



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM 1,2

• Thérapeutique 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

BTK



• Indications → traitement des patients adultes atteints de :

- **Lymphome à cellules 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 (monothérapie), 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 (monothérapie)
- **Macroglobulinémie de Waldenström (MW)** ayant reçu au moins un traitement antérieur, sauf si un traitement par chimio-immunothérapie est non approprié (monothérapie)

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

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 1,3

Deux formes galéniques coexistent, de dosages différents

(**risque de confusion et de surdosage**) :

- **Gélules** blanches dosées à **140 mg** avec l'inscription « ibr 140 mg » (flacon de 90 ou 120 gélules)
- **Comprimés** dosés 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 ET DISPENSATION 3

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



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE 1,4

Posologie : en continu,
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

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** : prenez la dose oubliée dès que possible le jour même, poursuivez le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain. Le noter dans le carnet de suivi⁶.
- **En cas de vomissement** : ne prenez pas de nouvelle dose, poursuivez le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain. Le noter dans le carnet de suivi⁶.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES 1,4

◆ NFS	◆	Surveillance mensuelle [cas de cytopénies grade ≥ 3 (GB < 2 G/L, PNN < 1 G/L, Hb < 8 g/dL, Plaquettes < 50 G/L) ; cas de leucostase] et selon clinique ; avis spécialiste pour interrompre le traitement le cas échéant . 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 (adaptation posologique ; voir § 4.2 RCP)
◆ Fonction cardiaque	◆ TA	+ Antihypertenseur à instaurer le cas échéant ou à adapter
	◆ ECG (arythmie)	+ 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	◆	Interruption de l'ibrutinib 3 à 7 jours avant et après, selon type de chirurgie/risque de saignement
◆ Contraception chez les femmes	◆	Contraception hautement efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement
◆ Grossesse/Allaitement	◆	Ne pas utiliser pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
Contre-indication	Millepertuis	↘ Concentration plasmatique (C°) de l'ibrutinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	↘ C° ibrutinib (inefficacité) → Surveillance si association inévitable
	Inhibiteurs CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° ibrutinib (toxicité) → 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
	Compléments à base d'huile de poisson et de vitamine E	↗ Risque de saignements → Ne pas coadministrer avec ibrutinib
Précaution d'emploi	Antivitamines K, anticoagulants et antiplaquettaires	↗ Risque de saignements → Surv. clinique et biologique si association inévitable
A prendre en compte	Substrats des transporteurs P-gp et BCRP	Risque ↗ C° substrats (toxicité) → administrer les substrats à MTE (ex : digoxine, méthotrexate...) à distance de la prise d'ibrutinib (6 heures avant ou après)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

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) 1,6

Toxicité	Conduite à tenir
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI ⁶). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; voir § 4.2 du RCP).
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie ⁶ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique ± anti-infectieux selon étiologie ⁶ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (+7 selles/j ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Stomatites, mucites	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité ⁶ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (ulcérations confluentes, hémorragie au contact, incapacité à s'alimenter/s'hydrater de manière correcte ; voir § 4.2 du RCP).
Dermatologique	
Rash	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques ± émoullissants ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité ⁶ . Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (voir § 4.2 du RCP).
Cardiovasculaire et pulmonaire	
Hypertension	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance, automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; voir § 4.2 RCP).
Arythmie et insuffisance cardiaque	Surveillance clinique et ECG. Si fibrillation auriculaire : évaluation approfondie du risque thromboembolique ; si haut risque et absence d'alternative à l'ibrutinib → contrôle étroit du traitement anticoagulant. Si tachyarythmie ventriculaire ou insuffisance cardiaque : arrêt du traitement et évaluation du rapport bénéfice/risque avant reprise éventuelle.
Hémorragie, ecchymose	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important.
Toux, dyspnée, fièvre	Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; essoufflement au repos ; température > 40°C pendant 24h ou moins ; voir § 4.2 du RCP).
Hématologique	
Neutropénie, thrombopénie, lymphocytose	Avis spécialiste pour suspension si neutropénie de grade ≥ 3 (PNN < 1 G/L) avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques de grade 4 (voir § 4.2 du RCP).
Troubles généraux	
Œdème périphérique	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).

D'autres EI peuvent survenir : infection, céphalée, vertige, arthralgie, myalgie, hyperuricémie, neuropathie périphérique, réactivation virale (VHB), syndrome de lyse tumorale... (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 01/02/2021) : 1 - RCP ; 2 - HAS ; 3 - RSP ANSM ; 4 - Dossier du CNHIM (2020, Tome XLI, 3/4) ; 5 - [Thésaurus IM de l'ANSM](#) ; 6 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) et [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)