





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.	  								
En continu								...	
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7		J28

**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 <sup>1/4</sup> 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
<b>Gastro intestinale</b>			
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.
<b>Infections et infestations</b>			
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.
<b>Hématologiques et du système lymphatique</b>			
Anémie, neutropénie, thrombopénie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance NFS régulière.
<b>Affection du système nerveux</b>			
Vertiges	TRES FREQUENT		
<b>Affection cardiaque</b>			
Fibrillation et flutter atriaux	FREQUENT		Surveillance ECG et ionogramme sanguin, notamment chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques.
<b>Affections vasculaires</b>			
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-agrégant plaquettaires). Interruption du traitement avant et après un geste invasif.
<b>Cardio-vasculaire</b>			
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).
<b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
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.
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
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.
<b>Troubles généraux</b>			
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.
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 &gt; 10 j consécutifs)

Thrombopénie de grade 4 (durant &gt; 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**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.

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

<p><b>Antiépileptiques</b> : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone  <b>Antibiotiques</b> : rifampicine, rifabutine  <b>Autres</b> : efavirenz, bosentan</p>	<p><b>Conseil(s) :</b>  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.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 étroite)

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

### Médicaments métabolisés par le CYP 3A4

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

## 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, Passiflore, 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

