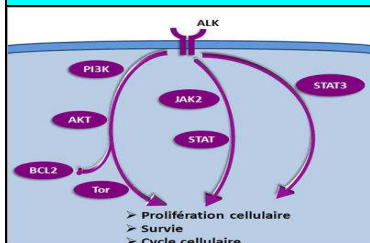


BRIGATINIB

INDICATION Autorisation Temporaire d'Utilisation ATU



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

Le brigatinib est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles à un essai clinique en cours, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), prétraités par crizotinib et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée disponible.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière**. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible **uniquement** dans les **pharmacies hospitalières**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous forme de boîtes de comprimés pelliculés blancs à blancs cassés :



Boîte de 60 comprimés ronds dosés à 30 mg comportant la mention «U3» gravée sur une face et aucune mention sur l'autre.



Boîte de 30 comprimés ovales dosés à 90 mg comportant la mention «U7» sur une face et aucune mention sur l'autre.



Boîte de 30 comprimés ovales dosés à 180 mg comportant la mention «U13» gravée sur une face et aucune mention sur l'autre.

A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose initiale recommandée est de 90mg de brigatinib par voie orale une fois par jour pendant les 7 premiers jours de traitement, puis de 180mg par voie orale une fois par jour en continu.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice risque reste favorable pour le patient.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP3A4 modifient la concentration du brigatinib. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la **dose de brigatinib doit être réduite de 180 mg à 90 mg**, ou de **90 mg à 60 mg**. Après l'interruption d'un inhibiteur puissant du CYP3A, brigatinib doit être repris à la dose tolérée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A.

In vitro, le brigatinib est un substrat du **CYP 2C8**, de la **pgp** et du **BCRP**. Il n'y pas d'effet cliniquement significatif avec les inhibiteurs puissants du CYP2C8, ni avec les inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP. Aucun ajustement posologique n'est requis.

Le brigatinib est un **inducteur** de l'enzyme hépatique **CYP3A4**. Il est donc recommandé d'augmenter le dosage des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP3A4 (ex l'alfentanil, le fentanyl, la quinidine, la cyclosporine, le sirolimus et le tacrolimus). Le brigatinib est susceptible d'induire d'autres enzymes et d'autres transporteurs (CYP2C, P-gp, BCRP, OCT1, MATE1, MATE2K). Une surveillance étroite est nécessaire lors de la prise de le brigatinib et des substrats de ces transporteurs ayant des marges thérapeutiques étroites (ex. : digoxine, dabigatran, méthotrexate).

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est >140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du brigatinib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA>150 mmHg ou augmentation de 20 mm Hg. Arrêt de du brigatinib si HTA sévère et non contrôlée.
Toxicité pulmonaire	Surveillance étroite.	Arrêt du traitement devant les caractères de gravité des symptômes de toxicité pulmonaire.
Neutropénie, thrombopénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Troubles cardiaques, bradycardie, allongement de l'intervalle QT Troubles ioniques	Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement. Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie.	Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements antiarythmiques ou allongeant le QT. En cas d'arythmie, arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'espace QT.
Affections oculaires	Surveillance étroite.	Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles persistent ou s'aggravent.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment
Constipation	A conseiller : bonne hydratation et une activité physique régulière.	Le patient devrait boire au moins 2 litres d'eau par jour.
Perte d'appétit, nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Eruption cutanée	A conseiller : savon doux, agent hydratant, écran solaire total. A éviter : expositions prolongées au soleil.	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.

D'autres effets indésirables, à titre de céphalées, fatigue, douleurs musculaires et articulaires, neuropathies périphériques, élévation des CPK, de la créatinine, des lipases et amylases, d'hyperglycémie, de troubles ioniques ainsi que d'élévation des enzymes hépatiques peuvent survenir au cours du traitement par brigatinib. Le traitement par brigatinib sera re-évalué en fonction de la sévérité des effets indésirables.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Le brigatinib se prend quotidiennement en **une prise par jour pendant ou en dehors des repas**



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle mais les rapporter au **pharmacien**. Le **pharmacien** peut **aider** le patient **dans la prise** de son médicament.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes** (ex millepertuis) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



Il ne faut pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Le brigatinib contient du lactose. Contacter le médecin en cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration).



Une contraception efficace chez la femme et chez l'homme devra être mise en place. Elle devra être poursuivie pendant au moins 4 mois après la dernière prise.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise ou de vomissements survenant immédiatement après la prise du traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et **noter cet oubli dans le carnet de suivi**.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Troubles respiratoires (toux, dyspnée, difficulté à respirer,...)
- Troubles cardiaques (rythme cardiaque lent ou irrégulier, palpitations)
- Troubles visuels (vision floue ou double, baisse de l'acuité visuelle,...)

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) –26 11 2018

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL

- à l'ICO Angers, OMEDIT B et PL