

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrALUNBRIG^{MC}

Comprimés de brigatinib

Comprimés à 30 mg, 90 mg et 180 mg pour administration orale

Inhibiteur de la protéine kinase (L01XE)

ALUNBRIG^{MC} (brigatinib), indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif, localement avancé (incurable) ou métastatique chez des patients adultes dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (inhibiteur de l'ALK) ou qui avaient présenté une intolérance au crizotinib, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ALUNBRIG^{MC}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [Avis de conformité avec conditions – médicaments](#).

Takeda Canada Inc.
2201 Bristol Circle, bureau 700
Oakville (Ontario) L6H 0J8
www.takeda.com/fr-ca

Date d'approbation initiale :
25 juillet 2018

Date de révision :

Numéro de contrôle de la présentation : 210369

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou la totalité de ses indications.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada. Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
1.1 Personnes âgées.....	4
1.2 Enfants	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
3.2 Dose oubliée.....	10
4 SURDOSAGE	10
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
6.1 Populations particulières.....	16
7 EFFETS INDÉSIRABLES	18
7.1 Aperçu des effets indésirables	18
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	19
7.3 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	21
7.4 Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'essais cliniques.....	24
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
8.1 Interactions médicament-médicament	24
8.2 Interactions médicament-aliments.....	27
8.3 Interactions médicament-herbe médicinale.....	27
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	27
8.5 Interactions médicament-mode de vie	27
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
9.1 Mode d'action	28
9.2 Pharmacodynamie.....	28
9.3 Pharmacocinétique	28
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
12 ESSAIS CLINIQUES	31
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	31
12.2 Résultats des études.....	33
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	35

PrALUNBRIG^{MC}

Comprimés de brigatinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ALUNBRIG^{MC}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [Avis de conformité avec conditions – médicaments](#).

ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif métastatique chez des patients adultes dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (inhibiteur de l'ALK) ou qui avaient présenté une intolérance au crizotinib.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimés 30 mg, 90 mg et 180 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.</i>

AC-C 1 INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) est indiqué en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif métastatique chez des patients adultes dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (inhibiteur de l'ALK) ou qui avaient présenté une intolérance au crizotinib.

Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Sur les 222 patients de l'étude pivot, 23 % étaient âgés de 65 ans et plus. L'âge avancé a été associé à un risque accru d'effets indésirables pulmonaires précoces. Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC} chez les patients de 65 ans ou plus sont limitées. Un ajustement posologique n'est pas requis chez les patients âgés. Il n'existe pas de données sur les patients de plus de 85 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).

Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

AC-C 2 CONTRE-INDICATIONS

ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

AC-C 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose standard

Le schéma posologique recommandé pour ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) est le suivant :

- 90 mg par voie orale une fois par jour pendant les 7 premiers jours;
- Si la dose de 90 mg est tolérée pendant les 7 premiers jours, augmenter la dose à 180 mg par voie orale une fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par ALUNBRIG^{MC} doit se poursuivre jusqu'à ce que la maladie progresse ou que la toxicité soit inacceptable.

ALUNBRIG^{MC} peut être pris avec ou sans aliments. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Le comprimé ne doit pas être mâché ni écrasé.

Ajustements posologiques recommandés

La prise en charge d'effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par ALUNBRIG^{MC} en fonction de l'innocuité et de la tolérabilité individuelles.

Le traitement par ALUNBRIG^{MC} doit être arrêté définitivement si le patient ne tolère pas la dose de 60 mg une fois par jour.

Si ALUNBRIG^{MC} est arrêté pendant 14 jours ou plus pour des raisons autres que des effets indésirables, il faut reprendre le traitement à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours avant d'augmenter la posologie à celle tolérée précédemment.

Les niveaux d'ajustement posologique pour ALUNBRIG^{MC} sont résumés au tableau 1.

Tableau 1 Niveaux de réduction de la dose d'ALUNBRIG^{MC}

Dose	Niveaux de réduction de la dose		
	Premier	Deuxième	Troisième
90 mg une fois par jour (7 premiers jours)	60 mg une fois par jour	Arrêter définitivement	S.O.*
180 mg une fois par jour	120 mg une fois par jour	90 mg une fois par jour	60 mg une fois par jour

* Sans objet

Les ajustements posologiques recommandés d'ALUNBRIG^{MC} pour la prise en charge des effets indésirables sont résumés au tableau 2.

Tableau 2 Ajustements posologiques d'ALUNBRIG^{MC} en cas d'effets indésirables précis

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG ^{MC}
Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou pneumonite	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Si la MPI ou la pneumonite survient au cours des 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose et ne pas augmenter à 180 mg si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée. • Si la MPI ou la pneumonite survient après les 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose. • Si la MPI ou la pneumonite réapparaît, arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC}.
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Si la MPI ou la pneumonite survient au cours des 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial. Reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1), et ne pas augmenter la dose si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée. • Si la MPI ou la pneumonite survient après les 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial. Si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée, reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1); sinon, reprendre à la même dose. • Si la MPI ou la pneumonite réapparaît, arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC}.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement ALUNBRIG ^{MC} .
Hypertension	Hypertension de grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'à ce que l'hypertension retourne à un grade ≤ 1

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG ^{MC}
	(TAS ≥ 160 mm Hg ou TAD ≥ 100 mm Hg, intervention médicale indiquée, prise de plus d'un médicament antihypertenseur, ou traitement plus intensif que le précédent)	(TAS < 140 mm Hg et TAD < 90 mm Hg), ou jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG ^{MC} à la même dose. <ul style="list-style-type: none"> Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à un grade ≤ 1, et reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) ou arrêter définitivement le traitement.
	Hypertension de grade 4 (conséquences mettant la vie en danger, intervention urgente indiquée)	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à un grade ≤ 1, et reprendre à la dose immédiatement inférieure ou arrêter définitivement le traitement (Tableau 1). Récurrence : arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC} en cas de récurrence d'une hypertension de grade 4.
Bradycardie (FC < 60 bpm)	Bradycardie symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus. Si un médicament concomitant reconnu pour causer la bradycardie est identifié et arrêté ou si sa dose est ajustée, reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la même dose dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus. Si on n'identifie aucun médicament concomitant reconnu pour causer la bradycardie, ou s'il n'y a pas d'arrêt ou d'ajustement posologique des médicaments concomitants contributifs, reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.
	Bradycardie ayant des conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC} si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié. Si un médicament concomitant contributif est identifié et arrêté, ou si sa dose est ajustée, reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus, avec une surveillance fréquente selon l'état clinique. Récurrence : arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC}.
Trouble visuel	Grade 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à un trouble de grade 1 ou à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG ^{MC}
		(Tableau 1).
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC}.
Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)	Élévation de grade 3 du taux de CPK (> 5,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 (≤ 2,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 (≤ 2,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
	Élévation de grade 4 du taux de CPK (> 10,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 (≤ 2,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
Élévation du taux de lipase/amylase	Élévation de grade 3 du taux de lipase ou d'amylase (> 2,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 (≤ 1,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade 1 ou moins (≤ 1,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
	Élévation de grade 4 du taux de lipase ou d'amylase (> 5,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 (≤ 1,5 x LSN) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
Hyperglycémie	Grade 3 (> 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) ou plus	<ul style="list-style-type: none"> • Si une prise en charge médicale optimale ne permet pas un contrôle adéquat de l'hyperglycémie, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'à ce qu'un tel contrôle adéquat soit obtenu. Reprendre alors le traitement par ALUNBRIG^{MC} à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) ou l'arrêter définitivement.

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG ^{MC}
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	Élévation de grade ≥ 3 ($> 5,0 \times$ LSN) du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) et taux de bilirubine $\leq 2 \times$ LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial ou à un taux égal ou inférieur à $3 \times$ LSN, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure (selon le Tableau 1).
	Élévation de grade ≥ 2 ($> 3 \times$ LSN) du taux d'ALT ou d'AST avec augmentation du taux de bilirubine totale $> 2 \times$ LSN sans cholestase ni hémolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par ALUNBRIG^{MC}.
Autres effets indésirables	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure ou arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC} (Tableau 1).
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1). • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure ou arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC} (Tableau 1).
bpm = battements par minute; TAD = tension artérielle diastolique; FC = fréquence cardiaque; TAS = tension artérielle systolique; LSN = limite supérieure de la normale		

* Gravité évaluée selon les critères du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

Inhibiteurs puissants du CYP3A : Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG^{MC}. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG^{MC} doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG^{MC} doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Personnes âgées : Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, l'ajustement posologique d'ALUNBRIG^{MC} n'est pas requis chez les patients âgés. Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC} chez les patients de 65 ans ou plus sont limitées. Il n'existe pas de données sur les patients de plus de 85 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

Insuffisance hépatique : Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG^{MC} n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à 1,5 x LSN et AST quelconque). D'après les données existantes, l'insuffisance hépatique légère n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique et l'innocuité d'ALUNBRIG^{MC} n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. En l'absence de données, l'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG^{MC} n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 mL/min). D'après les données existantes, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique et l'innocuité d'ALUNBRIG^{MC} n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $<$ 30 mL/min). En l'absence de données, l'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

Dose oubliée

Si une dose d'ALUNBRIG^{MC} est oubliée ou en cas de vomissements après la prise d'une dose, il ne faut pas administrer une dose additionnelle et la dose suivante d'ALUNBRIG^{MC} doit être prise à l'heure prévue.

4 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'ALUNBRIG^{MC} (brigatinib). S'il y a un surdosage, il faut surveiller le patient pour déceler l'apparition d'effets indésirables et fournir les soins de soutien appropriés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés à 30 mg, 90 mg et 180 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé est composé des ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

Conditionnement : ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) est présenté sous les formes suivantes :

- Trousse de démarrage d'un mois – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 7 comprimés pelliculés à 90 mg (1 plaquette de 7 comprimés) dans une boîte en carton, et 21 comprimés pelliculés à 180 mg (3 plaquettes de 7 comprimés) dans une boîte en carton. Les deux boîtes sont fournies ensemble dans un même emballage en carton.
- 30 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (2 plaquettes de 14 comprimés).
- 90 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 7 comprimés).
- 180 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 7 comprimés).

AC-C

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Effets indésirables pulmonaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)
- Hypertension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire)
- Élévation du taux d'enzymes pancréatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique)
- Hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolique)
- Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil musculo-squelettique)

L'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave ou d'insuffisance rénale grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

ALUNBRIG^{MC} doit seulement être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et ayant de l'expérience dans l'emploi de traitements antinéoplasiques.

Généralités

Les patients sous ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) doivent avoir un statut ALK-positif établi selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK. Le CPNPC ALK-positif doit être évalué par des laboratoires qui ont démontré leurs compétences dans les technologies précises utilisées.

Interactions médicamenteuses

Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG^{MC}. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG^{MC} doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG^{MC} doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG^{MC} (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

In vitro, le brigatinib est un inducteur du CYP3A. Le brigatinib peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. De plus, le brigatinib peut induire l'activité d'autres enzymes et transporteurs (p. ex. le CYP2C, la P-gp) au moyen des mêmes mécanismes d'induction du CYP3A (p. ex. activation du récepteur PXR [pregnane X receptor]) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

ALUNBRIG^{MC} contient du lactose. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients intolérants au lactose.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec ALUNBRIG^{MC}. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le brigatinib est aneugène (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Appareil cardiovasculaire

Bradycardie

La bradycardie, la bradycardie sinusale et la prolongation de l'intervalle PR se sont manifestées chez des patients sous ALUNBRIG^{MC} dans le cadre d'essais cliniques de phase I et II (ALTA). La prudence est de rigueur lorsqu'ALUNBRIG^{MC} est administré en association avec d'autres agents reconnus pour causer la bradycardie. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement (voir Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

Dans l'étude ALTA, la bradycardie a été signalée chez 4,5 % des patients sous ALUNBRIG^{MC} à 180 mg. Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été signalées chez 8,2 % des patients recevant le schéma de 180 mg. Dans le cadre d'une autre étude de détermination de la dose, une fréquence cardiaque réduite a été associée à des concentrations plasmatiques accrues d'ALUNBRIG^{MC} (C_{max}) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES).

Si une bradycardie symptomatique survient, on doit interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} et évaluer les médicaments concomitants reconnus pour causer la bradycardie. Une fois la bradycardie disparue, la dose doit être modifiée en conséquence. S'il y a présence de bradycardie potentiellement mortelle, si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié ou en cas de récurrence, le traitement par ALUNBRIG^{MC} doit être interrompu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une faible fréquence cardiaque initiale (< 60 battements par minute), des antécédents de syncope ou d'arythmie, une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire (AV), une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque et/ou prolongent l'intervalle PR durant le traitement par ALUNBRIG^{MC}. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé pour lui signaler ces symptômes et l'informer sur l'utilisation de tout médicament pour le cœur ou la tension artérielle (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypertension

L'hypertension, l'hypertension de grade 3 et une rétinopathie hypertensive se sont manifestées chez 19 % des patients sous ALUNBRIG^{MC} (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La tension artérielle doit être surveillée régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. L'hypertension doit être traitée selon les lignes directrices standard sur le contrôle de la tension artérielle. S'il est impossible d'éviter l'emploi concomitant d'un produit médicamenteux reconnu pour causer la bradycardie, il faut donc surveiller la fréquence cardiaque plus souvent chez les patients. En cas d'hypertension grave (grade ≥ 3), la prise d'ALUNBRIG^{MC} doit être interrompue jusqu'au retour de l'hypertension à un grade 1 ou jusqu'au retour à l'état initial. La dose doit être modifiée en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans le cadre d'essais cliniques, des troubles visuels, des étourdissements et de la fatigue ont été observés chez des patients recevant ALUNBRIG^{MC}. Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Il faut évaluer la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG^{MC}, et la surveiller périodiquement par la suite (surtout chez les patients atteints de diabète). Un traitement antihyperglycémiant doit être instauré ou optimisé au besoin. Si une prise en charge médicale optimale ne permet pas un contrôle adéquat de l'hyperglycémie, interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} jusqu'à ce qu'un tel contrôle adéquat soit obtenu, puis envisager de réduire la dose d'ALUNBRIG^{MC} (comme il est décrit au Tableau 1) ou arrêter définitivement ALUNBRIG^{MC} (voir EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Élévations du taux d'enzymes pancréatiques

Des élévations du taux d'amylase et de lipase ont été observées chez les patients sous ALUNBRIG^{MC}. Le taux de lipase et d'amylase doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. D'après la gravité des anomalies de laboratoire, la prise d'ALUNBRIG^{MC} doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil musculo-squelettique

Élévations du taux de créatine phosphokinase (CPK)

Des élévations du taux de CPK ont été observées chez des patients sous ALUNBRIG^{MC}. Il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Le taux de CPK doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. D'après la gravité des élévations du taux de CPK, la prise d'ALUNBRIG^{MC} doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Ophthalmologie

Trouble visuel

Des effets indésirables sont survenus sous forme de troubles visuels chez des patients traités par ALUNBRIG^{MC}. Il faut conseiller aux patients de signaler tout symptôme visuel. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes visuels graves, il faut envisager une évaluation ophtalmologique et une réduction de la dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil respiratoire

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires graves, mettant la vie en danger, voire mortels (y compris ceux ayant des caractéristiques évocatrices d'une maladie pulmonaire interstitielle [MPI] ou d'une pneumonite) ont été signalés chez les patients sous ALUNBRIG^{MC} (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Au début du traitement, 6,4 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grades quelconques dans l'étude ALTA, notamment MPI/pneumonite, pneumonie et dyspnée (en l'espace de 9 jours, délai médian d'apparition : 2 jours); 2,7 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grade 3 ou 4 et un patient (0,5 %) a présenté une pneumonie mortelle.

La plupart des effets indésirables pulmonaires (y compris dyspnée, hypoxie, toux, pneumonie et/ou pneumonite – souvent observés avec des opacités linéaires ou des hyperdensités en verre dépoli à l'imagerie thoracique) ont été observés au cours des sept premiers jours suivant l'instauration du traitement (ou la reprise du traitement, après une interruption). Ces effets survenaient généralement dans les 24 à 48 heures. L'étiologie des effets indésirables pulmonaires n'est pas connue.

Les effets indésirables pulmonaires de grade 1 ou 2 ont disparu après l'interruption du traitement ou un ajustement posologique. Un âge plus avancé et un intervalle plus court (moins

de 7 jours) entre la dernière dose de crizotinib et la première dose d'ALUNBRIG^{MC} étaient indépendamment associés à un taux accru de ces effets indésirables pulmonaires précoces. Il faut tenir compte de ces facteurs lorsqu'on instaure le traitement par ALUNBRIG^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Les patients présentant des antécédents de MPI ou de pneumonite d'origine médicamenteuse ont été exclus de l'étude ALTA.

En outre, 2,3 % des patients ont présenté une pneumonite après la deuxième semaine de traitement. Deux patients ont présenté une pneumonite de grade 3 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut surveiller les patients pour déceler toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires (p. ex. dyspnée, toux), en particulier pendant la première semaine de traitement. Des signes de pneumonite chez un patient qui présente une aggravation des symptômes respiratoires doivent être rapidement analysés. Si une pneumonite est soupçonnée, on doit interrompre la prise d'ALUNBRIG^{MC} et évaluer le patient pour déceler d'autres causes des symptômes (p. ex. une embolie pulmonaire, une progression de tumeur, ou une pneumonie infectieuse) et modifier la dose en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Santé sexuelle

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer sous ALUNBRIG^{MC} doivent être avisées de ne pas devenir enceintes. Les hommes traités par ALUNBRIG^{MC} doivent être avisés de ne pas engendrer d'enfant durant le traitement.

Il faut aviser les femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace lors du traitement par ALUNBRIG^{MC} et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée. Il faut aussi aviser les hommes ayant une femme partenaire apte à procréer qu'ils doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lors du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose administrée d'ALUNBRIG^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Il n'existe pas de données humaines concernant les effets d'ALUNBRIG^{MC} sur la fertilité.

Le brigatinib peut nuire à la fertilité des sujets masculins. Une toxicité testiculaire a été observée lors des études à doses répétées chez l'animal. Chez le rat, les résultats comprenaient une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate, ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères; ces effets n'étaient pas réversibles pendant la période de récupération. Chez le singe, les résultats comprenaient une taille réduite des testicules, accompagnée de signes d'hypospermatogenèse observés au microscope; ces effets étaient réversibles pendant la période de récupération. Dans l'ensemble, ces effets sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et le singe ont été notés à des expositions au moins 0,2 fois plus élevées que l'ASC observée chez les patients à la dose de 180 mg une fois par jour. Aucun effet indésirable apparent sur les organes reproducteurs féminins n'a été observé lors des études de toxicologie chez le rat et le singe ayant reçu du brigatinib.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dépistage de l'ALK

Les patients sous ALUNBRIG^{MC} doivent avoir un statut ALK-positif établi selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK. Le CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique doit être évalué par des laboratoires qui ont démontré leurs compétences dans les technologies précises utilisées.

Surveillance de l'innocuité cardiaque

La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. Surveiller la tension artérielle après 2 semaines, puis au moins une fois par mois lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. S'il est impossible d'éviter l'emploi concomitant de médicaments reconnus pour causer la bradycardie, il faut donc surveiller la fréquence cardiaque plus souvent chez les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance de la créatine phosphokinase

Il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Le taux de CPK doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. D'après la gravité des élévations du taux de CPK, la prise d'ALUNBRIG^{MC} doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil musculo-squelettique; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance des enzymes pancréatiques

Le taux de lipase et d'amylase doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG^{MC} (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance de la glycémie

Il faut évaluer la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG^{MC}, et la surveiller périodiquement par la suite. Un traitement antihyperglycémiant doit être instauré ou optimisé au besoin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

ALUNBRIG^{MC} peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} chez les femmes enceintes. ALUNBRIG^{MC} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la mère nécessite un traitement. Si ALUNBRIG^{MC} est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée du risque pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal (où des doses quotidiennes de brigatinib ont été administrées à des rates gravides durant l'organogenèse), des anomalies squelettiques dose-dépendantes ont été observées à des doses aussi faibles qu'environ 0,7 fois l'exposition humaine d'après l'ASC à la dose de 180 mg une fois par jour. Les résultats comprenaient une embryo-létalité, une diminution de la croissance fœtale et des variations squelettiques.

6.1.2 Allaitement

On ignore si le brigatinib est excrété dans le lait maternel humain. Les données dont on dispose ne permettent pas d'exclure le risque d'excrétion du brigatinib dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, il faut aviser les femmes de ne pas allaiter durant le traitement par ALUNBRIG^{MC}.

6.1.3 Personnes âgées

Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la pharmacocinétique du brigatinib entre les patients de moins de 65 ans et les patients âgés. Sur les 222 patients de l'étude pivot, 23 % étaient âgés de 65 ans et plus. Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC} chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Il n'existe pas de données sur les patients de plus de 85 ans. La prudence est de mise lors de l'administration d'ALUNBRIG^{MC} chez des patients âgés, surtout ceux de plus de 85 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).

6.1.4 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

6.1.5 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG^{MC} n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à 1,5 x LSN et AST quelconque). Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique du brigatinib était semblable chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. D'après les données existantes, l'insuffisance hépatique légère n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique et l'innocuité d'ALUNBRIG^{MC} n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. En l'absence de données, l'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières).

6.1.6 Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG^{MC} n'est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 mL/min). Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, la pharmacocinétique du brigatinib était semblable chez les patients ayant une fonction rénale normale et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 mL/min). D'après les données existantes, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique et l'innocuité d'ALUNBRIG^{MC} n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $<$ 30 mL/min). En l'absence de données, l'utilisation d'ALUNBRIG^{MC} n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

AC-C 7 EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Lors d'un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire en cours (ALTA), 219 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib ont été traités par ALUNBRIG^{MC} (brigatinib). Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit ALUNBRIG^{MC} à 90 mg une fois par jour en continu (schéma de 90 mg), soit ALUNBRIG^{MC} à 180 mg une fois par jour avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour (schéma de 180 mg). En cas d'effets indésirables, il était possible de réduire la dose à 60 mg dans les deux groupes.

La durée médiane de traitement par ALUNBRIG^{MC} était de 15,4 mois chez tous les patients traités (13,2 mois pour le schéma de 90 mg, et 17,1 mois pour celui de 180 mg).

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 10 % des patients sous ALUNBRIG^{MC} au schéma recommandé de 180 mg, étaient les suivants : nausées, diarrhée, fatigue, toux, céphalée, éruption cutanée, vomissements, hypertension, dyspnée, myalgie, diminution de l'appétit, spasmes musculaires, constipation, neuropathie périphérique, arthralgie, troubles visuels, douleurs abdominales, étourdissements, œdème et MPI/pneumonite.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (autres que la progression néoplasique ou l'épanchement pleural malin), qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients recevant le schéma de 180 mg, comprenaient la pneumonie (8,2 %) et la pneumonite (8,2 %).

Des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG^{MC} chez 10,9 % (12/110) des patients recevant le schéma de 180 mg. Les EIST les plus fréquents (survenus chez au moins 2 patients recevant le schéma de 180 mg) qui ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG^{MC} étaient la pneumonite, la progression néoplasique et la pneumonie (2,7 % [3/110], 1,8 % [2/110] et 1,8 % [2/110], respectivement).

Des EIST ont entraîné une réduction de la dose chez 30 % (33/110) des patients recevant le schéma de 180 mg. Les EIST qui ont entraîné une réduction de la dose chez au moins 2 % des patients recevant le schéma de 180 mg étaient les suivants : élévation du taux de CPK dans le sang (6,4 % [7/110], pneumonite (2,7 % [3/110]) et éruption cutanée (2,7 % [3/110]).

Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez > 2 % (tous grades) des patients traités par ALUNBRIG^{MC} selon le schéma posologique (schéma de 90 mg une fois par jour et schéma de 90 mg→180 mg une fois par jour) dans l'étude ALTA*

Effets indésirables	90 mg une fois par jour N = 109		90→180 mg une fois par jour N = 110	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	28 (26)	1 (0,9)	26 (24)	1 (0,9)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	18 (17)	0	10 (9,1)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalée [†]	33 (30)	0	39 (35)	2 (1,8)
Neuropathie périphérique [‡]	17 (16)	1 (0,9)	20 (18)	3 (2,7)
Étourdissements	15 (14)	0	16 (15)	0
Dysgueusie	5 (4,6)	0	6 (5,5)	0
Troubles oculaires				
Trouble visuel [§]	9 (8,3)	0	18 (16)	2 (1,8)
Troubles cardiaques				
Bradycardie	7 (6,4)	0	5 (4,5)	0
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	3 (2,8)	1 (0,9)	7 (6,4)	1 (0,9)
Palpitations	1 (0,9)	0	5 (4,5)	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	19 (17)	6 (5,5)	30 (27)	9 (8,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	31 (28)	0	44 (40)	0
Dyspnée [#]	33 (30)	3 (2,8)	29 (26)	2 (1,8)
Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou pneumonite	5 (4,6)	3 (2,8)	11 (10)	4 (3,6)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	41 (38)	1 (0,9)	52 (47)	1 (0,9)
Diarrhée	30 (28)	1 (0,9)	48 (44)	0
Vomissements	39 (36)	2 (1,8)	33 (30)	0
Constipation	24 (22)	1 (0,9)	22 (20)	0
Douleur abdominale [¶]	22 (20)	1 (0,9)	16 (15)	2 (1,8)
Bouche sèche	4 (3,7)	0	10 (9,1)	0
Stomatite	4 (3,7)	1 (0,9)	9 (8,2)	0
Dyspepsie	7 (6,4)	0	7 (6,4)	1 (0,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée ^{**}	20 (18)	2 (1,8)	35 (32)	5 (4,5)
Prurit	9 (8,3)	0	11 (10)	0
Sécheresse cutanée	7 (6,4)	0	2 (1,8)	0

Photosensibilité ^{††}	2 (1,8)	0	2 (1,8)	1 (0,9)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
Myalgie ^{‡‡}	13 (12)	0	27 (25)	1 (0,9)
Spasmes musculaires	16 (15)	0	24 (22)	0
Arthralgie	18 (17)	1 (0,9)	18 (16)	0
Douleur thoracique musculo-squelettique	7 (6,4)	1 (0,9)	9 (8,2)	0
Extrémités douloureuses	16 (15)	1 (0,9)	9 (8,2)	2 (1,8)
Augmentation du taux de créatine phosphokinase ^{§§}	39 (36)	7 (6,4)	55 (50)	15 (14)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{¶¶}	41 (38)	3 (2,8)	46 (42)	1 (0,9)
Pyrexie	21 (19)	0	9 (8,2)	1 (0,9)
Œdème ^{###}	12 (11)	0	12 (11)	0
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	7 (6,4)	1 (0,9)	4 (3,6)	1 (0,9)

* D'après la version 4.0 des critères CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

† Y compris les maux de tête et la sinusite

‡ Y compris la neuropathie sensorielle périphérique et la paresthésie

§ Y compris la cataracte, la diplopie, le glaucome, l'œdème maculaire, la photophobie, la photopsie, l'œdème rétinien, la vision trouble, la baisse d'acuité visuelle, les défauts du champ visuel, les troubles visuels, le décollement du vitré et les corps flottants vitréens

¶ Y compris la bradycardie et la bradycardie sinusale

Y compris la dyspnée et la dyspnée à l'effort

Ⓟ Y compris la distension abdominale, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures, le malaise épigastrique

** Y compris la dermatite acnéiforme, l'érythème, l'éruption exfoliative, l'éruption, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse et l'éruption pustuleuse

†† La photosensibilité n'a pas atteint le seuil de > 2 % (tous grades); elle est toutefois considérée comme un effet indésirable du médicament (EIM)

‡‡ Y compris les douleurs musculo-squelettiques et la myalgie

§§ D'après des évaluations en laboratoire

¶¶ Y compris l'asthénie et la fatigue

Y compris l'œdème du visage, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire et l'enflure du visage

Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Tableau 5 Anomalies de laboratoire survenues chez ≥ 20 % (tous grades)* des patients traités par ALUNBRIG^{MC} selon le schéma dans l'étude ALTA

Anomalie de laboratoire	90 mg une fois par jour N = 109		90→180 mg une fois par jour N = 110	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Paramètres biochimiques				
Hyperglycémie [†]	50 (46)	5 (4,6)	74 (67)	6 (5,5)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	55 (50)	2 (1,8)	71 (65)	3 (2,7)
Augmentation de la lipase	33 (30)	8 (7,3)	51 (46)	11 (10)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	47 (43)	1 (0,9)	50 (45)	5 (4,5)
Augmentation de l'amylase	34 (31)	4 (3,7)	45 (41)	8 (7,3)
Augmentation de la phosphatase alcaline	24 (22)	3 (2,8)	43 (39)	3 (2,7)
Diminution du phosphore	28 (26)	4 (3,7)	35 (32)	7 (6,4)
Prolongation du temps de céphaline activée	36 (33)	2 (1,8)	31 (28)	1 (0,9)
Diminution du potassium	13 (12)	2 (1,8)	24 (22)	2 (1,8)
Diminution du magnésium	22 (20)	0	22 (20)	0
Diminution du sodium	28 (26)	8 (7,3)	22 (20)	4 (3,6)
Augmentation de la créatinine sanguine [‡]	12 (11)	0	16 (15)	0
Hématologie				
Anémie	36 (33)	1 (0,9)	54 (49)	2 (1,8)
Lymphopénie	33 (30)	5 (4,6)	44 (40)	14 (13)
Diminution du nombre de globules blancs	20 (18)	0	26 (24)	0

* D'après la version 4.0 des critères CTCAE

[†] Une élévation de l'insulinémie a également été observée avec les deux schémas

[‡] L'augmentation de la créatinine sanguine n'a pas atteint le seuil de > 20 % (tous grades); elle est toutefois considérée comme un effet indésirable du médicament (EIM)

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'essais cliniques

Effets indésirables pulmonaires

Au début du traitement, 6,4 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grades quelconques dans l'étude ALTA, notamment MPI/pneumonite, pneumonie et dyspnée (en l'espace de 9 jours, délai médian d'apparition : 2 jours); 2,7 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grade 3 ou 4 et un patient (0,5 %) a présenté une pneumonie mortelle. À la suite d'effets indésirables de grade 1 ou 2, le traitement par ALUNBRIG^{MC} a été interrompu puis repris, ou la dose a été réduite.

En outre, 2,3 % des patients ont présenté une pneumonite plus tard au cours du traitement (délai d'apparition médian : 150 jours), dont deux patients qui ont présenté une pneumonite de grade 3 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude ALTA, 13,5 % des patients \geq 65 ans ont présenté un effet indésirable pulmonaire précoce, comparativement à 4,2 % des patients $<$ 65 ans.

Hypertension

Dans l'étude ALTA, l'hypertension a été signalée chez 27 % des patients sous ALUNBRIG^{MC} avec le schéma de 180 mg, et 8,2 % ont présenté une hypertension de grade 3. Une hypertension nécessitant une réduction de la dose a été observée chez 0,9 % des patients recevant le schéma de 180 mg. Des élévations de la tension artérielle systolique et diastolique ont été observées avec le temps (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bradycardie

Dans l'étude ALTA, la bradycardie a été signalée chez 4,5 % des patients sous ALUNBRIG^{MC} à 180 mg.

Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été signalées chez 8,2 % des patients recevant le schéma de 180 mg. Dans le cadre d'une autre étude de détermination de la dose (étude 101), une fréquence cardiaque réduite a été associée à des concentrations plasmatiques accrues d'ALUNBRIG^{MC} (C_{max}) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude de détermination de la dose, une prolongation de l'intervalle PR dépendante de la concentration a été observée lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}. Toutefois, les valeurs moyennes absolues de l'intervalle PR liées à la dose de 180 mg sont demeurées entre 120 et 200 millisecondes (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Trouble visuel

Au cours de l'étude ALTA, on a constaté des effets indésirables sous forme de troubles visuels chez 16 % des patients traités par le brigatinib dans le cadre du schéma de 180 mg. Parmi eux, deux effets indésirables de grade 3 (1,8 %) ont été signalés, notamment un œdème maculaire et une cataracte.

Des troubles visuels ayant nécessité une réduction de la dose ont été signalés chez deux patients (1,8 %) recevant le schéma de 180 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)

Au cours de l'étude ALTA, des élévations du taux de créatine phosphokinase (CPK) ont été signalées chez 50 % des patients traités par ALUNBRIG^{MC} dans le cadre du schéma de 180 mg. L'incidence des élévations de grade 3-4 du taux de CPK était de 14 %. Le délai médian avant l'apparition des élévations du taux de CPK était de 27 jours.

Une réduction de la dose a été nécessaire en raison d'une élévation du taux de CPK chez 6,4 % des patients recevant le schéma de 180 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations du taux d'enzymes pancréatiques

Dans l'étude ALTA, des élévations du taux d'amylase et de lipase ont été signalées chez 41 % et 46 % des patients traités par ALUNBRIG^{MC} dans le cadre du schéma de 180 mg, respectivement. Les incidences des élévations de grades 3 et 4 s'élevaient à 7,3 % pour

l'amylase et à 10 % pour la lipase. Le délai médian avant l'apparition était de 16 jours pour les élévations du taux d'amylase, et de 29 jours pour les élévations du taux de lipase.

Dans l'étude ALTA, les élévations du taux d'amylase et de lipase n'étaient pas associées à la pancréatite clinique.

Une réduction de la dose en raison d'élévations du taux de lipase et d'amylase a été nécessaire chez 1,8 % et 0,9 % des patients recevant le schéma de 180 mg, respectivement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations des enzymes hépatiques

Dans l'étude ALTA, des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été signalées chez 45,5 % et 64,5 % (respectivement) des patients sous ALUNBRIG^{MC} à 180 mg par jour. L'incidence des élévations de grades 3 et 4 de l'ALT et de l'AST étaient de 4,5 % et de 2,7 %, respectivement.

Hyperglycémie et augmentation du taux d'insuline

Dans l'étude ALTA, 67 % des patients ont présenté une hyperglycémie. Une hyperglycémie de grade 3 est survenue chez 5,5 % des patients, et une augmentation du taux d'insuline a été observée chez 59,1 % des patients.

Aucun patient n'a eu besoin d'une réduction de la dose en raison d'une hyperglycémie ou d'une augmentation du taux d'insuline.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib

Inhibiteurs du CYP3A

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est un substrat du cytochrome P3A4/5. L'administration de multiples doses d'itraconazole à 200 mg deux fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 90 mg a fait augmenter de 21 % la C_{max} de brigatinib, de 101 % l' ASC_{0-INF} (augmentation par un facteur de 2) et de 82 % l' ASC_{0-120} (augmentation par un facteur de < 2), comparativement à une dose de brigatinib à 90 mg administrée seule (voir le tableau 6, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique).

L'effet des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. le diltiazem et le vérapamil) sur la pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudié (voir le tableau 6).

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent aussi augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doivent être évités.

Inhibiteurs du CYP2C8

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est un substrat du cytochrome P2C8. L'administration de multiples doses de gemfibrozil à 600 mg deux fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP2C8) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 90 mg a fait diminuer de 41 % la C_{max} de brigatinib, de 12 % l' ASC_{0-INF} et de 15 % l' ASC_{0-120} , comparativement à une dose de brigatinib à 90 mg administrée seule. Lorsque des inhibiteurs puissants du CYP2C8 sont administrés en concomitance, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG^{MC} n'est requis.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP

Le brigatinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) *in vitro*. Le brigatinib est très soluble et très perméable. Par conséquent, l'inhibition de la P-gp et de la BCRP ne devrait pas entraîner une variation cliniquement significative quant à l'exposition systémique du brigatinib. Lorsque des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sont administrés en concomitance, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG^{MC} n'est requis.

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de brigatinib

Inducteurs du CYP3A

L'administration de multiples doses quotidiennes de rifampicine à 600 mg (un puissant inducteur du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 180 mg a fait diminuer de 60 % la C_{max} de brigatinib, de 80 % l' ASC_{0-INF} (diminution par un facteur de 5) et de 80 % l' ASC_{0-120} (diminution par un facteur de 5), comparativement à une dose de brigatinib à 180 mg administrée seule (voir le tableau 6).

L'effet des inducteurs modérés du CYP3A sur la pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudié

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le brigatinib

Substrats du CYP3A

Selon des études *in vitro* dans les hépatocytes, le brigatinib est un inducteur du CYP3A. Aucune étude clinique n'a été menée sur les interactions médicament-médicament avec les substrats sensibles du CYP3A. Le brigatinib peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante d'ALUNBRIG^{MC} et de substrats du CYP3A, y compris des contraceptifs hormonaux, peut entraîner une diminution des concentrations et une perte d'efficacité des substrats du CYP3A (voir le tableau 6).

Substrats de transporteurs

Le brigatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K *in vitro*. L'administration de brigatinib en concomitance avec des substrats de la P-gp et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K peut augmenter leurs concentrations plasmatiques (voir le tableau 6).

Agents pouvant diminuer la fréquence cardiaque

ALUNBRIG^{MC} diminue la fréquence cardiaque et prolonge l'intervalle PR. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration concomitante d'ALUNBRIG^{MC} et d'autres médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou prolongent l'intervalle PR (voir le tableau 6; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec ALUNBRIG^{MC}

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire
Interactions pharmacocinétiques (médicaments pouvant influencer sur l'exposition au brigatinib)			
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. itraconazole, clarithromycine, télithromycine, ritonavir, cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir)	EC	Augmentation de 21 % de la C _{max} et de 101 % de l'ASC _{0-INF} du brigatinib.	Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG ^{MC} . Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG ^{MC} doit être réduite d'environ 50 % (c'est-à-dire qu'elle doit passer de 180 mg à 90 mg, ou de 90 mg à 60 mg). Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG ^{MC} doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A..

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis)	EC	Réduction de 60 % de la C_{max} et de 80 % de l' ASC_{0-INF} du brigatinib.	Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG ^{MC} .
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil)	T	L'effet des inhibiteurs modérés du CYP3A sur la pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudié.	Les inhibiteurs modérés du CYP3A peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib. Les patients doivent être étroitement surveillés lorsqu'ALUNBRIG ^{MC} est administré en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A..
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline)	T	L'effet des inducteurs modérés du CYP3A sur la pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudié.	Les inhibiteurs modérés du CYP3A peuvent réduire les concentrations plasmatiques de brigatinib. Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG ^{MC} .
Interactions pharmacocinétiques (médicaments dont l'exposition peut être altérée par le brigatinib)			
Substrats du CYP3A (p. ex. simvastatine, cyclosporine, cisapride, alcaloïdes de l'ergot, fentanyl, pimoziide, sirolimus, tacrolimus, quétiapine)	T	L'effet du brigatinib sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A n'a pas été étudié.	<i>In vitro</i> , le brigatinib induit l'activité du CYP3A et peut diminuer les concentrations des substrats du CYP3A. Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats du CYP3A dont l'index thérapeutique est étroit, afin de détecter toute perte d'efficacité lors de l'administration concomitante d'ALUNBRIG ^{MC} .
Substrats des enzymes inductibles et des transporteurs du récepteur PXR (<i>pregnane X receptor</i>) (p. ex. CYP2C, P-gp)	T	L'effet du brigatinib sur la pharmacocinétique des substrats des enzymes inductibles et des transporteurs du récepteur PXR n'a pas été étudié.	Le brigatinib peut aussi induire l'activité d'autres enzymes et transporteurs et diminuer les concentrations de leurs substrats par l'entremise des mêmes mécanismes responsables de l'induction du CYP3A (p. ex. activation du récepteur PXR). Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats du CYP3A dont l'index thérapeutique est étroit, afin de détecter toute perte d'efficacité lors de l'administration concomitante d'ALUNBRIG ^{MC} .
Substrats de la P-gp, de la BCRP, et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K (p. ex. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine, méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine, metformine)	T	L'effet du brigatinib sur la pharmacocinétique des substrats des transporteurs n'a pas été étudié.	<i>In vitro</i> , le brigatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K. Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit (p. ex. digoxine, dabigatran, méthotrexate) administrés en concomitance avec ALUNBRIG ^{MC} .

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire
Interactions pharmacodynamiques			
Agents qui ralentissent la fréquence cardiaque (p. ex. antiarythmiques, antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, inhibiteurs des canaux calciques autres que la dihydropyridine, glucosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate, inhibiteurs de la protéase du VIH, agonistes des récepteurs alpha ₂ -adrénergiques et inhibiteurs du courant I _f)	T	L'effet de l'administration concomitante de brigatinib et d'agents qui ralentissent la fréquence cardiaque n'a pas été étudié.	Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration concomitante d'ALUNBRIG ^{MC} et d'agents qui ralentissent la fréquence cardiaque.

EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliments

Chez des sujets en bonne santé, ALUNBRIG^{MC} administré après un repas riche en graisses a fait diminuer de 13 % la C_{max} de brigatinib (sans effet sur l'ASC), comparativement à la C_{max} et à l'ASC après une nuit à jeun. ALUNBRIG^{MC} peut être pris avec ou sans aliments.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doivent être évités.

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un puissant inducteur du CYP3A. L'administration concomitante de millepertuis et d'ALUNBRIG^{MC} doit être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT).

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'ALUNBRIG^{MC} sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser une machine. Des troubles visuels, des étourdissements et de la fatigue ont été observés dans le cadre d'essais cliniques. Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes lors du traitement par ALUNBRIG^{MC}.

Mode d'action

Le brigatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible l'ALK, la ROS1, le récepteur du facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1R). C'est contre l'ALK que le brigatinib est le plus actif. Dans des épreuves *in vitro* et *in vivo*, le brigatinib a inhibé l'autophosphorylation de l'ALK et la phosphorylation (médiée par l'ALK) de la protéine de signalisation en aval STAT3.

Le brigatinib a inhibé la prolifération *in vitro* de lignées cellulaires exprimant l'EML4-ALK et les protéines de fusion NPM-ALK; il a aussi entraîné une inhibition dose-dépendante des cellules xénogreffées de CPNPC exprimant l'EML4-ALK chez la souris.

Aux concentrations qui sont atteintes lors de l'usage clinique (≤ 500 nM), le brigatinib a inhibé la viabilité *in vitro* des cellules exprimant l'EML4-ALK et 17 formes mutantes associées à la résistance aux inhibiteurs de l'ALK, y compris le crizotinib. Aucune mutation de l'ALK liée à la résistance au brigatinib n'a été observée. L'administration de brigatinib a entraîné une activité antitumorale et a prolongé la survie chez des souris dont la lignée de cellules tumorales (activées par l'ALK) avait été implantée par voie intracrânienne.

Le brigatinib a présenté une activité clinique et *in vivo* contre plusieurs formes mutantes d'EML4-ALK, y compris les mutants G1202R et L1196M identifiés dans des tumeurs de CPNPC chez des patients dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib. Durant l'étude de phase II ALTA, les échantillons de tissus tumoraux initiaux ont été évaluables chez 17 des 222 patients inscrits. Des réponses partielles ont été observées chez des patients avec ou sans mutations secondaires dans le domaine de la kinase ALK (y compris un patient ayant une mutation secondaire G1202R dans le domaine de la kinase ALK).

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Les effets du brigatinib observés à l'électrocardiogramme ont été évalués chez 123 patients présentant des tumeurs malignes avancées après l'administration d'ALUNBRIG^{MC} une fois par jour (doses de 30 mg à 240 mg). Durant le traitement à l'état d'équilibre, les résultats d'ECG en série ont été consignés au jour 29. Chez les patients traités par le brigatinib à 180 mg/jour au jour 29 (N = 61), la variation moyenne par rapport au départ observée 2 heures après l'administration du médicament était de -6,0 bpm (IC à 90 % : -8,5 à -3,4) pour la fréquence cardiaque, de 10,6 ms (IC à 90 % : 8,2 à 13,0) pour l'intervalle PR et de 0,7 ms (IC à 90 % : -1,9 à 3,3) pour l'intervalle QTcF (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents pouvant diminuer la fréquence cardiaque).

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration de doses orales uniques de brigatinib (30 à 240 mg), le délai médian avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) variait entre 1 et 4 heures après l'administration de la dose. Les moyennes géométriques (CV en %) de la C_{max} (à l'état d'équilibre) de brigatinib aux doses de 90 mg et 180 mg une fois par jour étaient de 552 ng/mL (65 %) et de 1 452 ng/mL (60 %) respectivement, et les ASC_{0-tau} correspondantes étaient de 8 165 h ng/mL (57 %) et de 20 276 h·ng/mL (56 %) respectivement. Après l'administration d'une

dose unique et de doses répétées de brigatinib, l'exposition systémique était proportionnelle à la dose pour l'intervalle posologique de 60 mg à 240 mg une fois par jour. Le rapport d'accumulation moyen après l'administration de doses répétées était de 1,9 à 2,4.

Chez des sujets en bonne santé, ALUNBRIG^{MC} administré après un repas riche en graisses a fait diminuer de 13 % la C_{max} de brigatinib (sans effet sur l'ASC), comparativement à la C_{max} et à l'ASC après une nuit à jeun.

Distribution : Le brigatinib a une affinité de liaison de 91 % pour les protéines plasmatiques humaines, et la liaison ne dépend pas de la concentration. Le rapport de concentration dans le sang et le plasma est de 0,69. Après l'administration par voie orale de brigatinib à 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique du volume de distribution apparent (V_z/F) à l'état d'équilibre était de 153 L.

Métabolisme : Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de [¹⁴C]-brigatinib (180 mg) à des sujets en bonne santé, la N-déméthylation et la conjugaison en cystéine étaient les deux voies principales de clairance métabolique. Le brigatinib sous forme inchangée (92 %) et son principal métabolite, AP26123 (3,5 %), étaient les principaux composants radioactifs en circulation. Chez les patients, l'ASC à l'état d'équilibre d'AP26123 était inférieure à 10 % de l'exposition au brigatinib. *In vitro*, le métabolite AP26123 avait un pouvoir d'inhibition de l'ALK qui était près de 3 fois plus faible que celui du brigatinib.

Élimination : Après l'administration par voie orale de brigatinib à 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) du brigatinib à l'état d'équilibre était de 13 L/h. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne pertinente sur le plan clinique était de 25 h, ce qui concorde avec le rapport d'accumulation observé de 1,9 à 2,4.

Après l'administration d'une dose unique de 180 mg par voie orale de [¹⁴C]-brigatinib à 6 sujets masculins en bonne santé, 65 % de la dose administrée ont été récupérés dans les fèces, alors que 25 % de la dose administrée ont été récupérés dans les urines. Le brigatinib sous forme inchangée représentait 41 % et 86 % de la radioactivité totale dans les fèces et les urines, respectivement.

Populations particulières et affections

Personnes âgées : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

Sexe : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.

Race : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la race n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.

Poids corporel : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le poids corporel était une variable de la pharmacocinétique du brigatinib significative sur le plan statistique. Toutefois, le poids corporel n'a eu aucun effet pertinent sur le plan clinique à l'égard de l'innocuité et de l'efficacité du brigatinib. Les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 100 kg doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insuffisance hépatique : Puisque l'élimination par le foie est une importante voie d'excrétion pour le brigatinib, l'insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de brigatinib. La pharmacocinétique du brigatinib était semblable chez les patients dont la fonction hépatique est normale et chez ceux atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine totale $>$ 1 à 1,5 x LSN et valeur d'AST quelconque) selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population. D'après les données existantes, l'insuffisance hépatique légère n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du brigatinib était semblable chez les patients dont la fonction rénale est normale et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine \geq 30 mL/min) selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population. D'après les données existantes, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG^{MC}. La pharmacocinétique du brigatinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposer à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Garder en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

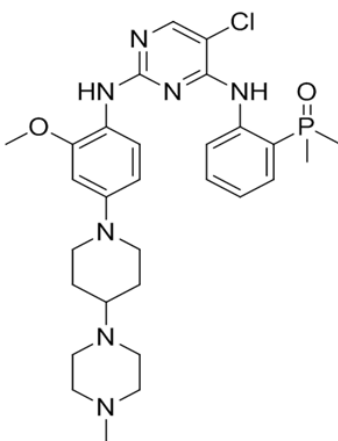
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : brigatinib

Nom chimique : 5-chloro-N⁴-[2-(diméthylphosphoryl)phényl]-N²-{2-méthoxy-4[4-(4-méthylpipérazine-1-yl)pipéridine-1-yl]phényl}pyrimidine-2,4-diamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₃₉ClN₇O₂P 584,10 g/mol

Formule développée : brigatinib



Propriétés physicochimiques : Le brigatinib est un solide de couleur blanc cassé à beige/havane uniforme. Son point de fusion est de 214 °C. Les coefficients pKa sont les suivants : 1,73 ± 0,02 (base), 3,65 ± 0,01 (base), 4,72 ± 0,01 (base) et 8,04 ± 0,01 (base). La solubilité aqueuse du brigatinib dépend du pH (c.-à-d. que la solubilité aqueuse est > 300 mg/mL à un pH d'environ 2,4, et de 11 mg/mL à un pH d'environ 7,2). Le brigatinib ne contient pas de centres chiraux.

AC-C

12 ESSAIS CLINIQUES

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité du brigatinib ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique et ouvert en cours (ALTA) mené chez 222 patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib. Les critères d'admissibilité ont permis l'inscription des patients qui : présentaient un réarrangement établi de l'ALK (selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK); avaient un indice de performance ECOG de 0 à 2; avaient déjà subi une chimiothérapie; et présentaient des métastases dans le système nerveux central (SNC), pourvu que leur état ait été stable sur le plan neurologique et qu'ils n'aient pas eu besoin d'une dose croissante de corticostéroïdes. Les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumonite liée aux médicaments étaient exclus.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit le brigatinib à 90 mg une fois par jour (schéma de 90 mg, n = 112), soit le brigatinib à 180 mg une fois par jour avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour (schéma de 180 mg, n = 110). Des évaluations de la maladie ont été réalisées toutes les 8 semaines durant les cycles 3 à 15 et toutes les 12 semaines par la suite. La durée médiane du suivi était de 17,9 mois. La répartition aléatoire était stratifiée selon les métastases cérébrales (présence, absence) et la meilleure réponse antérieure au traitement par le crizotinib (réponse complète ou partielle, toute autre réponse ou réponse inconnue).

Le principal paramètre d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO) confirmé, tel qu'évalué par l'investigateur au moyen des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). Les autres paramètres d'évaluation comprenaient les suivants : le TRO confirmé, tel qu'évalué par un comité d'examen indépendant (CEI); le délai avant la réponse; la survie sans progression (SSP); la durée de la réponse (DDR); le taux de contrôle de la maladie (TCM); la survie globale; la qualité de vie; et le TRO intracrânien, la DDR intracrânienne et la SSP intracrânienne tels qu'évalués par un CEI.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales dans l'étude ALTA sont présentées au tableau 7. Dans cette étude, 95 % des sujets étaient d'anciens fumeurs ou n'avaient jamais fumé et 98 % avaient une maladie de stade IV. Les sites les plus fréquents de métastases extrathoraciques comprenaient le cerveau (69 % des patients, dont 62 % avaient déjà reçu une radiothérapie au cerveau), les os (40 %) et le foie (26 %).

Les résultats liés à l'efficacité systémique évalués par l'investigateur et un CEI provenant de l'analyse ALTA sont résumés au tableau 8.

Tableau 7 Caractéristiques démographiques et pathologiques chez des patients atteints d'un cancer ALK-positif traités par ALUNBRIG^{MC} dans l'étude ALTA

Caractéristique	90 mg die (n = 112)	90 mg → 180 mg die (n = 110)	Total (N = 222)
Sexe, n (%)			
Hommes	50 (44,6)	46 (41,8)	96 (43,2)
Femmes	62 (55,4)	64 (58,2)	126 (56,8)
Âge (ans)			
Médiane (intervalle)	51 (18 à 82)	57 (20 à 81)	54 (18 à 82)
Race, n (%)			
Blanche	72 (64,3)	76 (69,1)	148 (66,7)
Asiatique	39 (34,8)	30 (27,3)	69 (31,1)
Autre	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	34 (30,4)	45 (40,9)	79 (35,6)
1	71 (63,4)	56 (50,9)	127 (57,2)
2	7 (6,3)	9 (8,2)	16 (7,2)
Antécédents d'usage du tabac, n (%)			
Non	71 (63,4)	63 (57,3)	134 (60,4)
Oui	40 (35,8)	47 (42,7)	87 (39,2)
Inconnu	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Histologie, n (%)			
Adénocarcinome	107 (95,5)	108 (98,2)	215 (96,8)

Carcinome épidermoïde	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,4)
Carcinome à grandes cellules	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Carcinome adénoquameux	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Carcinome muco-épidermoïde	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Métastases cérébrales au départ, n (%)			
Présentes	80 (71,4)	74 (67,3)	154 (69,4)
Chimiothérapie antérieure, n (%)			
Oui	83 (74,1)	81 (73,6)	164 (73,9)
Meilleure réponse à un traitement antérieur par le crizotinib, n (%)			
RP ou RC	71 (63,4)	73 (66,4)	144 (64,9)
Autre réponse ou inconnue	41 (36,6)	37 (33,6)	78 (35,1)

Résultats des études

Tableau 8 Résultats d'efficacité dans l'étude ALTA (population en ITT)

Paramètres d'efficacité	Évaluation de l'investigateur		Évaluation d'un CEI	
	Schéma de 90 mg* N = 112	Schéma de 180 mg [†] N = 110	Schéma de 90 mg* N = 112	Schéma de 180 mg [†] N = 110
Taux de réponse objective				
(%)	45,5 %	55,5 %	50,9 %	54,5 %
IC à 95 % [‡]	(36,1 à 55,2)	(45,7 à 64,9)	(41,3 à 60,5)	(44,8 à 64,1)
Réponse complète (%)	1,8 %	4,5 %	5,4 %	5,5 %
Réponse partielle (%)	43,8 %	50,9 %	45,5 %	49,1 %
Durée de la réponse				
Médiane (mois)	12,0	13,8	13,8	14,8
IC à 95 %	(9,2 à 17,7)	(10,2 à 17,5)	(7,4 à NE)	(12,6 à NE)

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

* Schéma de 90 mg une fois par jour

[†] 180 mg une fois par jour avec période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour

[‡] L'intervalle de confiance est de 97,5 % pour le TRO évalué par l'investigateur, et de 95 % pour le TRO évalué par un CEI

La SSP évaluée par l'investigateur pour le schéma de 90 mg et le schéma de 180 mg était de 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 11,1) et de 15,6 mois (IC à 95 % : 11,1 à 19,4), respectivement. La SSP évaluée par un CEI pour le schéma de 90 mg et le schéma de 180 mg était de 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 12,8) et de 16,7 mois (IC à 95 % : 11,6 à non estimable), respectivement.

Un CEI a effectué des évaluations pour connaître le TRO intracrânien et la durée de la réponse intracrânienne chez des patients de l'étude ALTA qui présentaient des métastases cérébrales mesurables (≥ 10 mm dans le plus long diamètre) au départ. Ces évaluations sont résumées au tableau 9.

Tableau 9 Efficacité intracrânienne chez des patients ayant des métastases cérébrales mesurables au départ dans l'étude ALTA – Paramètre d'efficacité évalué par un CEI

Paramètre d'efficacité évalué par un CEI	Patients ayant des métastases cérébrales mesurables au départ	
	Schéma de 90 mg* (N = 26)	Schéma de 180 mg† (N = 18)
Taux de réponse objective intracrânien		
(%)	50,0 %	66,7 %
IC à 95 %	(29,9 à 70,1)	(41,0 à 86,7)
Taux de réponse complète	7,7 %	0,0 %
Taux de réponse partielle	42,3 %	66,7 %
Durée de la réponse intracrânienne[‡]		
Médiane (mois)	NE	16,6
Intervalle	2,0 à 19,4+	1,9 à 16,6

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

* Schéma de 90 mg une fois par jour

† 180 mg une fois par jour avec période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour

‡ Les événements comprenaient la progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions, augmentation du diamètre des lésions cibles intracrâniennes $\geq 20\%$ par rapport au nadir, ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou le décès.

Personnes âgées

Sur le nombre total de patients ayant participé à une étude de phase II (N = 222), qui étaient atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique et dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (étude ALTA), 19 % étaient âgés de 65 à 74 ans et 4,1 % de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité chez les patients âgés de plus de 85 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie chez l'animal

Une évaluation de l'innocuité non clinique chez le rat et le singe a permis d'identifier un risque de toxicité dans plusieurs organes, notamment l'appareil digestif, la moelle osseuse, les yeux, les testicules, le foie, les reins, les os et le cœur. Ces effets étaient généralement réversibles pendant la période de récupération sans administration de médicament; or, les effets sur les yeux et les testicules étaient des exceptions notables en raison de l'absence de rétablissement.

Mutagenicité

Le brigatinib n'était pas mutagène *in vitro* dans l'essai de mutation réverse sur bactéries (Ames), ni dans l'essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères. Toutefois, il a fait légèrement augmenter le nombre de micronoyaux dans un test du micronoyau sur la moelle osseuse de rats. Le mécanisme d'induction des micronoyaux était une ségrégation chromosomique anormale (aneugénicité) et non pas un effet clastogène sur les chromosomes. Cet effet a été observé à une exposition environ 5 fois plus élevée que l'exposition humaine à la dose quotidienne de 180 mg une fois par jour. Il ne devrait donc pas y avoir de risque génotoxique chez l'humain.

À LIRE POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ALUNBRIG^{MC}**
Comprimés de brigatinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALUNBRIG^{MC} (brigatinib) et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé : il ne donne pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de votre état médical et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'ALUNBRIG^{MC}.

Les raisons d'utiliser ALUNBRIG^{MC} :

ALUNBRIG^{MC} est utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). On a recours au médicament lorsque ce type de cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (cancer métastatique). On utilise ALUNBRIG^{MC} uniquement chez les patients dont la maladie s'est aggravée après un traitement par le crizotinib ou chez les patients qui ne peuvent pas prendre le crizotinib.

ALUNBRIG^{MC} ne doit être employé que dans les cas où le cancer du poumon est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique). Avant de commencer à prendre ALUNBRIG^{MC}, vous devez passer des tests pour vérifier que le cancer dont vous êtes atteint présente bien ce changement.

Pour d'autres détails, veuillez consulter l'encadré sommaire de l'avis de conformité avec conditions (AC-C) ci-dessous.

« Pour les indications suivantes, ALUNBRIG^{MC} a été approuvé *avec conditions* (AC-C).

- ALUNBRIG^{MC} est utilisé pour traiter un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). On a recours au médicament lorsque ce type de cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (cancer métastatique). On utilise ALUNBRIG^{MC} uniquement chez les patients dont la maladie s'est aggravée après un traitement par le crizotinib ou chez les patients qui ne peuvent pas prendre le crizotinib.
- ALUNBRIG^{MC} ne doit être employé que dans les cas où le cancer est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique).

Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent convenir par écrit d'indiquer clairement sur la monographie que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Mises en garde et précautions importantes

ALUNBRIG^{MC} peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite.** Il s'agit de problèmes pulmonaires graves qui peuvent causer des problèmes respiratoires, un essoufflement, une toux ou de la fièvre qui peuvent se solder par un décès.
- **Hypertension**, c'est-à-dire une tension artérielle élevée.
- **Élévation du taux d'enzymes pancréatiques**, soit une augmentation du taux d'amylase ou de lipase dans le sang. Cette augmentation peut entraîner une perte de poids, des nausées ou une douleur abdominale qui s'aggrave lorsqu'on mange.
- **Hyperglycémie**, c'est-à-dire une augmentation du taux de sucre dans le sang.
- **Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)**, ce qui signifie un taux supérieur à la normale de CPK dans le sang. Cette augmentation du taux de CPK peut causer une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires.

ALUNBRIG^{MC} n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (problèmes de foie) modérée ou grave.

ALUNBRIG^{MC} n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale (problèmes de reins) grave.

Seuls les médecins ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux peuvent prescrire ALUNBRIG^{MC}.

Comment ALUNBRIG^{MC} agit-il?

ALUNBRIG^{MC} peut ralentir ou arrêter la progression du cancer du poumon si le cancer est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique). ALUNBRIG^{MC} peut ainsi ralentir la croissance et la propagation du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Quels sont les ingrédients d'ALUNBRIG^{MC}?

Ingrédient médicinal : brigatinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé est composé des ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

ALUNBRIG^{MC} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : à 30 mg, à 90 mg et à 180 mg

Ne prenez pas ALUNBRIG^{MC} si :

- vous êtes allergique au brigatinib ou à un autre ingrédient d'ALUNBRIG^{MC}

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALUNBRIG^{MC}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques, y compris une fréquence cardiaque lente;
- vous avez des problèmes de tension artérielle élevée;
- vous prenez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle ou maîtriser votre fréquence cardiaque;
- vous avez des problèmes de vision;
- vous avez des problèmes musculaires, notamment des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec vos reins;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre foie;
- vous êtes atteint de diabète ou avez un taux élevé de sucre dans le sang;
- vous êtes enceinte;
- vous croyez être enceinte;
- vous et votre partenaire prévoyez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans. On ne connaît pas les effets d'ALUNBRIG^{MC} chez les personnes de moins de 18 ans;
- vous avez une intolérance au lactose, car ALUNBRIG^{MC} contient du lactose.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants lors du traitement par ALUNBRIG^{MC} :

- En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes tels que toux avec ou sans mucus, fièvre, douleur thoracique, difficulté respiratoire ou essoufflement, surtout au cours de la première semaine de traitement, car ces symptômes peuvent être des signes de problèmes pulmonaires graves.
- Si vous présentez un ralentissement de la fréquence cardiaque, si vous vous sentez étourdi ou avez une sensation de tête légère, ou si vous avez des évanouissements pendant le traitement.
- Si vous ressentez une soif excessive ou si vous urinez souvent, car ce sont peut-être des signes d'un taux élevé de sucre dans le sang.
- En cas d'apparition ou d'aggravation de signes et de symptômes de problèmes musculaires, notamment une douleur musculaire inexplicquée ou une douleur musculaire qui ne disparaît pas, et une sensibilité ou une faiblesse musculaires.

Autres mises en garde à connaître :

- ALUNBRIG^{MC} ne doit être employé que dans les cas où le cancer du poumon est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique). Avant de commencer à prendre ALUNBRIG^{MC}, vous devez passer des tests pour vérifier que le cancer dont vous êtes atteint présente bien ce changement.
- Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous vous sentez fatigué ou étourdi, ou si vous avez des problèmes de vision pendant le traitement par ALUNBRIG^{MC}.
- ALUNBRIG^{MC} peut diminuer la fertilité chez les hommes.

Le médecin devra peut-être changer la posologie, interrompre temporairement ou arrêter définitivement votre traitement par ALUNBRIG^{MC}.

Grossesse et allaitement

- **Femmes enceintes**

ALUNBRIG^{MC} peut nuire à l'enfant à naître. Vous devez aviser votre professionnel de la santé si vous êtes ou croyez être enceinte. Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous envisagez de devenir enceinte.

- **Femmes qui allaitent**

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par ALUNBRIG^{MC} ni durant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Contraception chez les hommes et les femmes

- **Femmes**

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par ALUNBRIG^{MC}. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale et hautement efficace tout au long du traitement par ALUNBRIG^{MC} et pendant les 4 mois suivant la fin du traitement. Les méthodes contraceptives hormonales, comme les contraceptifs oraux (la pilule contraceptive), pourraient se révéler inefficaces durant le traitement par ALUNBRIG^{MC}. Demandez conseil à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives efficaces.

- **Hommes**

Ne concevez pas d'enfant pendant votre traitement par ALUNBRIG^{MC} et durant les 3 mois suivant la fin du traitement. Vous devez utiliser des condoms si vous avez des relations sexuelles pendant la durée de votre traitement par ALUNBRIG^{MC} et au cours des 3 mois suivant la fin du traitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, médicaments de la médecine parallèle.

Les produits suivants peuvent interagir avec ALUNBRIG^{MC} :

- **kétoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole** : médicaments pour traiter les infections fongiques;
- **éfavirenz, étravirine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, cobicistat** : médicaments pour traiter l'infection par le VIH;
- **bocéprévir, télaprévir** : médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C;

- **clarithromycine, nafcilline, télichromycine, troléandomycine, ciprofloxacine, érythromycine** : médicaments pour traiter les infections bactériennes;
- **bosentan, mibéfradil, diltiazem, vérapamil** : médicaments pour traiter le rythme cardiaque irrégulier et la tension artérielle élevée;
- **médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque** : antiarythmiques, antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, inhibiteurs des canaux calciques autres que la dihydropyridine, glucosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate, agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques et inhibiteurs du courant I_f;
- **néfazodone** : médicament pour traiter la dépression;
- **millepertuis** : produit à base de plantes médicinales, utilisé pour traiter la dépression. Ce produit est aussi connu sous le nom de « *Hypericum perforatum* »;
- **alcaloïdes de l'ergot** : médicaments pour traiter les maux de tête pulsatiles (avec sensation de battements), comme les migraines et les algies vasculaires de la face;
- **fentanyl** : médicament pour soulager la douleur;
- **modafinil** : médicament pour traiter la somnolence excessive;
- **carbamazépine** : médicament pour traiter l'épilepsie, les épisodes euphoriques/dépressifs et certaines affections douloureuses;
- **phénobarbital, phénytoïne** : médicaments pour traiter l'épilepsie;
- **pimozide** : médicament pour traiter la schizophrénie;
- **quétiapine** : médicament pour traiter la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression;
- **rifabutine, rifampicine** : médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections;
- **digoxine** : médicament pour traiter la faiblesse cardiaque;
- **dabigatran** : médicament pour inhiber la coagulation du sang;
- **colchicine** : médicament pour traiter les poussées de goutte;
- **cisapride** : médicament pour traiter les brûlures d'estomac;
- **pravastatine, rosuvastatine, simvastatine** : médicaments pour abaisser le taux de cholestérol;
- **méthotrexate** : médicament pour traiter l'inflammation grave des articulations, le cancer et le psoriasis (affection de la peau);
- **sulfasalazine** : médicament pour traiter l'inflammation grave des intestins et l'inflammation rhumatismale des articulations;
- **cyclosporine** : médicament pour traiter l'inflammation grave des intestins et des articulations, et le psoriasis (affection de la peau);
- **sirolimus, tacrolimus** : médicaments utilisés après une greffe d'organe;
- **metformine** : médicament pour traiter le diabète;
- **œstrogène, progestogène** : méthode contraceptive hormonale, comme la pilule contraceptive, le timbre transdermique, un dispositif intra-utérin avec hormone ou l'anneau vaginal;
- **pamplemousse et jus de pamplemousse.**

Comment prendre ALUNBRIG^{MC} :

- Prenez toujours ALUNBRIG^{MC} exactement comme vous l'a prescrit votre médecin ou pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- ALUNBRIG^{MC} se prend par la bouche. Vous devez avaler chaque comprimé entier avec de l'eau. Vous ne devez pas écraser les comprimés ni les croquer.
- ALUNBRIG^{MC} peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

- Pendant les 7 premiers jours de traitement, prenez un comprimé ALUNBRIG^{MC} à 90 mg 1 fois par jour. Par la suite, prenez un comprimé à 180 mg 1 fois par jour.
- Si vous ne vous sentez pas bien, le médecin pourrait réduire la dose du médicament, arrêter le traitement pendant une courte période ou arrêter définitivement le traitement.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop d'ALUNBRIG^{MC}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre ALUNBRIG^{MC} :

- Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle
- Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser votre dose oubliée

Vomissements :

- Si vous vomissez après avoir pris ALUNBRIG^{MC}, ne prenez pas une dose supplémentaire d'ALUNBRIG^{MC}; prenez simplement votre dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALUNBRIG^{MC}?

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires qui pourraient survenir lors de la prise d'ALUNBRIG^{MC}. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'ALUNBRIG^{MC} peuvent comprendre :

- Douleur abdominale, aussi appelée gêne abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, constipation;
- Bouche sèche;
- Inflammation de la bouche et des lèvres;
- Indigestion (*dyspepsie*);
- Éruption cutanée;
- Sécheresse cutanée;
- Démangeaisons cutanées (*prurit*);
- Douleur articulaire (*arthralgie*);
- Douleur musculaire (*myalgie*);
- Spasmes musculaires;
- Douleur thoracique;
- Douleur dans les bras et les jambes;
- Fatigue;
- Enflure causée par un excès de liquide (*œdème*);
- Toux;
- Maux de tête;
- Étourdissements;

- Difficulté à dormir (*insomnie*);
- Perturbation du goût (*dysgueusie*);
- Diminution de l'appétit;
- Sensibilité de la peau au soleil (*photosensibilité*);
- Fièvre;
- Engourdissement et picotements aux mains et aux pieds (*neuropathie périphérique*);
- Résultats anormaux aux analyses sanguines évaluant le fonctionnement du foie.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Tension artérielle élevée (hypertension) : maux de tête, étourdissements, vision trouble, douleur thoracique ou essoufflement		√	
Augmentation des taux d'amylase ou de lipase dans le sang : perte de poids, nausées ou douleur abdominale qui s'aggrave lorsqu'on mange et qui peut se propager au dos		√	
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables		√	
Augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie) : miction fréquente, soif et faim fréquentes		√	
Problèmes pulmonaires graves : apparition ou aggravation des symptômes suivants : difficulté respiratoire, douleur thoracique, essoufflement, toux avec ou sans mucus, ou fièvre			√
Troubles de la vision : perte ou changement de la vision		√	
Diminution du nombre de globules rouges (anémie) : étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement		√	
Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie) : douleurs corporelles, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudogrippaux, infections		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Diminution du nombre de lymphocytes (lymphopénie) : infections		√	
Pyrexie : fièvre		√	
Nausées		√	
Vomissements		√	
Diarrhée : selles molles ou aqueuses et fréquentes		√	
FRÉQUENT			
Ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie) : douleur ou gêne thoraciques, variations du rythme cardiaque, étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement		√	
Stomatite : ulcères de la bouche		√	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • visitant la page Web MedEffet Canada sur la <u>déclaration des effets indésirables</u> (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) – ce site contient des renseignements sur la façon de déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou • appelant au numéro sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation :

Entreposer ALUNBRIG^{MC} à une température comprise entre 15 et 30 °C

Garder ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage sur ALUNBRIG^{MC} :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament.

Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; on peut aussi se le procurer en visitant le site Web du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca/>) ou en téléphonant au 1-866-295-4636.

Le présent dépliant a été préparé par Takeda Canada inc., Oakville (Ontario) L6H 0J8.

ALUNBRIG^{MC} est une marque de commerce d'ARIAD Pharmaceuticals, inc. utilisée sous licence par Takeda Canada inc.

Dernière révision : 25 juillet 2018