

Ibrutinib

IMBRUVICA®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kynase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines.

Présentation : gélules de 140 mg. Présenté en flacon de 90 ou de 120 gélules.

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à température ambiante.
- Médicament orphelin soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE 1). Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Indications

- Traitement du **lymphome à cellules du manteau**, en rechute ou réfractaire.
- En monothérapie, traitement de la **leucémie lymphoïde chronique** non précédemment traités.
- En monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), traitement des patients adultes atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique** ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Posologie et mode d'administration

<u>Lymphome à cellules du manteau :</u> 560 mg (4 gélules), une fois par jour	Par voie orale En une prise quotidienne, à heure fixe.
<u>Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström:</u> 420 mg (3 gélules), une fois par jour	Prise avec un verre d'eau. Gélules avalées entières

La posologie peut être adaptée selon la tolérance du traitement et la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4.. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl<30 mL/min) et/ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Grossesse, allaitement

Ne pas prendre IMBRUVICA® en cas de grossesse et d'allaitement. Pour les femmes en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. Une méthode de contraception mécanique (préservatif) doit être ajoutée.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Surveiller mensuellement la NFS pendant le traitement. Une adaptation du traitement en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue. Limiter les contacts avec les personnes malades. Se laver régulièrement les mains. Prendre régulièrement sa température. Contacter le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons, sueurs, toux, brûlures urinaires. L'administration d'AVK, de compléments à base d'huile de poisson, de vitamine E ou tout autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement est contre-indiquée en association avec l'ibrutinib. Le traitement par ibrutinib doit être interrompu 3 à 7 jours AVANT et APRES une chirurgie selon le type de chirurgie et le risque de saignement.
Diarrhées	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres d'eau par jour et privilégier les, les carottes, bananes. Traitement par Lopéramide dès les premiers signes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. En cas de diarrhée sévère une adaptation du traitement est à voir avec l'oncologue.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement symptomatique possible.
Rash cutanée	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Si une exposition est envisagée, porter des vêtements protecteurs et utiliser une crème écran solaire. La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées doit faire arrêter le traitement immédiatement.
Affection pulmonaire	En cas de dyspnée, toux, fièvre, des examens approfondis doivent être pratiqués afin de rechercher une affection pulmonaire.
Troubles du rythme cardiaque	Repos fréquent, bonne hygiène de vie. Un examen clinique et un ECG peuvent être réalisés.
Douleurs musculaires	Ne pas faire de gestes répétitifs, s'hydrater et se reposer régulièrement. Faire des exercices légers. Des traitements peuvent soulager.
Asthénie	Rechercher une anémie. Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule.
Autres	Céphalées, étourdissements, ecchymoses, hémorragies.

Interactions médicamenteuses









Avec les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 : **clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le saquinavir, la téliithromycine, le voriconazole et le jus de pamplemousse**. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur puissant doit être utilisé, la posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg (1 gélule), une fois par jour, ou le traitement temporairement interrompu (jusqu'à 7 jours). En cas de prise concomitante avec un inhibiteur modéré, la posologie d'ibrutinib doit être réduite à 280mg une fois par jour (2 gélules).

Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 : la **carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine**.

Les préparations à base de millepertuis sont contre-indiquées pendant le traitement.

L'ibrutinib est inhibiteur in vitro de la P-gp. Les substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (**digoxine**) doivent être pris au moins 6 heures AVANT ou APRES le traitement par ibrutinib.

Conseils à donner aux patients

-  Les gélules doivent être avalées entières, avec de l'eau, à heure fixe.
-  Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.
-  Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
-  Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
-  En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
-  Si une prise a été oubliée, celle-ci peut être prise dès que possible, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant.
-  **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**
-  **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**
 - Troubles respiratoires (rechercher des signes de pneumopathie interstitielle (radiographie)
 - Saignements dans les urines, ou dans les selles

Pour une information complète, se reporter au RCP.