

## **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

## **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.

## **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.

## **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

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.

## **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. 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**

Effet indésirable	Sévérité*	Adaptation posologique
-------------------	-----------	------------------------

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>
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>
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>
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 "Effets indésirables"). 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).

#### 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). 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.

#### 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

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

### **EFFETS INDESIRABLES**

#### 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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperglycémie Hyperinsulinémie <sup>c</sup> Hypophosphatémie Hypomagnésémie Hypercalcémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit	

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>†</sup> tous grades	Effets indésirables de Grade 3-4
	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>
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>

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>†</sup> tous grades	Effets indésirables de Grade 3-4
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	
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> Inclut : 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> Inclut les événements de grade 5

<sup>c</sup> Grade non applicable

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

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

<sup>f</sup> Inclut : 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> Inclut : bradycardie, bradycardie sinusale

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

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

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

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

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

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

<sup>n</sup> Inclut : 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> Inclut : prurit, prurit allergique, prurit généralisé, prurit génital, prurit vulvo-vaginal

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

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

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

<sup>s</sup> Inclut : 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> Inclut : 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 aigu 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.

#### 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.

#### 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.

#### 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.

#### 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.

#### Augmentations des enzymes pancréatiques

Des augmentations des taux de l'amyase 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'amyase et la lipase étaient de 7,7 % et 15 %, respectivement. Le délai d'apparition médian des augmentations des taux de l'amyase 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'amyase.

#### 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.

#### 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.

#### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

### **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.

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

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danemark

## **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

## **MODE DE DELIVRANCE**

Médicament sur prescription médicale

## **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

07/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

<http://www.ema.europa.eu/>.