

POUR  
VOS PATIENTS  
CBNPC ALK+

  
**ALUNBRIG®**  
BRIGATINIB

180mg | 90mg | 30mg  
COMPRIMÉS PELLICULÉS

**AGIR** SUR LE CBNPC ALK+ | **RÉDUIRE** LE RISQUE DE PROGRESSION | **FACILITER** L'ADMINISTRATION EN 1 PRISE UNIQUE/JOUR

## GUIDE POSOLOGIQUE

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 (ITK) ciblant la mutation ALK+.

Place dans la stratégie thérapeutique : En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'alectinib reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance.

ALUNBRIG® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) et prétraités par crizotinib.

Place dans la stratégie thérapeutique : ALUNBRIG® pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1<sup>ère</sup> ligne (préférentiellement alectinib), en cas de sensibilité à la mutation à la molécule. En l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par anti-ALK de 2<sup>ème</sup> génération, la place d'ALUNBRIG® reste à préciser dans cette situation.



ONCOLOGY

## INDICATIONS <sup>2</sup>

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 (ITK) ciblant la mutation ALK+.

Place dans la stratégie thérapeutique : En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'alectinib reste à préciser. Toutefois, le choix d'un anti-ALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance.

Indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK-positif) et prétraités par crizotinib.

Place dans la stratégie thérapeutique : ALUNBRIG® pourrait être proposé en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1<sup>ère</sup> ligne (préférentiellement alectinib), en cas de sensibilité à la mutation à la molécule. En l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par anti-ALK de 2<sup>ème</sup> génération, la place d'ALUNBRIG® reste à préciser dans cette situation.

## KIT D'INITIATION <sup>2</sup>



Un kit d'initiation du traitement est également disponible.

## FORMES PHARMACEUTIQUES

### 3 dosages disponibles



○ **comprimés pelliculés à 180 mg** : comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, de forme ovale, d'environ 19 mm de long, avec «U13» gravé sur une face et aucune mention sur l'autre face.



○ **comprimés pelliculés à 90 mg** : comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, de forme ovale, d'environ 15 mm de long, avec «U7» gravé sur une face et aucune mention sur l'autre face.



○ **comprimés pelliculés à 30 mg** : comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, de forme ronde, d'environ 7 mm de diamètre, avec «U3» gravé sur une face et aucune mention sur l'autre face.

2

Pour une information complète, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit ALUNBRIG®.

- 7 comprimés pelliculés d'ALUNBRIG® 90 mg, correspondant à la première semaine de traitement
- 21 comprimés pelliculés d'ALUNBRIG® 180 mg, correspondant aux trois semaines suivantes de traitement

**ALUNBRIG®**  
BRIGATINIB  
180mg | 90mg | 30mg  
COMPRIMÉS PELLICULÉS

3

## MESURES ADDITIONNELLES DE RÉDUCTION DU RISQUE <sup>2</sup>

Dans le cadre du PGR (Plan de Gestion des Risques) d'ALUNBRIG<sup>®</sup>, une **Carte d'Alerte Patient doit être remise aux patients.**



Cette carte a pour objectif de sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur les risques d'apparition d'effets indésirables pulmonaires. Ces derniers peuvent apparaître dès le début du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> et le plus fréquemment au cours des 7 premiers jours de traitement.

Ce document est également accessible sur le site Internet de Takeda France, en flashant ce QR code

ou directement via le lien :

<https://www.takeda.com/fr-fr/que-faisons-nous/domaines-therapeutiques--medicaments/Nos-Medicaments-Commercialises/>

**Alunbrig<sup>®</sup>**  
(brigatinib)

**Carte d'alerte patient**

**Important**  
Cette carte d'alerte patient contient des informations importantes relatives à la sécurité d'emploi dont vous devez avoir connaissance pendant votre traitement par Alunbrig<sup>®</sup>.

- Conservez sur vous en permanence cette carte d'alerte pendant votre traitement par Alunbrig<sup>®</sup> et pendant un mois après la dernière prise d'Alunbrig<sup>®</sup>.
- Présentez cette carte à tout médecin ou professionnel de santé que vous seriez amené à consulter.
- Notez toute information à propos de votre traitement par Alunbrig<sup>®</sup> au dos de cette carte.

**Tous les effets indésirables peuvent ne pas être inscrits sur cette carte.**

- Pour plus d'informations, veuillez lire attentivement la notice d'Alunbrig<sup>®</sup> disponible également sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou parlez-en à votre médecin.

**Informations importantes**  
Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**INFORMATIONS IMPORTANTES À DESTINATION DES PATIENTS**

Alunbrig<sup>®</sup> vous a été prescrit pour ralentir la croissance et la prolifération de votre cancer du poumon. En prenant Alunbrig<sup>®</sup>, vous pourriez avoir des problèmes pulmonaires ou respiratoires.

- Certains de ces symptômes peuvent être similaires aux symptômes de votre cancer du poumon ou d'autres maladies pulmonaires que vous pourriez avoir.
- Certains de ces symptômes sont graves et pourraient nécessiter une prise en charge médicale immédiate.
- Ces effets indésirables sont plus fréquents au cours des 7 premiers jours du traitement par Alunbrig<sup>®</sup>.

Contactez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants ou si l'un de ces symptômes persiste :

- difficulté à respirer
- essoufflement
- douleur dans la poitrine
- toux
- température élevée (fièvre)

Contactez immédiatement votre médecin, si vous développez l'un des symptômes cités ci-dessus ou d'autres symptômes.

**INFORMATIONS IMPORTANTES À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

Ce patient est traité par Alunbrig<sup>®</sup> pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé.

- Alunbrig<sup>®</sup> peut entraîner des effets indésirables pulmonaires pouvant menacer le pronostic vital tels que pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire.
- Ces effets pulmonaires peuvent apparaître dès le début du traitement, souvent au cours des 7 premiers jours de traitement.
- Les symptômes de ces effets pulmonaires peuvent être confondus avec les symptômes de la pathologie pulmonaire sous-jacente du patient, incluant le cancer bronchique.
- En cas de symptômes pulmonaires (par ex. dyspnée, toux, etc.), contactez immédiatement le médecin qui a prescrit le traitement par Alunbrig<sup>®</sup> afin de s'assurer que la prise en charge est adaptée.

Pour plus d'information, contactez le médecin prescripteur.

Pour plus d'information sur Alunbrig<sup>®</sup>, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/>.

**DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES**  
Déclarez tout effet indésirable au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

**Carte d'alerte patient validée par l'ANSM**

## POSOLOGIE<sup>2</sup>

### Statut ALK-positif connu du CBNPC avant initiation du traitement par ALUNBRIG® :



- Avec un test validé
- Dans un laboratoire disposant de la technologie spécifique nécessaire

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

### Schéma posologique

ALUNBRIG® est un inhibiteur d'ALK en prise quotidienne unique. ALUNBRIG® est un traitement oral en comprimés.

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.



ALK : kinase du lymphome anaplasique

**En cas d'interruption d'ALUNBRIG® pendant 14 jours ou plus pour des raisons autres que la survenue d'effets indésirables :** réduction d'ALUNBRIG® à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours avant d'augmenter la dose jusqu'à celle précédemment tolérée.

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

**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.

## MODALITÉS D'ADMINISTRATION<sup>2</sup>



**Une seule prise quotidienne avec un grand verre d'eau.** Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés



**Pendant ou en dehors des repas**



**Pampleousse ou jus de pampleousse à éviter** (augmentation possible des concentrations plasmatiques d'ALUNBRIG®)

## CONTRE-INDICATIONS <sup>2</sup>

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

## POPULATIONS PARTICULIÈRES <sup>2</sup>

### Pas d'adaptation posologique :

- Chez les patients âgés (65 ans et plus)
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à modérée (score de Child-Pugh B)
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe  $\geq$  30 mL/min)

### Insuffisance hépatique sévère

(score de Child-Pugh C)

Pendant les 7 premiers jours

Puis dose recommandée

Dose initiale réduite recommandée de 60 mg 1x/j

120 mg 1x/j

DFGe : débit de filtration glomérulaire



### Insuffisance rénale sévère

(DFGe  $<$  30 mL/min)

Pendant les 7 premiers jours

Puis dose recommandée

Dose initiale réduite recommandée de 60 mg 1x/j

90 mg 1x/j



### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ALUNBRIG<sup>®</sup> chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.



### Intolérance au lactose

ALUNBRIG<sup>®</sup> 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 ALUNBRIG<sup>®</sup>.



## GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ



### Contraception

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 et les hommes doivent avoir **recours à une méthode efficace de contraception** (non hormonale pour les femmes) pendant toute la durée du traitement par ALUNBRIG® et la poursuivre pendant au moins 4 mois (pour les femmes) et 3 mois (pour les hommes) après la dernière dose d'ALUNBRIG®.



### Grossesse

ALUNBRIG® peut entraîner des malformations fœtales s'il est administré à une 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

**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.

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES<sup>2</sup>

## Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ALUNBRIG<sup>®</sup>

### ✗ À éviter

Inhibiteurs puissants des CYP3A\*

**Si impossible : réduire dose d'ALUNBRIG<sup>®</sup> d'environ 50 %.** Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être repris au palier de dose toléré avant l'initiation du traitement par inhibiteur puissant du CYP3A

Inhibiteurs modérés des CYP3A\*\*

✓ **Aucune adaptation de la posologie** mais **surveillance rigoureuse** quand ALUNBRIG<sup>®</sup> est co-administré avec des inhibiteurs modérés du CYP3A

Inhibiteurs puissants du CYP2C8\*\*\*

✓ **Aucune adaptation de la posologie**

Inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

\* par ex. certains antiviraux (par ex. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibiotiques macrolides (par ex. clarithromycine, télichromycine, troléandomycine), antifongiques (par ex. kétoconazole, voriconazole), la néfadozone, le pamplemousse et le jus de pamplemousse.

\*\* par ex. diltiazepam et vérapamil.

\*\*\* par ex. gemfibrozil.

## Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'ALUNBRIG<sup>®</sup>

Inducteurs puissants du CYP 3A4°

### ✗ À éviter

Inducteurs modérés du CYP3A4°°

## Agents susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques d'ALUNBRIG<sup>®</sup>

Substrats du CYP3A ayant un indice thérapeutique étroit#

### ✗ À éviter

Substrats de la P-gp##, de la BCRP###, d'OCT1, de MATE1 et MATE2K

**Surveillance rigoureuse** quand ALUNBRIG<sup>®</sup> est co-administré avec des substrats de ces transporteurs ayant un indicateur étroit

° par ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, phénobarbital et millepertuis.

°° par ex. éfavirenz, modafinil, bosentan, étravirine et nafcilline.

\* par ex. alfentanil, fentanyl, quinidine, ciclosporine, sirolimus, tacrolimus.

## par ex. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine.

### par ex. méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine.

## MODALITÉS D'ADAPTATION POSOLOGIQUE<sup>2</sup>

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

### Schéma d'adaptation posologique recommandée par palier de réduction

Pour une dose de **90 mg**  
une fois par jour  
(jours 1 à 7)



Réduire à **60 mg**  
une fois par jour



**Arrêter définitivement**  
le traitement

Pour une dose de **180 mg**  
une fois par jour  
(jours 8 et au-delà)



Réduire à **120 mg**  
une fois par jour



Réduire à **90 mg**  
une fois par jour



Réduire à **60 mg**  
une fois par jour



**Arrêter définitivement le traitement par ALUNBRIG® si les patients ne tolèrent pas la posologie de 60 mg une fois par jour.**



# ADAPTATION POSOLOGIQUE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES<sup>2</sup>

## Effet indésirable et sévérité<sup>a</sup>

### Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) / pneumopathie inflammatoire

#### Grade 1

- Si l'événement survient pendant les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> 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.
- Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au même palier de dose.
- Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.

#### Grade 2

- 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 (voir Tableau 1) et ne pas augmenter à la dose de 180 mg une fois par jour.
- Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).
- Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.

#### Grade 3 ou 4

- Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>.

TABEAU 1

	1 <sup>er</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>
Pour une dose de 90 mg 1 x jour (jours 1 à 7)	Réduire à 60 mg 1 x par jour	Arrêter définitivement le traitement	
Pour une dose de 180 mg 1 x jour (jour 8 et +)	Réduire à 120 mg 1 x par jour	Réduire à 90 mg 1 x par jour	Réduire à 60 mg 1 x par jour

### Hypertension

#### 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)

- Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade  $\leq$  1 (PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg), puis repris à la même posologie.
- En cas de récurrence de l'hypertension de grade 3, le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade  $\leq$  1, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) ou arrêté définitivement.

#### Grade 4

(conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence)

- Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade  $\leq$  1 (PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg), puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) ou arrêté définitivement.
- Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> en cas de récurrence de l'hypertension de grade 4.

<sup>a</sup> Grades de sévérité établis selon les critères communs de terminologie des événements indésirables établis par le CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria). Version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

PAD : pression artérielle diastolique.  
PAS : pression artérielle systolique.

# ADAPTATION POSOLOGIQUE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES<sup>2</sup>

## Effet indésirable et sévérité<sup>a</sup>

<b>Bradycardie (Fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm)</b>	<b>Bradycardie symptomatique</b> <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 ce traitement concomitant ne peut être interrompu ou ajusté, le traitement par ALUNBRIG® doit être repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> </ul>
	<b>Bradycardie avec conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence</b> <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 (voir 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>

TABEAU 1

	1 <sup>er</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>
Pour une dose de 90 mg 1 x jour (jours 1 à 7)	Réduire à 60 mg 1 x par jour	Arrêter définitivement le traitement	
Pour une dose de 180 mg 1 x jour (jour 8 et +)	Réduire à 120 mg 1 x par jour	Réduire à 90 mg 1 x par jour	Réduire à 60 mg 1 x par jour

<b>Augmentation du taux de CPK</b>	<b>Augmentation de grade 3 ou 4 du taux de CPK (&gt; 5,0 × LSN) avec douleur ou faiblesse musculaire de grade ≥ 2</b> <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 ≤ 1 (≤ 2,5 × LSN) 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 musculaire de grade ≥ 2, le traitement par ALUNBRIG® doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un taux de CPK de grade ≤ 1 (≤ 2,5 × LSN) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> </ul>
	<b>Augmentation de grade 3 du taux de lipase ou d'amylase (&gt; 2,0 × LSN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG® doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade ≤ 1 (≤ 1,5 × LSN) 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 ≤ 1 (≤ 1,5 × LSN) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> </ul>
<b>Augmentation du taux de lipase ou d'amylase</b>	<b>Augmentation de grade 4 du taux de lipase ou d'amylase (&gt; 5,0 × LSN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG® doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade ≤ 1 (≤ 1,5 × LSN), puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> </ul>

<sup>a</sup> Grades de sévérité établis selon les critères communs de terminologie des événements indésirables établis par le CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria). Version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

bpm : battements par minute.  
 CPK : créatine phosphokinase.  
 LSN : limite supérieure normale.



# ADAPTATION POSOLOGIQUE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES<sup>2</sup>

## Effet indésirable et sévérité<sup>a</sup>

<b>Hépatotoxicité</b>	<p><b>Augmentation de grade <math>\geq 3</math></b> (<math>&gt; 5,0 \times</math> LSN) de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) avec bilirubine <math>\leq 2 \times</math> LSN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales ou inférieures ou égales à <math>3 \times</math> LSN, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> </ul>
	<p><b>Augmentation de grade <math>\geq 2</math></b> (<math>&gt; 3 \times</math> LSN) de l'ALAT ou de l'ASAT et de la bilirubine totale <math>&gt; 2 \times</math> LSN en l'absence de cholestase ou d'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>.</li> </ul>
<b>Hyperglycémie</b>	<p><b>Grade 3</b> (supérieure à 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) <b>ou grade supérieur</b></p> <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<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant. Dès obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant, le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> peut être repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>

LSN: limite supérieure normale.

TABEAU 1

	1 <sup>er</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>
<b>Pour une dose de 90 mg 1 x jour (jours 1 à 7)</b>	Réduire à <b>60 mg</b> 1 x par jour	<b>Arrêter</b> définitivement le traitement	
<b>Pour une dose de 180 mg 1 x jour (jour 8 et+)</b>	Réduire à <b>120 mg</b> 1 x par jour	Réduire à <b>90 mg</b> 1 x par jour	Réduire à <b>60 mg</b> 1 x par jour

<b>Troubles visuels</b>	<p><b>Grade 2 ou 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade 1 ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> </ul>
	<p><b>Grade 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arrêt définitif du traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>.</li> </ul>
<b>Autres effets indésirables</b>	<p><b>Grade 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
	<p><b>Grade 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1).</li> <li>○ En cas de récurrence le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (voir Tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>

<sup>a</sup> Grades de sévérité établis selon les critères communs de terminologie des événements indésirables établis par le CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria). Version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

## EFFETS INDÉSIRABLES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

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

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>1</sup> tous grades	Effets indésirables de grades 3-4
<b>Infections et infestations</b>	<b>Très fréquent</b>	Pneumonie <sup>a,b</sup> Infection des voies respiratoires supérieures	
	<b>Fréquent</b>		Pneumonie <sup>a</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>Très fréquent</b>	Anémie Diminution des lymphocytes Augmentation du TCA Diminution des globules blancs Diminution des neutrophiles	Diminution des lymphocytes
	<b>Fréquent</b>	Diminution du taux de plaquettes	Augmentation du TCA Anémie



Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>1</sup> tous grades	Effets indésirables de grades 3-4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>Très fréquent</b>	Hyperglycémie Hyperinsulinémie <sup>c</sup> Hypophosphatémie Hypomagnésémie Hypercalcémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit	
	<b>Fréquent</b>		Hypophosphatémie Hyperglycémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>Fréquent</b>	Insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>Très fréquent</b>	Céphalée <sup>d</sup> Neuropathie périphérique <sup>e</sup> Sensations vertigineuses	
	<b>Fréquent</b>	Atteinte de la mémoire Dysgueusie	Céphalée <sup>d</sup> Neuropathie périphérique <sup>e</sup>
<b>Affections oculaires</b>	<b>Très fréquent</b>	Troubles visuels <sup>f</sup>	
	<b>Fréquent</b>		Troubles visuels <sup>f</sup>





Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>1</sup> tous grades	Effets indésirables de grades 3-4
<b>Affections cardiaques</b>	<b>Fréquent</b>	Bradycardie <sup>9</sup> Allongement de l'intervalle QT à l'ECG Tachycardie <sup>9</sup> Palpitations	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG
<b>Affections vasculaires</b>	<b>Très fréquent</b>	Hypertension <sup>1</sup>	Hypertension <sup>1</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>Très fréquent</b>	Toux Dyspnée <sup>1</sup>	
	<b>Fréquent</b>	Pneumopathie inflammatoire <sup>6</sup>	Pneumopathie inflammatoire <sup>6</sup> Dyspnée <sup>1</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>Très fréquent</b>	Augmentation du taux de lipase Diarrhée Augmentation du taux d'amylase Nausée Vomissements Douleurs abdominales <sup>1</sup> Constipation Stomatite <sup>m</sup>	Augmentation du taux de lipase
	<b>Fréquent</b>	Sécheresse buccale Dyspepsie Flatulences	Augmentation du taux d'amylase Myalgie <sup>9</sup> Arthralgie



Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>1</sup> tous grades	Effets indésirables de grades 3-4
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<b>Très fréquent</b>	Augmentation de l'ASAT Augmentation de l'ALAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline	
	<b>Fréquent</b>	Augmentation du taux de la lactate deshydrogénase sanguine Hyperbilirubinémie	Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>Très fréquent</b>	Éruption cutanée <sup>n</sup> Prurit <sup>9</sup>	
	<b>Fréquent</b>	Sécheresse cutanée Réaction de photosensibilité	Éruption cutanée <sup>n</sup> Réaction de photosensibilité
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<b>Très fréquent</b>	Augmentation du taux de la CPK sanguine Myalgie <sup>9</sup> Arthralgie	Augmentation du taux de la CPK sanguine
	<b>Fréquent</b>	Douleurs thoraciques musculo-squelettiques Douleurs aux extrémités Rigidité musculo-squelettique	





Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables <sup>1</sup> tous grades	Effets indésirables de grades 3-4
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>Très fréquent</b>	Augmentation de la créatinine sanguine	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>Très fréquent</b>	Fatigue <sup>a</sup> Œdème <sup>r</sup> Fièvre	
	<b>Fréquent</b>	Douleurs thoraciques non cardiaques Gêne thoracique Douleurs	Fatigue <sup>a</sup>
<b>Investigations</b>	<b>Fréquent</b>	Augmentation du cholestérol sanguin <sup>s</sup> Perte de poids	

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

**t.** 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

- a.** Inclut : pneumonie atypique, pneumonie, pneumonie d'inhalation, pneumonie à cryptocoque, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire
- b.** Inclut les événements de grade 5
- c.** Grade non applicable
- d.** Inclut : céphalée, céphalée d'origine sinusale, gêne au niveau de la tête, migraine, céphalée de tension
- e.** Inclut : paresthésies, neuropathie sensorielle périphérique, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, neuropathie motrice périphérique, polyneuropathie, sensation de brûlure, névralgie post-herpétique
- f.** Inclut : perception visuelle de la profondeur altérée, cataracte, daltonisme acquis, diplopie, glaucome, augmentation de la pression intra-oculaire, oedème maculaire, photophobie, photopsie, oedème rétinien, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, défaut du champ visuel, décollement du vitré, corps flottants vitréens, amaurose fugace
- g.** Inclut : bradycardie, bradycardie sinusale
- h.** Inclut : tachycardie sinusale, tachycardie, tachycardie auriculaire, augmentation de la fréquence cardiaque
- i.** Inclut : augmentation de la pression artérielle, hypertension diastolique, hypertension, hypertension systolique
- j.** Inclut : dyspnée, dyspnée d'effort
- k.** Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire
- l.** Inclut : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, inconfort épigastrique
- m.** Inclut : stomatite aphteuse, stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, vésicules buccales
- n.** 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
- o.** Inclut : prurit, prurit allergique, prurit généralisé, prurit génital, prurit vulvo-vaginal
- p.** Inclut : douleurs musculo-squelettiques, myalgie, spasmes musculaires, rigidité musculaire, contractions musculaires, gêne musculo-squelettique
- q.** Inclut : asthénie, fatigue
- r.** Inclut : oedème de la paupière, oedème de la face, oedème périphérique, oedème péri-orbitaire, gonflement du visage, oedème généralisé, gonflement périphérique, angio-oedème, gonflement des lèvres, gonflement périorbitaire, gonflement de la peau, gonflement des paupières
- s.** Inclut : augmentation du cholestérol sanguin, hypercholestérolémie

## Conditions de prescription et délivrance

- **Patients adultes CBNPC ALK+ non préalablement traités par inhibiteur d'ALK.** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Remboursé par la Sécurité Sociale à 100 %.
- **Patients adultes CBNPC ALK+ préalablement traités par crizotinib.** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Remboursé par la Sécurité Sociale à 100 %.

Takeda France S.A.S., 112 Avenue Kléber, 75116 Paris, France, collecte et traite vos données personnelles pour la gestion de notre relation, y compris pour répondre à vos demandes et requêtes, pour faciliter nos ventes et la promotion des produits Takeda, à des fins d'organisation de réunions et d'événements, pour réaliser des études et des analyses de marché et dans le cadre de nos activités de recherche et de développement. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données personnelles, nous vous invitons à retrouver sur notre site internet [www.takeda.fr](http://www.takeda.fr) la Déclaration générale de confidentialité à l'intention des professionnels de santé détaillant les modalités de traitements de vos données à caractère personnel par Takeda. Vous détenez des droits relatifs à vos données personnelles : (i) le droit d'accès à vos données personnelles, de les rectifier et/ou de les supprimer ; (ii) le droit d'exiger la limitation du traitement des données personnelles ou de s'opposer à leur traitement ; et (iii) le droit à la portabilité des données. Vous avez également le droit de déposer une plainte relative au traitement de vos données personnelles auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Si vous souhaitez exercer l'un des droits susmentionnés et/ou demander des informations ou faire une réclamation relative aux pratiques de confidentialité de Takeda, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Takeda : [privacyoffice@takeda.com](mailto:privacyoffice@takeda.com) ou Data Protection Officer, Legal Department, Takeda Pharmaceuticals International AG, Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark - Opfikon (Zürich), Suisse.

Takeda France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs Takeda France (ou agissant pour le compte de Takeda France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet : [www.takeda.fr](http://www.takeda.fr).

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à [qualite@takeda.com](mailto:qualite@takeda.com).

Takeda France S.A.S. - 112 avenue Kléber - 75116 Paris  
Tél. : 01 40 67 33 00 - Fax : 01 40 67 33 01

Pharmacovigilance : [AE.FRA@takeda.com](mailto:AE.FRA@takeda.com)  
Information Médicale : [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com) - 01 40 67 32 90

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code :



ou directement sur le site internet :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=ALUNBRIG>

Les collaborateurs TAKEDA France ayant une activité promotionnelle et effectuant cette visite peuvent vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.

Vous pouvez également retrouver ces informations sur le site internet du laboratoire en flashant ce QR Code :



ou directement sur le site internet :

<https://www.takeda.com/fr-fr/que-faisons-nous/domaines-therapeutiques--medicaments/Nos-Medicaments-Commercialises/>



NOTES

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

A series of horizontal dotted lines for taking notes.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Camidge DR *et al.* Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2027-39.
2. ALUNBRIG® (brigatinib). Résumé des Caractéristiques du Produit.



ONCOLOGY