

IMBRUVICA® IBRUTINIB

INDICATION AMM

L'ibrutinib est un agent antinéoplasique, **inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)**. La BTK est une molécule des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B. L'ibrutinib inhibe efficacement la prolifération et la survie in vivo des cellules B malignes, ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat in vitro.

IMBRUVICA® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de :

- **lymphome à cellules du manteau (LCM)** en rechute ou réfractaire.
- **LLC** 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 immuno-chimiothérapie est inadaptée
- **macroglobulinémie de Waldenström (MW)** en deuxième ligne ou plus, en monothérapie,

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en **hématologie** ou aux **médecins** compétents en **maladie du sang**. Il est disponible dans **les pharmacies de ville (JO 25072017)**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles sous forme de flacons en plastique munis d'un bouchon de sécurité enfant :



- flacon de **90 gélules blanches** avec l'inscription « ibr 140 mg » dosées à **140 mg** (5625 € HT)
- flacon de **120 gélules blanches** avec l'inscription « ibr 140 mg » dosées à **140 mg** (7500 € HT)

A conserver à une température inférieure à 25°C. Con server hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée d'ibrutinib est selon l'indication:

- *Lymphome à cellules du manteau (LCM)*, **560 mg/j** (quatre gélules de 140 mg) en 1 seule fois.
- *Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la MW*, **420 mg/j** (trois gélules de 140 mg) en 1 seule fois.

IMBRUVICA® doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration d'IMBRUVICA®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. L'ibrutinib agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir RCP).

La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à ibrutinib.

Les compléments alimentaires à base d'huile de poisson ou de vitamine E doivent être évités.

Utilisez ibrutinib avec **précaution** chez les patients nécessitant des **anticoagulants** ou **des médicaments inhibant la fonction plaquettaire**.

! Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Constipation	A conseiller : bonne hydratation et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie,	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Céphalées, fatigue, fièvre	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule
Infections	Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Fréquentes : infections bactériennes, virales ou fongiques pouvant évoluer vers une septicémie. Un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant.
Œdème périphérique	Surveillance régulière du poids.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique (diurétiques). Incidence plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques
Rash cutané	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter l'exposition au soleil.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Epistaxis, saignements, ecchymoses ou pétéchies	A conseiller : Utiliser une brosse à dent souple. A éviter : les AINS.	En cas de saignement important, contacter le médecin prescripteur
Arthralgies-myalgies	A éviter : gestes répétitifs.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Allongement de l'espace QT	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque ou lors de l'association d'un médicament allongeant le QTc. (surveiller calcémie, kaliémie et magnésémie)	ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc. Surveillance régulière du ionogramme sanguin. Contrôle de la kaliémie, magnésémie et de la calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie : diarrhées, vomissements, diurétique hypokaliémiant... Si allongement : avis cardiologique requis selon appréciation hématologique. Arrêt définitif si QTc > 500ms et si la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.

D'autres effets indésirables, à titre de dyspnée, toux, fibrillation auriculaire, contusion peuvent survenir au cours du traitement. Avant d'instaurer le traitement il est recommandé de réaliser une NFS un dosage de la créatinine, ASAT, ALAT et béta2microglobuline. Il ne faut pas débuter le traitement si ALAT ou ASAT supérieurs à 2.5 fois la normale et si clairance créatinine inférieure à 30. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients insuffisants rénaux.

Devant toute toxicité garde 3 ou 4 : contacter le spécialiste pour arrêt du traitement.

Une hyperlymphocytose isolée en début de traitement n'est pas un signe de progression mais plutôt d'activité du médicament.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



IMBRUVICA® doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les gélules dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les gélules restantes au **pharmacien** pour **aide dans les prises.**



Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni cassées ou mâchées.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre



IMBRUVICA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par IMBRUVICA® et jusqu'à trois mois après la fin du traitement. Les femmes utilisant une méthode de contraception hormonale doivent ajouter une méthode de contraception mécanique.



Ne pas consommer de pamplemousse (jus, pulpe) ou d'orange amère (jus, pulpe) au cours du traitement.



IMBRUVICA® devra être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement (voir RCP).



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Ne jamais doubler la dose le lendemain en cas d'oubli et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :
- fièvre ou signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes d'hémorragie (épistaxis, selles noires, ecchymoses)
- prise de poids rapide et inattendue.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) 09 06 2016.

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à l'ICO Angers/Nantes et CH Saint-Malo/Cancale