

# Fiche d'information de l'ibrutinib

(i BRU ti nibe)

**Nom générique :** Ibrutinib

**Nom(s) commercial(aux) :** Imbruvica

**Type de médicament :**

L'ibrutinib est un traitement ciblé permettant d'inhiber la tyrosine kinase de Bruton (BTK - Bruton's Tyrosine Kinase).

**Maladie que l'on peut traiter avec l'ibrutinib :**

L'ibrutinib est actuellement homologué par la FDA (Food & Drug Administration) des États-Unis, la Commission européenne, Santé Canada, et le Cancer Drugs Fund, en Angleterre, pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW). L'homologation a été basée sur des résultats d'une étude de Phase II menée sur des patients présentant une MW préalablement traitée, ayant affiché un taux de réponse global (TRG) de 91 % et un délai médian avant réponse de 4 semaines.

**Modalités d'administration de l'ibrutinib :**

L'ibrutinib se présente soit en capsules soit en comprimés, à prendre par voie orale une fois par jour. En général, les capsules ou comprimés sont ingérés à peu près au même moment chaque jour. Les capsules ou comprimés doivent être avalés en entier, avec au moins 250 ml d'eau. En cas de MW, la posologie est généralement de trois capsules de 140 mg ou d'un comprimé de 420 mg, chaque jour. Avalez les capsules et les comprimés en entier. Vous ne devez pas ouvrir, casser ou croquer les capsules, ni couper, écraser ou croquer les comprimés. Vous pouvez ingérer l'ibrutinib pendant un repas ou l'estomac vide. Une étude multicentrique suggère que le traitement par ibrutinib devrait être poursuivi indéfiniment (jusqu'à ce qu'apparaisse une évolution de la maladie ou une toxicité inacceptable) ; pour optimiser les résultats, il est vivement recommandé de respecter la posologie.

L'ibrutinib peut également être associé à d'autres médicaments. La combinaison de l'ibrutinib et de l'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan) a été homologuée par la FDA en 2018. L'ibrutinib seul et la combinaison de l'ibrutinib et du rituximab sont inclus dans la liste des directives de pratique clinique du National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) contenant les schémas thérapeutiques préférés pour le traitement de la MW récidivante/réfractaire ; ils ne sont pas envisagés comme des schémas privilégiés pour les traitements de première intention, mais peuvent être utilisés comme des options alternatives.

**Effets secondaires relatifs à l'ibrutinib :**

La plupart des gens ne subiront pas l'ensemble des effets secondaires répertoriés. Le moment de l'apparition des effets secondaires, leur durée et leur gravité sont souvent prévisibles. Ils sont quasiment toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement terminé.

Les effets secondaires de l'ibrutinib mentionnés ci-après sont fréquents (ils apparaissent chez plus de 30 % des patients) : baisse du nombre de plaquettes ou altération de la fonction plaquettaire entraînant des complications hémorragiques, diarrhée, baisse de l'hémoglobine, fatigue, douleurs musculosquelettiques, gonflements, infections des voies respiratoires supérieures, nausées, et ecchymoses.

Les effets secondaires mentionnés ci-après sont moins fréquents (ils apparaissent chez environ 10 à 30 % des patients) : hypertension (tension élevée), essoufflement, constipation, éruptions cutanées, douleurs abdominales, vomissements, perte d'appétit, toux, fièvre, inflammation de la bouche et des lèvres, étourdissements, infections des voies urinaires, pneumonie, infections cutanées, faiblesse ou perte de force corporelle, spasmes musculaires,

# Fiche d'information de l'ibrutinib

sinusite, maux de tête, déshydratation, indigestion, pétéchies (petites taches rouges ou violettes dues à des hémorragies des vaisseaux capillaires), douleurs articulaires, et saignements de nez.

Des battements anormaux du cœur, tels que la fibrillation auriculaire, surviennent chez 5 à 10 % des patients prenant ce médicament. Contactez immédiatement votre médecin si votre cœur bat de façon anormale ou rapidement (>100 battements par minute au repos total), si vous ressentez des douleurs au niveau du torse, des étourdissements, si votre tension est faible ou si vous avez l'impression que vous allez perdre conscience. La fibrillation auriculaire causée par l'ibrutinib est généralement traitée par des médicaments ; des modifications de la dose ou des procédures interventionnelles sont parfois requises. La fibrillation auriculaire peut être occasionnelle et vous pouvez faire de la fibrillation auriculaire sans le savoir.

De très sérieux problèmes de saignements sont rarement apparus avec l'ibrutinib. L'utilisation de l'ibrutinib chez les patients nécessitant des anticoagulants ou d'autres médicaments inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque d'hémorragie. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation d'un traitement anticoagulant. La maladie de von Willebrand acquise est un trouble hémorragique et peut survenir avec un niveau d'IgM élevé. Il est recommandé d'envisager de tester l'activité de von Willebrand chez les patients MW ayant des antécédents hémorragiques avant de démarrer un traitement par ibrutinib. Vous devez parler des risques d'hémorragie avec votre médecin.

Ce médicament pourrait accentuer les risques d'avoir certains types de cancers, notamment des cancers de la peau.

La biotine est utilisée pour traiter les modifications des ongles, de la peau et des cheveux liées à la prise d'ibrutinib sans preuve scientifique évidente pour appuyer son innocuité et son efficacité. La FDA conseille aux patients d'informer leurs prestataires de santé qu'ils prennent des suppléments contenant de la biotine.

Les patients souffrant d'un cancer et qui prennent ce médicament pourraient rarement développer une maladie grave appelée le Syndrome de lyse tumorale (SLT). Contactez immédiatement votre médecin si les symptômes suivants apparaissent : battements du cœur rapides ou semblant anormaux, perte de conscience, problème pour uriner, faiblesse musculaire ou crampes, maux d'estomac, vomissements, selles molles, incapacité à manger, ou état léthargique.

De sérieux problèmes sont apparus au niveau des reins avec ce médicament. Contactez immédiatement votre médecin si vous n'arrivez pas à uriner, si vous avez du sang dans vos urines, ou si la quantité d'urine évacuée change.

Environ 11 % des patients atteints de MW et prenant de l'ibrutinib ont développé des effets secondaires inacceptables nécessitant une réduction de dose ou un arrêt du médicament, prescrit par leur oncologue.

Si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus, utilisez ce médicament avec précaution. Vous pourriez subir plus d'effets secondaires.

## **Quand contacter votre médecin ou prestataire de santé ?**

Contactez votre médecin ou votre prestataire de santé immédiatement, de jour comme de nuit, si vous ressentez l'un des symptômes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C ou frissons (tous deux signes d'une éventuelle infection), essoufflement ou autres problèmes respiratoires, toux, et saignement qui ne s'arrête pas.

Les symptômes mentionnés ci-après nécessitent eux aussi l'intervention d'un professionnel de santé. Contactez votre médecin ou votre prestataire de santé si vous remarquez l'un des symptômes suivants : diarrhées fréquentes,

# Fiche d'information de l'ibrutinib

selles noires ou foncées ou sang dans les selles, maux de têtes qui durent, confusion, modification de l'élocution, nausées, vomissements, incapacité à manger ou à boire pendant 24 heures, signes de déshydratation, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées ou marrons, douleurs du côté droit de l'estomac, propension à saigner ou à avoir des bleus, éruption cutanée, démangeaisons, formation d'ampoules, toux avec ou sans expectoration de mucus, aphtes, douleurs ou brûlures lorsque vous urinez, et fatigue extrême.

Si vous ressentez des symptômes inhabituels, informez-en toujours votre prestataire de santé.

## **Quelques conseils à suivre lors de l'auto-administration de l'ibrutinib :**

Ne buvez pas de jus de pamplemousse, ni ne mangez de pamplemousse, d'oranges amères ou de carambole lorsque vous prenez de l'ibrutinib.

D'autres médicaments peuvent entraver l'élimination de l'ibrutinib de votre organisme, ce qui peut entraver son mode d'action. Parmi ces médicaments, on trouve entre autres les antifongiques à base d'azoles (tels que l'itraconazole, le kétoconazole), le bocéprévir, la néfazodone, le millepertuis, le télaprévir, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antibiotiques à base de macrolides (tels que l'érythromycine, la clarithromycine), les antibiotiques à base de rifamycines (rifampicine, rifabutine), et certains médicaments destinés à traiter les convulsions (carbamazépine, phénytoïne). Le présent document ne répertorie pas l'ensemble des interactions médicamenteuses possibles.

Restez bien hydraté(e) et, sauf indication contraire, buvez au moins 2 à 3 litres de liquide par jour.

Lavez-vous les mains souvent, ainsi qu'après chaque prise d'une dose d'ibrutinib.

Vous pourriez être soumis(e) à un risque accru d'infections. Évitez donc les lieux trop fréquentés ou les personnes enrhumées et, si avez de la fièvre ou tout autre signe d'une infection, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Veillez à bien indiquer à votre médecin et à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez (qu'ils soient délivrés avec ou sans ordonnance ; y compris les vitamines, les remèdes à base de plantes médicinales, etc.) et en particulier les anticoagulants et autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire.

Pour minimiser les saignements, utilisez un rasoir électrique et une brosse à dents souple.

Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.

Pour vous aider à traiter/éviter les aphtes susceptibles d'apparaître quand vous prenez de l'ibrutinib, rincez-vous la bouche trois fois par jour avec 250 ml d'eau contenant 1 cuillère à café de bicarbonate de sodium.

Pour réduire les nausées, prenez des médicaments contre les nausées en respectant la prescription du médecin, et mangez peu mais fréquemment. Normalement, pendant le traitement par ibrutinib, la consommation de boissons alcoolisées doit être aussi réduite que possible, voire proscrite. Mangez toujours sainement et reposez-vous beaucoup.

Ne procédez à aucune immunisation ou vaccination sans l'accord préalable de votre médecin.

Évitez de vous exposer au soleil. Mettez de la crème solaire SPF 15 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs.

# Fiche d'information de l'ibrutinib

Dites à tous les prestataires de santé qui s'occupent de vous, notamment, les médecins, infirmiers/ères, pharmaciens, dentistes, que vous êtes sous ibrutinib. Vous devrez peut-être arrêter temporairement de prendre ce médicament si vous subissez certaines interventions chirurgicales. Si c'est le cas, votre médecin vous dira quand vous pourrez reprendre ce médicament après l'intervention.

Il est parfois nécessaire d'arrêter de prendre l'ibrutinib pour prendre en charge des toxicités, ou avant une intervention pour minimiser les saignements. Un patient sur cinq, ne prenant pas d'ibrutinib et présentant une MW, ressent (généralement dans un délai de 2 jours après l'arrêt du traitement) des symptômes de sevrage (fièvre, courbatures, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, frissons, maux de tête, fatigue) qui disparaissent ensuite rapidement lorsque l'ibrutinib est de nouveau administré. Le taux de symptômes de sevrage s'est avéré plus faible chez les patients ayant commencé l'ibrutinib avec une concentration sérique d'IgM  $\geq 4000$  mg/dl, et chez les patients présentant une mutation CXCR4 ; et plus élevé chez les patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle (TBRP) sous ibrutinib. Chez deux tiers des patients ayant arrêté le traitement, il n'existe aucune preuve d'une évolution de la maladie pendant l'arrêt de l'ibrutinib. Concernant les patients dont la pathologie a progressé pendant l'arrêt du traitement, une réponse a de nouveau été constatée dans un délai de 3 mois après la reprise de l'ibrutinib. Il est actuellement recommandé d'interrompre la prise d'ibrutinib pendant une semaine pour les procédures chirurgicales majeures, pendant trois jours pour la chirurgie mineure et aucune interruption n'est nécessaire pour les procédures telles que les opérations de la cataracte, les interventions dentaires mineures et la coloscopie sans biopsie.

## **Surveillance et analyses pendant le traitement par ibrutinib :**

Pour surveiller les effets secondaires et contrôler votre réponse au traitement, votre médecin vous fera faire des bilans réguliers tout au long de votre traitement par ibrutinib. Des analyses de sang seront réalisées régulièrement pour surveiller votre numération-formule sanguine (NFS) ainsi que le fonctionnement d'autres organes (votre foie et vos reins, par exemple). Le développement d'une résistance à l'ibrutinib a été décrite chez des patients, entraînant l'évolution de la maladie et la récurrence des symptômes. Les mécanismes de cette résistance sont associés aux mutations de la BTK.

## **Modalités d'action de l'ibrutinib :**

L'ibrutinib est ce qu'on appelle un « traitement ciblé ». Un traitement ciblé est le résultat d'années de recherches menées pour comprendre la différence entre des cellules cancéreuses et des cellules normales. Les informations ainsi recueillies sont utilisées pour créer un traitement permettant d'attaquer les cellules cancéreuses tout en causant un minimum de dégâts aux cellules normales, ce qui entraîne moins d'effets secondaires. Chaque type de traitement ciblé agit un peu différemment des autres, mais ils entravent tous la capacité des cellules cancéreuses à se développer, se diviser, se réparer et/ou communiquer avec d'autres cellules.

L'ibrutinib inhibe la tyrosine kinase de Bruton (BTK - Bruton's tyrosine kinase). La BTK est une molécule de signalisation clé du complexe de signalisation des récepteurs des cellules B ; elle joue un rôle crucial dans la survie des cellules B malignes. L'ibrutinib bloque les signaux qui stimulent les cellules B malignes afin qu'elles se développent et se divisent de façon incontrôlée.

**REMARQUE : les informations figurant dans la présente Fiche d'information sont à vocation utilitaire et pédagogique, mais elles ne constituent pas une approbation de l'IWMF et ne sont pas destinées à remplacer les conseils d'un professionnel de santé.**

L'IWMF remercie le Dr. Jorge J. Castillo, du Dana Farber Cancer Institute, pour sa relecture de cette fiche d'information.

D'après le site Internet de Chemocare, [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com), parrainé par la Cleveland Clinic et Lexicomp®