SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

ZANUBRUTINIB - BRUKINSA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de la Tyrosine Kinase de Bruton (BTK)	80 mg	 

Indications AMM

Macroglobulinémie de Walenström (MW)

- En monothérapie, chez les patients adultes après au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie.

Lymphome de la zone marginale (LZM)

- En monothérapie, chez les patients adultes après au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

- En monothérapie, chez les patients adultes.

Lymphome folliculaire (FL) réfractaire ou en rechute

- En association avec l'obinutuzumab, chez les patients adultes après au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Posologie - Mode d'administration

Deux prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas ou en une seule prise quotidienne, à heure fixe.	

- **Posologie** : 160 mg x 2 /jour (2 gélules matin et soir) ou 320 mg x 1/jour (4 gélules le matin), en continu
- Adaptation des doses possibles en fonction de la tolérance, d'association à un inhibiteur modéré des CYP3A4
- **En cas d'oubli** : prendre la dose si < 3 heures. Au-delà de ce délai, attendre la prise suivante sans la doubler
- En cas de vomissement, **ne pas prendre de prise supplémentaire** mais attendre la prise suivante
- Gélules à avaler en entier, sans les ouvrir, avec un verre d'eau (sans jus d'orange ou jus de pamplemousse [étude ACE-HV-112])
- Gélules à prendre à heure fixe, pendant ou en dehors des repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang
- Médicament nécessitant **une surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Gastro intestinale			
Diarrhée	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Infections et infestations			
Pneumonies, infections des voies respiratoires, infections des voies urinaires, fièvre	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C. Vaccination recommandée : grippe, pneumocoque. Contre-indication aux vaccins vivants atténués en raison de la toxicité hématologique du Zanubrutinib (avis spécialiste). Contact avec des personnes malades à éviter.
Hématologiques et du système lymphatique			
Anémie, neutropénie, thrombopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière.
Affection du système nerveux			
Vertiges	TRES FREQUENT		
Affection cardiaque			
Fibrillation et flutter atriaux	FREQUENT		Surveillance ECG et ionogramme sanguin, notamment chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques.
Affections vasculaires			
Ecchymoses, pétéchies, hémorragies	TRES FREQUENT		Préparations à base d'huile de poisson, de lin ou de vitamine E à éviter. Surveillance des patients à risques (anticoagulants, anti-aggrégant plaquettaires). Interruption du traitement avant et après un geste invasif.
Cardio-vasculaire			
Hypertension artérielle	TRES FREQUENT	1 à 4	Conseils hygiéno-diététiques et surveillance (automesure ambulatoire). Avis spécialiste si grade ? 3 (PAS ? 160 mmHg ou PAD ? 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical).
Affection de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash, prurit	TRES FREQUENT		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'un antihistaminique.
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgies, spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques	TRES FREQUENT		Supplémentation possible en oligoéléments et vitamines B1/B6. Prescription possible de myorelaxant, antalgique. Ne pas recommander d'AINS.
Troubles généraux			
Asthénie	TRES FREQUENT	1 à 2	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager. Prudence en cas de conduite de véhicules, à évaluer.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Oedèmes périphériques	FREQUENT	1 à 2	Surveillance de la prise de poids. Prescription possible d'un diurétique.

Modifications de la dose en raison d'effets indésirables (dose initiale : 320 mg/j)

Effets indésirables :

- Toxicité non hématologique de grade ? 3
- Neutropénie fébrile de grade 3
- Thrombopénie de grade 3 accompagnée d'un saignement important
- Neutropénie de grade 4 (durant > 10 j consécutifs)
- Thrombopénie de grade 4 (durant > 10 j consécutifs)

Modification selon l'apparition de l'effet :

- Première : interrompre le zanubrutinib. Reprise une fois la toxicité réduite à grade ? 1 à 320 mg par jour (en 1 à 2 prises).
- Deuxième : interrompre le Zanubrutinib. Reprise une fois la toxicité réduite à grade ? 1 à 160 mg par jour (en 1 à 2 prises).
- Troisième : interrompre le Zanubrutinib. Reprise une fois la toxicité réduite à grade ? 1 à 80 mg par jour.
- Quatrième : arrêt définitif du Zanubrutinib.

Une lymphocytose asymptomatique ne doit pas être considérée comme un effet indésirable ni une progression de la maladie, et les patients concernés doivent continuer à prendre BRUKINSA.

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique :

- Légère à modérée : pas de modification de dose
- Sévère : dose recommandée 80 mg 2 fois /j

Insuffisance rénale :

- Légère à modérée : aucune modification de la dose
- Sévère et chronique : données limitées (patients à mettre sous surveillance quant aux effets indésirables)

Patients âgés : aucune adaptation posologique



Bilan biologique

NFS régulière



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement. Allaitement contre-indiqué.

Métabolismes et transporteurs

	2C8	3A4/5	P-gp	2B6	2C19
Substrat					
Inducteur					
Inhibiteur					

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables.**

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **Antifongiques azolés :** fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. **Autre** : Cimétidine (attention inhibition enzymatique pour des doses > 800 mg)	**Conseil(s) :** Association déconseillée, Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, **Adaptation posologique à 80 mg x2/ jour** en cas d'association avec un inhibiteur modéré et **80 mg x1/ jour** avec un inhibiteur puissant.

EFFETS DES AUTRES MEDICAMENTS SUR LE TRAITEMENT ANTICANCEREUX

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **Autres** : efavirenz, bosentan	**Conseil(s) :** Association déconseillée, Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, Augmentation posologique parfois nécessaire. Envisager d'autres traitements présentant une induction moindre du CYP3A.

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec les substrats P-gp et BCRP : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables** (en particulier lorsque la marge thérapeutique est éroitre)

[P-gp] : Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **Antirétroviraux :** saquinavir, maraviroc **Immunodépresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus	**Conseil(s) :** La co-administration doit être réalisée avec prudence (risque d'augmenter la concentration)

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Médicaments métabolisés par le CYP 3A4

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil **AVK** : warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Autres** : Carbamazepine, clozapine, alprazolam, amitriptiptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	**Conseil(s) :** Surveillance régulière de l'INR. Surveillance du traitement immunosuppresseur.

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Compléments susceptibles d'augmenter le risque de saignement : Vitamine E, Graine de lin, Huiles de poisson

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com