SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

IBRUTINIB - IMBRUVICA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de tyrosines kinases de Bruton (BTK)	Comprimé : 140, 280, 420, 560 mg	 Comprimés

Indications AMM

- **Leucémie lymphoïde chronique** (LLC) en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes non précédemment traités
- **Leucémie lymphoïde chronique** (LLC) en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), pour le traitement des patients adultes ayant reçu un traitement antérieur
- **Leucémie lymphoïde chronique** (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 immunochimiothérapie est inadaptée
- **Lymphome à cellules du manteau** (LCM) en rechute ou réfractaire
- **Macroglobulinémie de Waldenström** (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne de traitement chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée
- **Macroglobulinémie de Waldenström** (MW) en monothérapie ou en association au rituximab

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	
En continu	

- Posologie :
- LLC, MW : **420 mg x 1 / jour** soit 1 comprimé de 420 mg
- LCM : **560 mg x 1 / jour** soit 1 comprimé de 560 mg
- Adaptations de doses possibles jusqu'à 140 mg x 1/j en fonction de la tolérance, en cas d'association à un inhibiteur modéré ou puissant du CYP 3A4
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h ($t_{1/2}$ = 4 à 13h)
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être cassés, écrasés ou mâchés
- Comprimés **à prendre à heure fixe**, au moment ou en dehors des repas.
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules ou comprimés 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			
Diarrhées	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.
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Constipation	TRES FREQUENT	1 à 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Stomatites	TRES FREQUENT		Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate de sodium et antifongique, et de topiques anesthésiants
Général			
Fatigue	TRES FREQUENT	1 à 2	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Œdèmes périphériques	TRES FREQUENT	1 à 2	Surveillance de la prise de poids. Prescription possible d'un diurétique
Hématologie			
Anémie, Neutropénie, Thrombopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière
Infections			
Pneumonies, Infections des voies respiratoires, 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. Contact avec des personnes malades à éviter
Musculo-squelettique			
Arthralgies, Spasmes musculaires, Myalgies	TRES FREQUENT		Supplémentation possible en oligoéléments et vitamines B1/B6. Prescription possible de myorelaxant, antalgique. Ne pas recommander d'AINS
Systèmes nerveux			
Céphalées, Vertiges	TRES FREQUENT		
Vasculaire			
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.
Cutanée			
Rash	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.
Cardio-vasculaire			

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
Fibrillation auriculaire	FREQUENT		Surveillance ECG et ionogramme sanguin, notamment chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques. Diminution des posologies recommandée chez les patients agés ayant des facteurs de risques cardiaques et un score ECOG ≥ 2 (recommandation PRAC 2022).
Hypertension artérielle	FREQUENT	1 à 4	

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique importante. Adaptation en cas d'insuffisance hépatique légère à 280 mg x 1/jour, et à 140 mg X 1/jour en cas d'insuffisance hépatique modérée. Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.
- **Patients âgés** : aucune adaptation posologique



Bilan biologique

Surveillance NFS régulière



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 3 mois après l'arrêt.
Allaitement contre-indiqué

Métabolismes et transporteurs

	2D6	3A4/5	P-gp
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 (x 25 avec le kétoconazole, x 14 avec la clarithromycine) pouvant majorer les effets indésirables**.

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 280 mg x1/jour en cas d'association avec un inihbiteur modéré et à 140 mg x1/jour avec un inhibiteur puissant (ou fenêtre thérapeutique de 7 jours).

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques (÷25 avec le rifampicine) pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**.

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

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

EFFETS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX SUR LES AUTRES MEDICAMENTS

Avec d'autres médicaments : **Attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite**

Substrats de la P-gp et BCRP (ibrutinib inhibiteur de la P-gp) **[P-gp]** : **Cardiovasculaires** : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran **Antirétroviraux** : saquinavir, maraviroc **Immunodépresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Ondansetron (voie orale), **[BCRP]** : Méthotrexate, rosuvastatine	**Conseil(s) :** Traitement à prendre au moins 6h avant ou après l'ibrutinib

Médicaments métabolisés par le CYP 3A4/5 (ibrutinib inhibiteur modéré du 3A4/5)

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