



Fiche Recommandation de Bonne Pratique

Thérapie ciblée orale

IBRUTINIB (Imbruvica®)

Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

Classe thérapeutique:

Thérapie ciblée inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)

Indications AMM (accordée le 21/10/2014)

Lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de déplétion 17p ou de mutation TP53 lorsqu'une immunochimiothérapie est inadaptée.

PROFIL PATIENT

Profil patient : Patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire, ou atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur. En cas de déplétion 17p ou de mutation TP53, traitement de première ligne.

Patient à risque: Surveillance étroite :

Insuffisance rénale : en l'absence d'étude clinique spécifique, l'administration d'ibrutinib en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr<30mL/min) ne doit se faire que si le bénéfice est supérieur au risque, et le patient doit être surveillé étroitement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique :

- Posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh) = 280 mg/j (2 gélules)
- Posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh) = 140 mg/j (1 gélule)
- Administration non recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh)

Surveiller les patients pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

En raison d'un risque accru d'événements hémorragiques, IMBRUVICA ne doit pas être administré de façon concomitante avec les anti-vitamines K.

Patients avec un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 000/mm³)

Patients à risque d'avoir une diminution supplémentaire de la durée du QTc

Patients utilisant simultanément un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4 :

Inhibiteur faible du CYP3A4 : aucune adaptation posologique

Inhibiteur modéré du CYP3A4 : réduction de la posologie à 1 gélule par jour

Inhibiteur puissant du CYP3A4 : réduction de la posologie à 1 gélule par jour ou interruption du traitement jusqu'à 7 jours.

Surveillance particulière chez les patients > 80 ans: Pas d'ajustement chez les patients âgés

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION / PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Modalités de Prescription : Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Présentation réservée à l'hôpital, inscrite sur la liste des rétrocessions.

Dosage: Imbruvica® (ibrutinib) boîtes de 90 ou 120 gélules)

Excipient à effet notable: croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane, gomme laque (E171), oxyde de fer noir (E172), propylène glycol.

Nom du laboratoire: Janssen-Cilag

Si PDA (préparation des doses à administrer) respecter le conditionnement primaire : flacons de 90 ou 120 gélules

POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Dans le LCM : **560 mg/j** soit 4 gélules de 140 mg une fois par jour

Dans la LLC : **420 mg/j** soit 3 gélules de 140 mg une fois par jour

Dans les 2 cas, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Modalités d'administration : prise une fois par jour par voie orale avec un verre d'eau, approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. Imbruvica® ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères).

En cas d'oubli ou de vomissements : la dose peut être prise dès que possible le jour de l'oubli, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. S'il est trop tard, attendre la prise suivante et ne pas la doubler.

Suivis biologiques:

- Réaliser une numération sanguine complète mensuelle
- Surveillance de tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections
- Surveillance de tout signe clinique de fibrillation auriculaire

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



IM médicamenteuses : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition à Imbruvica® et, par conséquent, à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à Imbruvica® et, par conséquent, à un risque de manque d'efficacité.

Inhibiteurs (liste non exhaustive)	Inducteurs (liste non exhaustive)
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoro-quinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsifs, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases,	Anticonvulsifs : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

IM autres : la solubilité

dépendante du pH, il existe un risque théorique que les médicaments augmentant le pH gastrique (par exemple, les IPP) puissent diminuer l'exposition à l'ibrutinib.

IM alimentaires : Millepertuis, Jus de pamplemousse



d'ibrutinib étant

CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Nécessite une surveillance biologique.



ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION

QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

SIGNES D'ALERTE

INFECTIONS :

Pneumonie, infections des VAS, sinusite
Fréquence de grade 3 et 4 > 5%

HEMATOLOGIQUES :

Neutropénie, Lymphopénie, Thrombopénie, Anémie
Fréquence de grade 3 et 4 > 5%

CUTANES :

Sécheresses, rash

DIGESTIFS :

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)

DIGESTIFS:

Nausée, vomissement

STOMATITE MUCITE

Aphte

SYNDROME HEMORRAGIQUE

Risque +++ si patient sous HBPM ou sous anticoagulants oraux

AFFECTION DU SYSTÈME NERVEUX

Sensation de vertige, céphalée

AFFECTION MUSCULO SQUELETTIQUE

Arthralgies, Douleurs musculosquelettiques

GENERAUX

HEMATOLOGIQUES

Lymphocytose

INFECTIONS

Septicémie, infection des voies urinaires, infection cutanée

OPHTALMIQUES

Troubles de la vision

AFFECTIONS CARDIAQUES

Arrythmie par fibrillation auriculaire

TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION

CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

→ Contrôler la numération sanguine
Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé): Contacter l'hématologue pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain et débiter rapidement une antibiothérapie adaptée.

→ Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
→ Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses

→ Traitement du rash par corticoïde local (visage y compris)

En l'absence de retentissement sur l'état général :

→ Réhydrater le patient, manger des petites quantités,
→ Diosmectite 1 sachet 3x/j, LOPERAMIDE* 2mg (2gel après la 1ère selle liq puis 1gel après chaque selle liq)
→ Racécadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie).

Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé) :

→ Traitement antiémétique symptomatique et réhydratation

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :

→ Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain.

→ Bains de bouche : bicarbonate de sodium (cf. référentiel AFSOS)

→ Si mycose, traitement antifongique locaux (vérifier les interactions médicamenteuses)

→ Lidocaïne gel

→ **En cas de signe de gravité** mettant en jeu le pronostic vital (hémoptysie, hématomèse, mélaena) : **appeler le 15**

→ **En l'absence de signe de gravité** (épistaxis, gingivorragie, purpura, pétéchie, rectorragie) : Contacter le médecin traitant.

→ Traitement symptomatique

→ Traitement symptomatique par paracétamol

→ **Signes de gravité** (hypotension, signe de choc, trouble de la conscience, convulsion) : **hospitalisation**

→ **NFS en urgence** et contacter l'oncologue.

En cas de lymphocytose élevée :

→ Soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction

→ Interruption du traitement à envisager si les lymphocytes circulants sont >400 000/mm³

→ Contrôler la numération sanguine

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :

→ Contacter l'hématologue pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain et débiter rapidement une antibiothérapie adaptée

→ Contacter l'oncologue de référence

→ lavage oculaire au sérum physiologique.

→ larmes artificielles ou hydrogel plusieurs fois par jour

→ **En cas de signe de gravité**, étiologie possible : Angor, trouble du rythme : **appeler le 15** ou aller au **service d'urgence**

→ Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses

→ Réhydratation

→ Traitement symptomatique

FREQUENTS



OCCASIONNELS



POUR ALLER PLUS LOIN ...

1 Référentiel Afsos «Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites » V3 du 12.10.2011