



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	Brukinsa Bru			

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.			
	⊘ ⊘ ⊘ J 1	⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘ ⊘	J7 V

- 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
- 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 antidiarrhéiques.				
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 syst	ème lymphatiqu	ie					
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, antiaggrégant 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-cutan	é					
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-squelet	ttiques et systén	niques					
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 pouvent âtre abbre de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Solution

Les autorisations au-delà du champ de cette licence pouvent âtre abbre de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

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 contreindiqué.

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.

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



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

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,

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

