



INDICATION AMM



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 DÉLIVRANCE



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

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES



Trois présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées:

- Comprimés pelliculés dosées à 30 mg, boîtes de 56 comprimés
- Comprimés pelliculés dosées à 90 mg, boîtes de 7 et de 28 comprimés
- Comprimés pelliculés dosées à 180 mg, boîtes de 28 comprimés

Conserver ce médicament **à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité**. A garder hors de la portée et de la vue des enfants.

POSOLOGIE



La posologie recommandée du brigatinib est de **90 mg 1 fois/j pendant les 7 premiers jours de traitements puis 180 mg 1 fois/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 (Hypericum perforatum) Corticoïdes à fortes doses

Si l'utilisation concomitante **d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4** 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 CYP3A4, brigatinib doit être repris à la dose tolérée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

Le brigatinib est un inducteur du 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 plantes dont les interactions sont inconnues.

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

EFFETS INDESIRABLES



Hypertension	⇒	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est \geq 140mmHg, 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 bêtabloquants) dès que la PA > 150 mmHg ou augmentation de 20 mmHg. Arrêter le brigatinib si l'HTA est sévère et non contrôlée.
Toxicité pulmonaire	⇒	Surveillance étroite	⇒	Arrêt du traitement devant les caractères de gravité des symptômes pulmonaire.
Troubles cardiaques, bradycardie, allongement de l'espace QT, Troubles ioniques	⇒	Evaluation à l'ECG avant le traitement, surveillance périodique de la kaliémie et magnésémie et correction des troubles hydroélectriques si besoin.	⇒	Prudence en cas d'ATCD cardiaques, de traitements anti-arythmiques. Arrêter le traitement en cas d'arythmie jusqu'à réalisation d'un ECG. Arrêt définitif si QTc > 500 ms ou si la différence par rapport à la valeur avant traitement est > 60 ms.
Affections oculaires	⇒	Surveillance étroite	⇒	Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles persistent ou s'aggravent.
Diarrhées	⇒	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	⇒	Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Eruption cutanée	⇒	A conseiller : savon doux ou pain dermatologique sans parfum. A éviter : soleil et exposition à la chaleur.	⇒	Effet dose dépendant. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt du traitement avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.

D'autres effets indésirables à titre de céphalées, fatigue, douleurs musculaires et articulaires ; neuropathies périphériques, neutropénie, 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 réévalué en fonction de la sévérité des effets indésirables.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Contactez rapidement le médecin en cas de : essoufflement, toux anormale évoquant une cause cardiaque ou pulmonaire, troubles du rythme cardiaque, symptômes oculaires.

Le brigatinib se prend quotidiennement **avec un verre d'eau en une prise par jour pendant ou en dehors d'un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.

Brigatinib contient du **lactose** : à éviter chez les patients intolérants.

Il ne faut pas jeter les **emballages entamés, ni les comprimés restants**, mais les rapporter au **pharmacien**.

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par brigatinib. Des méthodes de contraception adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h, le patient ne doit pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

Eviter l'**exposition prolongée au soleil** et **expliquer au patient qu'il doit se protéger**.