



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)	Gélule : 140 mg Comprimé : 140, 280, 420, 560 mg	

### 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 immuno-chimiothérapie 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	 J1	 J2	 J3	 J4	 J5	 J6	 J7	 J28

- Posologie :
  - LLC, MW : **420 mg x 1 / jour** soit 3 gélules de 140 mg ou 1 comprimé de 420 mg
  - LCM : **560 mg x 1 / jour** soit 4 gélules de 140 mg ou 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
- Gélules ou comprimés **à avaler entier(e)s** avec un verre d'eau, sans être ouvert(e)s, cassé(e)s, écrasé(e)s ou mâché(e)s
- Gélules ou comprimés **à prendre à heure fixe**, au moment ou en dehors des repas. La prise des gélules dans les 30 minutes avant ou après un repas ou dans les 2 heures après un petit-déjeuner riche en graisses semble améliorer l'absorption d'ibrutinib.
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules ou comprimés dans un pilulier

### Conditions de prescription et délivrance



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).  
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>

- 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

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
<b>GASTRO-INTESTINALE</b>			
Diarrhées	Très fréquent	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	Très fréquent	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	Très fréquent	1 à 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Stomatites	Très fréquent		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
<b>GÉNÉRAL</b>			
Fatigue	Très fréquent	1 à 2	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager
Œdèmes périphériques	Très fréquent	1 à 2	Surveillance de la prise de poids. Prescription possible d'un diurétique
<b>HÉMATOLOGIE</b>			
Anémie, Neutropénie, Thrombopénie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance NFS régulière
<b>INFECTIONS</b>			
Pneumonies, Infections des voies respiratoires, Fièvre	Très fréquent	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
<b>MUSCULO-SQUELETTIQUE</b>			
Arthralgies, Spasmes musculaires, Myalgies	Très fréquent		Supplémentation possible en oligoéléments et vitamines B1/B6. Prescription possible de myorelaxant, antalgique Ne pas recommander d'AINS
<b>SYSTÈMES NERVEUX</b>			
Céphalées, Vertiges	Très fréquent		
<b>VASCULAIRE</b>			

Ecchymoses, Pétéchies, Hémorragies	Très fréquent	Préparations à base d'huile de poisson, de lin ou de vitamine E à éviter Surveillance des patients à risques (anticoagulants, anti-agrégant plaquettaire). Interruption du traitement avant et après un geste invasif
CUTANÉE		
Rash	Très fréquent	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.
CARDIAQUE		
Fibrillation auriculaire	Fréquent	Surveillance ECG et ionogramme sanguin, notamment chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques.

## 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

 <p><b>Bilan biologique</b> Surveillance NFS régulière</p>	 <p><b>Grossesse et allaitement</b> Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 3 mois après l'arrêt. Allaitement contre-indiqué</p>
--	--

## Métabolisme et transporteurs

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

Médicaments	Conseils
<b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, diltiazem, verapamil <b>Antifongiques azolés</b> : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc. <b>Antibiotiques macrolides</b> : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine) <b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b> : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc. <b>Autre</b> : Cimétidine	Association déconseillée, Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, Adaptation posologique à 280 mg x1/jour en cas d'association avec un inhibiteur 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**

Médicaments	Conseils
<b>Antiépileptiques</b> : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone <b>Antibiotiques</b> : rifampicine, rifabutine <b>Autres</b> : efavirenz, bosentan	Association déconseillée, Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association, Augmentation posologique parfois nécessaire

Avec les anti-acides : **Diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Médicaments	Conseils
<b>Anti-H2</b> : cimétidine, ranitidine <b>IPP</b> : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole <b>Pansements gastro-intestinaux</b>	Anti-H2 à privilégier 10h avant ou 2h après, Pansements gastriques 2h avant ou après

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

Médicaments	Conseils
Substrats de la P-gp et BCRP (ibrutinib inhibiteur de la P-gp) <b>[P-gp]</b> : <b>Cardiovasculaires</b> : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran <b>Antirétroviraux</b> : saquinavir, maraviroc <b>Immunodépresseurs</b> : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Loperamide, ondansétron, <b>[BCRP]</b> : Méthotrexate, rosuvastatine	Traitement à prendre au moins 6h avant ou après l'ibrutinib

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

Médicaments	Conseils
<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, amitriptyptiline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	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. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_phyto.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php)

**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, Tréfle 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).  
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>