



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)**, molécule impliquée dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des lymphocytes B (BCR) et du récepteur des cytokines
- Indications → traitement des patients adultes atteints de :
  - **Lymphome du manteau (LCM)** en rechute ou réfractaire (monothérapie)
  - **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** non précédemment traitée et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée, ou en association au rituximab en l'absence de délétion 17p ou mutation TP53, éligible à un traitement par fludarabine
  - **Macroglobulinémie de Waldenström (MW)** ayant reçu au moins un traitement antérieur, sauf si un traitement par chimio-immunothérapie est non approprié (monothérapie)

ITK  
Bruton



*D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.*

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

Deux formes galéniques coexistent, de dosages différents (**risque de confusion et de surdosage**) :

- Gélule** blanche dosée à **140 mg** avec l'inscription « ibr 140 mg » (flacon de 90 ou 120 gélules)
- Comprimé** dosé à **140 mg, 280 mg, 420 mg ou 560 mg** (boîte de 30 cp)

Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

- Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



### POSITOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

**Posologie** : selon indication

• **LCM : 560 mg /j**  
= **4 gélules** ou **1 comprimé** de **560 mg**

• **LLC et MW : 420 mg /j**  
= **3 gélules** ou **1 comprimé** de **420 mg**

Traitement en continu ; poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable

**Adaptation** possible par **palier de 140 mg** selon la tolérance, la récurrence et l'indication (voir § 4.2 RCP)

- jusqu'à 280 mg/j pour le LCM
- jusqu'à 140 mg/j pour la LLC/MW



- IR **légère ou modérée** : pas d'adaptation, surveillance de la fonction rénale
- IR **sévère** : prudence, pas de donnée



- IH **légère** : 280 mg/j ; surveillance
- IH **modérée** : 140 mg/j ; surveillance
- IH **sévère** : non recommandé

**Modalités de prise** : 1 prise/jour

**à heure fixe, si possible avec de la nourriture**

A avaler en entier, sans ouvrir, casser, couper, écraser ou mâcher

- **En cas d'oubli** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle de la prise suivante, sans doubler la dose. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS	Surveillance mensuelle et selon clinique [cas de <b>leucostase</b> et de <b>cytopénie grade ≥ 3 (GB &lt; 2 G/L, PNN &lt; 1 G/L, Hb &lt; 8 g/dL, Plaquettes &lt; 50 G/L)</b> ]. Avis spécialiste pour suspension si neutropénie de <b>grade ≥ 3 (PNN &lt; 1 G/L)</b> avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques de grade 4 (voir § 4.2 du RCP). Surveillance des signes et symptômes de saignement en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulant.
◆ Fonctions hépatique et rénale	Surveillance régulière et selon clinique
◆ Risque infectieux	Surveillance et prophylaxie pour les patients à risque accru d'infections opportunistes
◆ Examen cutané	+ Apparition d'un cancer cutané non mélanomateux à déceler
◆ Fonction respiratoire	+ Signes de pneumopathie interstitielle diffuse à surveiller ( <b>adaptation posologique</b> )
◆ Fonction cardiaque	+ Antihypertenseur à instaurer ou à adapter le cas échéant
	+ Autosurveillance patient (dyspnée, vertiges, évanouissement)
◆ Splénique	Surveillance à l'arrêt et en cas de suspension du traitement (cas rapportés de ruptures spléniques)
◆ En cas de chirurgie	Interrompre ibrutinib 3 à 7 jours avant et après selon le type de chirurgie/risque de saignement.
◆ Contraception	Femme en âge de procréer : utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	Ne pas utiliser pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Millepertuis</b>	↘ Concentration plasmatique (C°) de l'ibrutinib ( <b>inefficacité</b> )
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	↘ C° ibrutinib ( <b>inefficacité</b> ) → Surveillance si association inévitable
	<b>Inhibiteurs CYP3A4</b> <i>Antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, pamplemousse...</i>	↗ C° ibrutinib ( <b>toxicité</b> ) → Surveillance si association inévitable ▪ Utilisation concomitante d'inhibiteurs <u>puissants</u> du CYP3A4 : réduction dose de l'ibrutinib à 140 mg/j ou arrêt temporaire (maximum 7 jours) ▪ Utilisation concomitante d'inhibiteurs <u>modérés</u> du CYP3A4 : réduction dose de l'ibrutinib à 280 mg/j
	<b>Compléments à base d'huile de poisson et de vitamine E</b>	↗ Risque de <b>saignements</b> → Ne pas coadministrer avec ibrutinib
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>AVK, anticoagulants et antiplaquetaires</b>	↗ Risque de <b>saignements</b> → Surv. clinique et biologique si association inévitable
	<b>Antiacides gastriques, résines chélatrices</b> <i>(colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux</i>	↘ Absorption intestinale de l'ibrutinib ( <b>inefficacité</b> ) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
<b>A prendre en compte</b>	<b>Substrats des transporteurs P-gp et BCRP</b>	Risque ↗ C° substrat (toxicité) → administrer les substrats à MTE (ex : digoxine, méthotrexate...) à distance de la prise d'ibrutinib (6 heures avant ou après)
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; MTE : marge thérapeutique étroite ; P-gp : glycoprotéine-P



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

**GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4**

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Constipation	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ).
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; ≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation</b> ).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites <sup>4</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>douleur, érythème diffus, ulcération confluyente</b> ).
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	
Arthralgie	Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>douleur sévère</b> ).
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Dyspnée	Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>essoufflement au repos</b> ).
<b>Affections vasculaires</b>	
Arythmie et insuffisance cardiaque	Surveillance clinique et ECG. <u>Si fibrillation auriculaire</u> : évaluation approfondie du risque thromboembolique ; si haut risque et absence d'alternative à l'ibrutinib → contrôle étroit du traitement anticoagulant. <u>Si tachyarythmie ventriculaire ou insuffisance cardiaque</u> : arrêt du traitement et évaluation du rapport bénéfice/risque avant reprise éventuelle.
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important.
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical</b> ).
<b>Troubles généraux</b>	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 3</u> ( <b>écart &gt; 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne</b> ).

D'autres EI peuvent survenir : céphalées, douleurs musculosquelettiques, hyperuricémie, infections, neuropathie périphérique, rash, vertiges... (liste non exhaustive, voir RCP).



**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question. Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 07/03/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)