proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 60-240 mg une fois par jour. Une accumulation modérée a été observée lors de l'administration répétée (moyenne géométrique du rapport d'accumulation : 1,9 à 2,4). La moyenne géométrique de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre du brigatinib à des doses de 90 mg et de 180 mg une fois par jour a été respectivement de 552 et 1 452 ng/mL, et l' $ASC_{0-\tau}$

correspondante a été respectivement de 8 165 et 20 276 h·ng/mL. Le brigatinib est un substrat des protéines de transport P-gp et BCRP.

Chez les sujets sains, par rapport à un jeûne d'une nuit, un repas riche en lipides a diminué de 13 % la  $C_{max}$  du brigatinib sans effet sur l'ASC. Le brigatinib peut être administré pendant ou en dehors des repas.

### Distribution

Le brigatinib se liait modérément (91 %) aux protéines plasmatiques humaines et la liaison n'était pas dépendante de la concentration. Le rapport de concentration sang/plasma est de 0,69. Chez les patients ayant reçu un traitement par brigatinib à 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique du volume apparent de distribution ( $V_z/F$ ) du brigatinib à l'état d'équilibre était de 307 L, indiquant une distribution modérée dans les tissus.

### Biotransformation

Les études *in vitro* ont démontré que le brigatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4, et beaucoup moins par le CYP3A5.

Après l'administration orale d'une dose unique de 180 mg de [ $^{14}C$ ]brigatinib chez des sujets sains, les deux voies majeures d'élimination métabolique étaient la N-déméthylation et la conjugaison à la cystéine. Dans les urines et fécès combinées, respectivement 48 %, 27 % et 9,1 % de la dose radioactive étaient excrétés sous forme de brigatinib inchangée, de N-desméthyl brigatinib (AP26123) et de conjugué de brigatinib à la cystéine. La forme inchangée de brigatinib était le principal composant radioactif circulant (92 %), avec l'AP26123 (3,5 %), le principal métabolite également observé *in vitro*. Chez les patients, à l'état d'équilibre, l'ASC plasmatique de l'AP26123 était < 10 % de l'exposition au brigatinib. Dans les essais cellulaires et de kinase *in vitro*, le métabolite AP26123 a inhibé ALK environ 3 fois moins que le brigatinib.

### Élimination

Chez les patients ayant reçu un traitement par brigatinib de 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) du brigatinib à l'état d'équilibre était de 8,9 L/h et la demi-vie d'élimination plasmatique médiane était de 24 h.

Les fécès constituent la principale voie d'excrétion du brigatinib. Chez 6 sujets sains de sexe masculin ayant reçu une dose orale unique de 180 mg de [ $^{14}C$ ]brigatinib, 65 % de la dose administrée ont été éliminés dans les fécès et 25 % de la dose administrée ont été éliminés dans les urines. La forme inchangée du brigatinib représentait respectivement 41 % et 86 % de la radioactivité totale dans les fécès et les urines, le reste étant des métabolites.

### Populations spécifiques

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du brigatinib a été caractérisée chez des sujets sains présentant une fonction hépatique normale (N = 9), et des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A, N = 6), des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B, N = 6) ou des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C, N = 6). La pharmacocinétique du brigatinib était similaire chez les sujets sains présentant une fonction hépatique normale et les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). L'ASC<sub>0-INF</sub> du brigatinib non lié était 37 % supérieure chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) en comparaison aux sujets sains présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du brigatinib est similaire chez les patients présentant une fonction rénale normale et les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée ( $DFGe \geq 30$  mL/min) d'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population. Dans une étude de pharmacocinétique, l'ASC<sub>0-INF</sub> du brigatinib non lié était 94 % supérieure chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ( $DFGe < 30$  mL/min, N = 6) en comparaison aux patients présentant une fonction rénale normale ( $DFGe \geq 90$  mL/min, N = 8) (voir rubrique 4.2).

### Origine ethnique et sexe

Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que l'origine ethnique et le sexe n'avaient aucune incidence sur la pharmacocinétique du brigatinib.

### Âge, poids corporel et concentrations d'albumine

Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que le poids corporel, l'âge et les concentrations d'albumine n'avaient aucune répercussion cliniquement significative sur la pharmacocinétique du brigatinib.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études de pharmacologie de sécurité évaluant le brigatinib ont identifié un potentiel d'effets pulmonaires (modification de la fréquence respiratoire ; à 1-2 fois la C<sub>max</sub> humaine), d'effets cardiovasculaires (modification de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ; à 0,5 fois la C<sub>max</sub> humaine) et des effets rénaux (diminution de la fonction rénale ; à 1-2,5 fois la C<sub>max</sub> humaine) mais n'ont pas indiqué de potentiel d'allongement de l'intervalle QT ou d'effets neurofonctionnels.

Les effets indésirables observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique avec une possible pertinence pour l'utilisation clinique étaient les suivants : système gastro-intestinal, moelle osseuse, yeux, testicules, foie, reins, os et cœur. Ces effets étaient généralement réversibles pendant la période de récupération sans traitement, cependant les effets oculaires et testiculaires ont été des exceptions en raison d'une absence de récupération.

Dans les études de toxicité à doses répétées, des modifications pulmonaires (macrophages alvéolaires spumeux) ont été observées chez les singes à  $\geq 0,2$  fois l'ASC humaine ; néanmoins, ces modifications étaient mineures et similaires à celles rapportées initialement chez des singes naïfs de traitement, et aucun signe clinique de détresse respiratoire n'a été constaté chez ces singes.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec le brigatinib.

Le brigatinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test d'Ames (mutation bactérienne inverse) ou les essais d'aberration chromosomique dans des cellules de mammifères mais a légèrement augmenté le nombre de micronoyaux dans un test de micronoyaux sur des cellules de moelle osseuse de rat. Le mécanisme d'induction de micronoyaux a été une ségrégation chromosomique anormale (aneugénicité) et non un effet clastogène sur les chromosomes. Cet effet a été observé à environ cinq fois l'exposition humaine à la dose de 180 mg une fois par jour.

Le brigatinib est susceptible d'avoir un effet négatif sur la fertilité masculine. Une toxicité testiculaire a été observée dans les études à doses répétées menées chez l'animal. Chez le rat, cette toxicité s'est manifestée par une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate, ainsi que par une dégénérescence tubulaire testiculaire ; ces effets n'ont pas été réversibles pendant la période de récupération. Chez le singe, on a observé une diminution de la taille des testicules et des signes d'hypospermatogénèse à l'examen microscopique ; ces effets ont été réversibles pendant la période de récupération. Dans l'ensemble, ces effets sur les organes reproducteurs chez le rat et le singe mâles sont apparus à des expositions  $\geq 0,2$  fois l'ASC observée chez les patients à la dose de

180 mg une fois par jour. Aucun effet indésirable apparent sur les organes reproducteurs de la femelle n'a été observé dans les études de toxicologie générale effectuées chez le rat et le singe.

Dans une étude de développement embryofœtal dans laquelle des rates gestantes ont reçu des doses quotidiennes de brigatinib pendant l'organogenèse, des anomalies squelettiques liées à la dose ont été observées à des doses aussi faibles qu'environ 0,7 fois l'exposition humaine selon l'ASC à la dose de 180 mg une fois par jour. Ces anomalies se sont manifestées par une létalité embryonnaire, une diminution de la croissance fœtale et des variations squelettiques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Carboxyméthylamidon sodique (type A)  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Talc  
Macrogol  
Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon avec sécurité enfant à visser en polypropylène en deux parties, dotés d'un opercule scellé par induction, contenant 60 ou 120 comprimés pelliculés avec une capsule en plastique PEHD contenant un dessiccant de type tamis moléculaire.

Plaquette thermoformable transparente en poly-chloro-tri-fluoro-éthylène (PCTFE) avec feuille d'aluminium thermoscellée, dans une boîte contenant 28, 56 ou 112 comprimés pelliculés.

#### Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon avec sécurité enfant à visser en polypropylène en deux parties, dotés d'un opercule scellé par induction, contenant 7 ou 30 comprimés pelliculés avec une capsule en plastique PEHD contenant un dessiccant de type tamis moléculaire.

Plaquette thermoformable transparente en poly-chloro-tri-fluoro-éthylène (PCTFE) avec feuille d'aluminium thermoscellée-, dans une boîte contenant 7 ou 28 comprimés pelliculés.

#### Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon avec sécurité enfant à visser en polypropylène en deux parties, dotés d'un opercule scellé par induction, contenant 30 comprimés pelliculés avec une capsule en plastique PEHD contenant un dessiccant de type tamis moléculaire.

Plaquette thermoformable transparente en poly-chloro-tri-fluoro-éthylène (PCTFE) avec feuille d'aluminium thermoscellée, dans une boîte contenant 28 comprimés pelliculés.

#### Kit d'initiation de traitement Alunbrig 90 mg et Alunbrig 180 comprimés pelliculés

Chaque kit comprend un emballage extérieur avec deux boîtes intérieures contenant:

- Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
1 plaquette thermoformable transparente en poly-chloro-tri-fluoro-éthylène (PCTFE) avec feuille d'aluminium thermoscellée, dans une boîte contenant 7 comprimés pelliculés.
- Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
3 plaquettes thermoformables transparentes en poly-chloro-tri-fluoro-éthylène (PCTFE) avec feuille d'aluminium thermoscellée, dans une boîte contenant 21 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les patients doivent veiller à conserver la capsule de dessiccant dans le flacon et à ne pas l'avaler.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1264/001	60 comprimés en flacon
EU/1/18/1264/002	120 comprimés en flacon
EU/1/18/1264/011	28 comprimés en boîte
EU/1/18/1264/003	56 comprimés en boîte
EU/1/18/1264/004	112 comprimés en boîte

### Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1264/005	7 comprimés en flacon
EU/1/18/1264/006	30 comprimés en flacon
EU/1/18/1264/007	7 comprimés en boîte
EU/1/18/1264/008	28 comprimés en boîte

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1264/009 30 comprimés en flacon

EU/1/18/1264/010 28 comprimés en boîte

Kit d'initiation de traitement Alunbrig

EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg comprimés en boîte

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 22 Novembre 2018

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda Austria GmbH  
St. Peter Strasse 25  
4020 Linz  
Autriche

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement d'Alunbrig dans chaque Etat Membre, le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (MAH) doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et

le format du programme d'éducation, et notamment les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le MAH doit s'assurer qu'au sein de chaque Etat Membre où Alunbrig est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/personnels soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser Alunbrig aient accès/reçoivent le matériel d'éducation suivant :

- **Une carte d'alerte patient**

**La carte d'alerte patient** doit contenir les éléments clefs suivants :

- Un message d'avertissement pour les professionnels de santé que le patient reçoit Alunbrig, disponible à tout moment, y compris dans une situation d'urgence
- Que le traitement par Alunbrig est susceptible d'augmenter le risque d'apparition d'évènements pulmonaires précoces (incluant pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire)
- Les signes ou symptômes d'un problème de tolérance et le moment où l'attention d'un professionnel de santé est requise
- Les coordonnées du médecin prescripteur d'Alunbrig

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
120 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Emballage extérieur :  
Ne pas avaler la capsule de dessiccant du flacon.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Emballage extérieur :  
Alunbrig 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Emballage extérieur :  
PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 30 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S (sous forme de logo Takeda)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
7 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Emballage extérieur :  
Ne pas avaler la capsule de dessiccant du flacon.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Emballage extérieur :  
Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Emballage extérieur :  
PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
7 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S (sous forme de logo Takeda)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **EMBALLAGE EXTERIEUR POUR LE KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT (INCLUANT BLUE-BOX)**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé 90 mg contient 90 mg de brigatinib.  
Chaque comprimé pelliculé 180 mg contient 180 mg de brigatinib.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
Kit d'initiation de traitement  
Chaque kit comprend 2 boîtes dans un emballage extérieur  
7 comprimés pelliculés d'Alunbrig 90 mg  
21 comprimés pelliculés d'Alunbrig 180 mg

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Prendre un seul comprimé par jour.

Alunbrig 90 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis Alunbrig 180 mg une fois par jour.

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg, 180 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE INTÉRIEURE POUR LE KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT – 7 COMPRIMÉS, 90 MG – 7 JOURS DE TRAITEMENT (SANS *BLUE-BOX*)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
Kit d'initiation de traitement  
Chaque kit comprend 7 comprimés pelliculés d'Alunbrig 90 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Prendre un seul comprimé par jour.

Jour 1 à 7

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 90 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE - KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT – 90 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S (sous forme de logo Takeda)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE INTÉRIEURE POUR LE KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT – 21 COMPRIMÉS,  
180 MG – 21 JOURS DE TRAITEMENT (SANS *BLUE-BOX*)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
Kit d'initiation de traitement  
Chaque kit comprend 21 comprimés pelliculés d'Alunbrig 180 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Prendre un seul comprimé par jour.

Jour 8 à 28

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE - KIT D'INITIATION DE TRAITEMENT – 180 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S (sous forme de logo Takeda)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR ET ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Emballage extérieur :  
Ne pas avaler la capsule de dessiccant du flacon.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1264/009      30 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Emballage extérieur :  
Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Emballage extérieur :  
PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de brigatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour davantage d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1264/010      28 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Alunbrig 180 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
brigatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S (sous forme de logo Takeda)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Alunbrig 30 mg comprimés pelliculés**  
**Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés**  
**Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés**  
brigatinib

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Alunbrig et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Alunbrig
3. Comment prendre Alunbrig
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Alunbrig
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Alunbrig et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'Alunbrig est le brigatinib, c'est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de kinase. Alunbrig est utilisé pour traiter les adultes atteints de formes avancées d'un **cancer du poumon** appelé cancer bronchique non à petites cellules. Il est administré aux patients dont le cancer du poumon présente une anomalie au niveau du gène appelé ALK (anaplastic lymphoma kinase).

#### Mécanisme d'action d'Alunbrig

Le gène anormal produit une protéine appelée kinase qui stimule la croissance des cellules cancéreuses. Alunbrig bloque l'action de cette protéine et ralentit ainsi la croissance et la prolifération du cancer.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Alunbrig

##### Ne prenez jamais Alunbrig

- si vous êtes **allergique au brigatinib** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Alunbrig ou pendant le traitement si vous souffrez de :

- **problèmes pulmonaires ou respiratoires**  
Les problèmes pulmonaires, dont certaines formes sévères, sont plus fréquents au cours des 7 premiers jours de traitement. Les symptômes peuvent être similaires aux symptômes du cancer du poumon. Signalez à votre médecin toute apparition ou aggravation de symptômes, notamment gêne respiratoire, essoufflement, douleurs dans la poitrine, toux et fièvre.
- **pression artérielle élevée**
- **rythme cardiaque lent (bradycardie)**
- **troubles visuels**  
Si des troubles de la vision tels qu'un flash lumineux, une vision trouble ou une sensibilité à la lumière apparaissent pendant le traitement, signalez-le à votre médecin.
- **problèmes musculaires**  
Veuillez signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicquée à votre médecin.
- **problèmes de pancréas**  
Signalez à votre médecin toute douleur abdominale haute, y compris une douleur abdominale s'aggravant pendant les repas et irradiant dans le dos, une perte de poids ou des nausées.
- **problèmes de foie**  
Signalez à votre médecin toute douleur survenant du côté droit du ventre, un jaunissement de votre peau ou du blanc des yeux, ou des urines foncées.
- **taux de sucres élevé dans le sang**
- **sensibilité au soleil**  
Limitez votre exposition au soleil pendant le traitement et pendant au moins 5 jours après votre dernière dose. Lorsque vous êtes au soleil, portez un chapeau, des vêtements protecteurs, une protection solaire anti-UVA/UVB à large spectre et un baume à lèvres avec un indice de protection (SPF) d'au moins 30. Cela vous aidera à vous protéger d'éventuels coups de soleil.

Si vous avez des problèmes de rein ou si vous êtes sous dialyse, veuillez le signaler à votre médecin. Les symptômes de troubles rénaux peuvent inclure des nausées, une modification du volume ou de la fréquence des mictions, des résultats anormaux d'analyses sanguines (voir rubrique 4).

Votre médecin pourrait avoir besoin d'adapter votre traitement, de suspendre ou d'arrêter définitivement le traitement par Alunbrig. Voir aussi au début de la rubrique 4.

## Enfants et adolescents

Alunbrig n'a pas été étudié chez l'enfant ou l'adolescent. Le traitement par Alunbrig est déconseillé chez les personnes de moins de 18 ans.

## Autres médicaments et Alunbrig

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent affecter ou être affectés par Alunbrig :

- **kétoconazole, itraconazole, voriconazole** : médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques
- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir** : médicaments utilisés dans le traitement de l'infection au VIH
- **clarithromycine, télichromycine, troléandomycine** : médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- **néfazodone** : médicament utilisé pour traiter la dépression
- **millepertuis** : produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression

- **carbamazépine** : médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, les épisodes d'euphorie/de dépression et certaines douleurs
- **phénobarbital, phénytoïne** : médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie
- **rifabutine, rifampicine** : médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose ou certaines autres infections
- **digoxine** : médicament utilisé pour traiter les affections cardiaques
- **dabigatran** : médicament utilisé pour inhiber la coagulation du sang
- **colchicine** : médicament utilisé pour traiter les crises de goutte
- **pravastatine, rosuvastatine** : médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol élevés
- **méthotrexate** : médicament utilisé pour traiter les inflammations articulaires sévères, le cancer et le psoriasis
- **sulfasalazine** : médicament utilisé pour traiter les inflammations intestinales et articulaires rhumatismales sévères
- **éfavirenz, étravirine** : médicaments utilisés dans le traitement de l'infection au VIH
- **modafinil** : médicament utilisé pour traiter la narcolepsie
- **bosentan** : médicament utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire
- **nafcilline** : médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes
- **alfentanil, fentanyl** : médicaments utilisés pour traiter la douleur
- **quinidine** : médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus** : médicaments qui inhibent le système immunitaire

### **Alunbrig avec des aliments et boissons**

Évitez les produits à base de pamplemousse pendant le traitement car ils risquent de modifier la quantité de brigatinib dans votre organisme.

### **Grossesse**

Alunbrig **n'est pas recommandé** pendant la grossesse sauf si le bénéfice du traitement l'emporte sur les risques encourus par le bébé. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin au sujet des risques d'Alunbrig pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer traitées par Alunbrig doivent éviter toute grossesse. Une méthode efficace de contraception non hormonale doit être utilisée pendant le traitement et poursuivie au cours des 4 mois après l'arrêt du traitement par Alunbrig. Demandez conseil à votre médecin quelle méthode de contraception pourrait vous convenir.

### **Allaitement**

**N'allaites pas** pendant le traitement par Alunbrig. On ne sait pas si le brigatinib peut passer dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.

### **Fertilité**

Les hommes traités par Alunbrig ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement et doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et la poursuivre pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Alunbrig peut provoquer des troubles visuels, des sensations vertigineuses ou de la fatigue. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines pendant le traitement si ces symptômes apparaissent.

### **Alunbrig contient du lactose.**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **Alunbrig contient du sodium.**

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Alunbrig**

Veillez toujours à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

### **La dose recommandée est de**

Un comprimé de 90 mg une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis un comprimé de 180 mg une fois par jour.

Ne modifiez pas la dose sans en parler à votre médecin. Votre médecin pourrait avoir besoin d'adapter votre dose en fonction de vos besoins et cela pourrait nécessiter l'utilisation d'un comprimé de 30 mg pour atteindre la nouvelle dose recommandée.

### **Kit d'initiation de traitement**

Au début de votre traitement par Alunbrig, votre médecin peut vous prescrire un kit d'initiation de traitement. Pour vous aider à démarrer le traitement, chaque kit d'initiation de traitement se compose d'un emballage extérieur comprenant deux emballages intérieurs composés de :

- 7 comprimés pelliculés d'Alunbrig 90 mg
  - 21 comprimés pelliculés d'Alunbrig 180 mg
- La dose prescrite est imprimée sur le pack d'initiation de traitement.

### **Mode d'administration**

- Prenez Alunbrig une fois par jour au même moment chaque jour.
- Avalez les comprimés en entier avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou dissouts.
- Alunbrig peut être pris pendant ou en dehors des repas.
- Si vous vomissez après la prise d'Alunbrig, ne prenez pas d'autres comprimés avant la dose suivante prévue.

Veillez à ne pas avaler la capsule de dessiccant du flacon.

### **Si vous avez pris plus d'Alunbrig que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, signalez-le immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Alunbrig**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre Alunbrig**

N'arrêtez pas de prendre Alunbrig sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets secondaires graves suivants, **signalez-le immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien** :

**Très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- **pression artérielle élevée**  
Si vous présentez des symptômes tels que des maux de tête, des sensations vertigineuses, la vision trouble, des douleurs dans la poitrine ou un essoufflement, signalez-le à votre médecin.
- **problèmes de vue**  
Si des troubles visuels tels que flash lumineux, une vision troublée ou une sensibilité à la lumière apparaissent, signalez-le à votre médecin. Votre médecin pourrait avoir besoin d'interrompre votre traitement par Alunbrig et vous adresser à un ophtalmologiste.
- **augmentation des taux de créatine phosphokinase dans les examens sanguins** – peut évoquer des lésions musculaires, notamment du cœur. Veuillez signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée à votre médecin.
- **augmentation des taux sanguins d'amylase ou de lipase dans les examens sanguins** – peut évoquer une inflammation du pancréas  
Si vous présentez des douleurs abdominales hautes, si ces douleurs s'aggravent avec la consommation d'aliments et irradient dans le dos, si vous perdez du poids ou souffrez de nausées, signalez-le à votre médecin.
- **augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase) dans les examens sanguins** - peut évoquer une atteinte du foie. Si vous avez des douleurs du côté droit de votre estomac, si votre peau ou le blanc de vos yeux deviennent jaunes ou si vos urines deviennent sombres, signalez-le à votre médecin.
- **augmentation du taux sanguin de sucres**  
Si vous présentez une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin plus fréquent d'uriner que d'habitude, si vous avez mal au ventre, si vous vous sentez faible ou fatigué(e) ou confus(e), signalez-le à votre médecin.

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- **inflammation pulmonaire**  
En cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes pulmonaires ou respiratoires, tels que des douleurs dans la poitrine, de la toux et de la fièvre, en particulier au cours de la première semaine de traitement par Alunbrig, signalez-le à votre médecin car ils pourraient évoquer de graves problèmes pulmonaires.
- **rythme cardiaque lent**  
Si vous présentez des symptômes tels que des douleurs ou une gêne dans la poitrine, un changement de votre rythme cardiaque, des étourdissements, des sensations vertigineuses ou des évanouissements, signalez-le à votre médecin.
- **sensibilité au soleil**  
Si vous développez des réactions cutanées, signalez-le à votre médecin.  
Voir aussi rubrique 2, « Avertissements et précautions ».

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation du pancréas susceptible de provoquer des douleurs à l'estomac sévères et persistantes, avec ou sans nausées et vomissements (pancréatite)

**Les autres effets secondaires possibles sont :**

Si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien

**Très fréquent** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- infection pulmonaire (pneumonie)
- symptômes pseudo-grippaux (infection des voies respiratoires supérieures)
- baisse du nombre des globules rouges (anémie) dans les analyses de sang
- baisse du nombre de globules blancs appelés neutrophiles et lymphocytes, dans les examens sanguins
- augmentation du temps de coagulation sanguine caractérisée par un examen du temps de céphaline activée
- les analyses sanguines peuvent faire état d'élévations des taux de :
  - insuline
  - calcium
- les analyses sanguines peuvent faire état de diminutions des taux de :
  - phosphore
  - magnésium
  - sodium
  - potassium
- baisse de l'appétit
- mal de tête
- symptômes tels que engourdissement, picotements, sensation de tiraillement, faiblesse ou douleur dans les mains ou les pieds (neuropathie périphérique)
- sensations vertigineuses
- toux
- essoufflement
- diarrhée
- nausée
- vomissements
- douleurs abdominales (ventre)
- constipation
- inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite)
- augmentation du taux de l'enzyme phosphatase alcaline dans les analyses de sang – peut évoquer un dysfonctionnement ou une lésion d'un organe
- éruption cutanée
- démangeaisons de la peau
- douleur articulaire ou musculaire (y compris spasmes musculaires)
- élévation du taux de créatinine dans les analyses de sang – peut évoquer une fonction rénale diminuée
- fatigue
- gonflement des tissus dû à un excès de fluides
- fièvre

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution du taux des plaquettes dans les examens sanguins pouvant accroître le risque de saignements et favoriser l'apparition d'hématomes
- difficultés à dormir (insomnie)
- altération de la mémoire
- modification du goût
- activité électrique anormale du cœur (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme)

- rythme cardiaque rapide (tachycardie)
- palpitations
- sécheresse buccale
- indigestion
- flatulences
- élévation du taux de lactate déshydrogénase dans les analyses de sang – peut évoquer une dégradation des tissus
- élévation du taux de bilirubine dans les analyses de sang
- sécheresse de la peau
- douleurs thoraciques musculo-squelettiques
- douleurs dans les bras et les jambes
- rigidité musculaire et articulaire
- douleurs et gêne thoraciques
- douleurs
- augmentation du taux de cholestérol dans les analyses de sang
- perte de poids

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Alunbrig**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Alunbrig**

- La substance active est le brigatinib.  
Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 30 mg de brigatinib.  
Chaque comprimé pelliculé de 90 mg contient 90 mg de brigatinib.  
Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 180 mg de brigatinib.
- Les autres excipients sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, macrogol, alcool polyvinylique et dioxyde de titane (voir aussi rubrique 2 « Alunbrig contient du lactose » et « Alunbrig contient du sodium »).

## Comment se présente Alunbrig et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Alunbrig sont de couleur blanche à blanc cassé, ovales (90 mg et 180 mg) ou ronds (30 mg). Ils sont convexes sur les faces supérieure et inférieure.

Alunbrig 30 mg :

- Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg de brigatinib.
- Les comprimés pelliculés font environ 7 mm de diamètre et portent l'inscription « U3 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

Alunbrig 90 mg :

- Chaque comprimé de 90 mg contient 90 mg de brigatinib.
- Les comprimés pelliculés font environ 15 mm de longueur et portent l'inscription « U7 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

Alunbrig 180 mg :

- Chaque comprimé de 180 mg contient 180 mg de brigatinib.
- Les comprimés pelliculés font environ 19 mm de longueur et portent l'inscription « U13 » d'un côté et aucune mention sur l'autre côté.

Alunbrig se présente dans des plaquettes thermoformées en plastique emballées dans une boîte contenant :

- Alunbrig 30 mg : 28, 56 ou 112 comprimés pelliculés
- Alunbrig 90 mg : 7 ou 28 comprimés pelliculés
- Alunbrig 180 mg : 28 comprimés pelliculés

Alunbrig est disponible dans des flacons en plastique avec bouchon à visser avec sécurité enfant.

Chaque boîte contient un flacon comprenant une capsule de dessiccant avec :

- Alunbrig 30 mg : 60 ou 120 comprimés pelliculés
- Alunbrig 90 mg : 7 ou 30 comprimés pelliculés
- Alunbrig 180 mg : 30 comprimés pelliculés

Conserver la capsule de dessiccant dans le flacon.

Alunbrig est disponible en kit d'initiation de traitement. Chaque kit comprend un emballage extérieur avec deux boîtes intérieures contenant:

- Alunbrig 90 mg comprimés pelliculés  
1 plaquette thermoformée en plastique, contenant 7 comprimés pelliculés
- Alunbrig 180 mg comprimés pelliculés  
3 plaquettes thermoformées en plastique, contenant 21 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

## **Fabricant**

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Eesti**

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

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Österreich**

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

### **España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.