SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

BRIGATINIB - Alunbrig®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases ALK, ROS1, et IGF-1R	30mg, 90 mg, 180 mg	

Indications AMM

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé

- En mononthérapie chez les patients présentant un réarrangement du gène ALK non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK+
- En monothérapie chez les patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif) et prétraités par crizotinib.

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées.

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

- Posologie : 90 mg x 1/ jour pendant 7 jours puis **180 mg x 1/jour en continu**
- Adaptations de doses possibles jusqu'à 60 mg x 1/jour en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli, ne pas prendre la prise oubliée, mais attendre la prise suivante
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.
- Comprimés **à prendre, à heure fixe,** au moment ou en dehors du repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible **en pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux oncologues, ou médecins compétents en oncologie.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Pulmonaire			
Toux, dyspnée	TRES FREQUENT	3-4	Survient le plus souvent en début de traitement (première semaine). Consultation médicale si majoration des symptômes
Pneumopathie inflammatoire	FREQUENT	3-4	
Hématologique			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Neutropénie, thrombopénie, anémie	TRES FREQUENT		Surveillance NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN ? 1G/L ou plaquettes ? 50G/L ou hémoglobine ? 8g/dL
OPHTALMOLOGIQUES			
Troubles visuels	TRES FREQUENT		Consultation ophtalmologiste si troubles persistants
Cardiovasculaire			
Hypertension	TRES FREQUENT	3-4	Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuelle au-delà du 1er mois. Consultation médicale si • PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées • PAS > 160 ou PAD > 100 • hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible
Bradycardie	FREQUENT	3-4	Surveillance régulière de la fréquence cardiaque.
Gastro-Intestinale			
Gastro-intestinale et hépato-biliaire	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée.
Diarrhées	TRES FREQUENT		Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Constipation	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Vomissements	TRES FREQUENT		Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Hépatique et pancréatique			
Augmentation du taux de lipase, amylase Augmentation du taux d'ASAT/ALAT, phosphatase alcaline	TRES FREQUENT	1- 4	Surveillance de la fonction hépatique et pancréatique régulière
Métabolique			
Hyperglycémie, Hypo-kaliémie, -magnésémie, -natrémiehypercalcémie	TRES FREQUENT		Surveillance de la glycémie à jeun avant l'initiation puis régulièrement. Prescription possible d'un antidiabétique.
Cutanée			
Eruption cutanée, prurit	TRES FREQUENT		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Photosensibilisation	FREQUENT		Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Autres			
Insomnie - Céphalées	TRES FREQUENT		Prescription possible d'antalgiques.
Myalgies, arthralgies, augmentation des CPK	TRES FREQUENT		Surveillance de l'apparition de douleur ou faiblesse musculaire. Dosage régulier du taux des CPK.
Fatigue	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique :** Métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire si insuffisance hépatique légère ou modérée. Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique sévère (60 mg x 1/jour pendant 7 jours puis 120 mg x1/jour).
- **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de la posologie en cas d'iinsuffisance rénale légère ou modérée. Adaptation posologique recommandée en cas d' insuffisance rénale sévère (60 mg x1/jour pendant 7 jours puis 90 mg x1/jour). Surveillance étroite des symptômes respiratoires.
- **Patients âgés :** Aucune adaptation chez les patients âgés. En l'absence de données, prudence chez le sujet âgé de plus de 85 ans.



Bilan biologique

NFS, plaquettes + bilans hépatiques, rénal, pancréatique, glycémique réguliers + CPK



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les hommes et les femmes pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt. Une contraception mécanique est obligatoire. Allaitement contre-indiqué.



Surveillance clinique

Tension artérielle, fréquence cardiaque Apparition ou aggravation d'une toux

Métabolismes et transporteurs

	2C8	3A4/5	P-gp	BCRP	MATE1	OCT1	MATE2
Substrat							
Inducteur							
Inhibiteur							

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MÉDICAMENTS SUR LE BRIGATINIB

Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés :** fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc. **Autres:** Cimétidine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. *Exposition plasmatique multipliée par 2 avec l'itraconazole.* Adaptation posologique en cas d'association (dose réduite de 50%) . Après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, reprendre par palier le traitement par brigatinib. Surveillance clinique et/ou pharmacologique.

Avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

Inhibiteurs modérés du 3A4	**Conseil(s) :** Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association.

Avec les inhibiteurs du CYP2C8 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

Hypolipémiants : gemfibrozil. **Anti-asthmatiques :** montelukast **Antibiotiques :** triméthoprime	**Conseil(s) :** Association à prendre en compte. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association

Avec les inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP

amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène	**Conseil(s) :** Association non cliniquement significative. Prudence en cas d'association.

Avec les inducteurs du CYP3A : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine **Autres :** efavirenz, bosentan, dexamethasone (usage systémique)	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Exposition diminuée de 80% avec la rifampicine. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association.

EFFETS DU BRIGATINIB SUR D'AUTRES MÉDICAMENTS

Avec les substrats du CYP3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques des substrats, pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK :** warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux :** atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Autres :** carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	**Conseil(s) :** Association déconseillée avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Avec les substrats des transporteurs P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 et MATE2K : **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer leurs effets indésirables**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

[**BCRP] anticancéreux** : methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan **[BCRP]** rosuvastatine, sulfasalazine **[P-gp] Cardiovasculaires :** digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **[P-gp] Antirétroviraux :** saquinavir, maraviroc **[P-gp] Immunodépresseurs :** ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **[P-gp]** Loperamide, ondansetron **[OCT1]** metformine	**Conseil(s) :** Association déconseillée avec les médicaments à marge thérapeutique étroite

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Pouvant majorer une hypertension : Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe

Inhibiteurs CYP3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs CYP3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com