

MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
POUR LE PATIENT

Pr **BRUKINSA**[®]

capsules de zanubrutinib

Capsules, 80 mg, voie orale

Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)

BeiGene Switzerland GmbH
Aeschengraben 27
21^e étage
4051 Bâle
www.beigene.com

Date d'approbation initiale :
26 février 2021
Date de révision :
23 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 264963

Distributeur au Canada :
Innomar Strategies Inc.
Milton, ON, L9T 6W3

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	04/2023
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	04/2023
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	04/2023
7 Mises en garde et précautions, Endocrinien et métabolisme	04/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
Surveillance et tests de laboratoire	9
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.3 Effets indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques	

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	28
9.4	Interactions médicament-médicament.....	28
9.5	Interactions médicament-aliment.....	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie.....	31
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Essais cliniques par indication	34
	Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	34
	Lymphome à cellules du manteau (LCM)	38
	Lymphome de la zone marginale (LZM)	40
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	41
15	MICROBIOLOGIE	45
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BRUKINSA (zanubrutinib) est indiqué :

- pour le traitement de patients adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW).
- pour le traitement de patients adultes atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- pour le traitement d'adultes atteints du lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20.
- pour le traitement d'adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : aucune donnée d'innocuité et d'efficacité n'est disponible. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de moins de 65 ans. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

BRUKINSA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au zanubrutinib, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la Monographie du produit pour la liste complète des ingrédients.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par BRUKINSA doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.
- Hémorragie sévère : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles vasculaires).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Éviter l'utilisation concomitante avec de puissants inducteurs du CYP3A (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Si un inducteur modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, augmentez la dose de BRUKINSA et surveillez de près la toxicité (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), Utilisation avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

La dose recommandée quotidienne totale de BRUKINSA est de 320 mg. BRUKINSA peut être pris en une seule prise quotidienne de 320 mg (quatre capsules de 80 mg) ou en deux prises quotidiennes de 160 mg (deux capsules de 80 mg).

Le traitement par BRUKINSA devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Modification posologique

Les ajustements posologiques recommandés lorsque se produisent des effets indésirables de grade 3 ou plus sont présentés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 : Ajustement posologique recommandé en cas d'effets indésirables

Événement indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Modification posologique (Dose de départ = 160 mg deux fois par jour)
Effets toxiques non hématologiques de grade 3 ou plus Neutropénie fébrile de grade 3 Thrombocytopénie de grade 3 accompagnée d'une hémorragie importante Neutropénie de grade 4 (durant plus de 10 jours consécutifs) Thrombocytopénie de grade 4 (durant plus de 10 jours consécutifs)	Première fois	Interrompre la prise de BRUKINSA Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'à ≤ que grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale : Reprendre le traitement à une dose de 160 mg deux fois par jour ou 320 mg une fois par jour.
	Deuxième fois	Interrompre la prise de BRUKINSA Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'à ≤ que grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale : Reprendre le traitement à une dose de 80 mg deux fois par jour ou 160 mg une fois par jour
	Troisième fois	Interrompre la prise de BRUKINSA Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'à ≤ que grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale : Reprendre le traitement à une dose de 80 mg une fois par jour
	Quatrième fois	Mettre fin à l'administration de BRUKINSA

Une lymphocytose asymptomatique ne doit pas être considérée comme étant un effet indésirable et les patients doivent continuer à prendre le zanubrutinib.

Les ajustements posologiques recommandés pour utilisation concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Utilisation avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A

CYP3A	Médicament concomitant	Dose recommandée
Inhibition	Inhibiteur puissant du CYP3A	80 mg une fois par jour Interrompre l'administration comme recommandé en cas d'effets indésirables.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	80 mg deux fois par jour Interrompre l'administration comme recommandé en cas d'effets indésirables.
Induction	Inducteur puissant du CYP3A	Éviter une utilisation concomitante; envisager l'utilisation d'autres agents entraînant une induction moindre de la CYP3A.
	Inducteur modéré du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante. S'il n'est pas possible d'éviter l'utilisation concomitante, augmenter la dose de Brukinsa à 320 mg deux fois par jour. Surveiller la toxicité de près.

Après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, reprendre la posologie antérieure de BRUKINSA.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir [10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (CrCl ≥ 30 mL/min, estimée avec la formule de Cockcroft-Gault). Surveiller la survenue d'effets indésirables dus à BRUKINSA chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (CrCl < 30 mL/min) ou sous dialyse.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

La posologie recommandée de BRUKINSA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave est de 80 mg par voie orale, deux fois par jour. L'innocuité de BRUKINSA n'a pas été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Il y a lieu de surveiller étroitement les patients ayant une insuffisance hépatique pour détecter la survenue d'effets indésirables liés à BRUKINSA.

4.4 Administration

Les capsules de BRUKINSA doivent être avalées entières avec de l'eau. BRUKINSA peut être pris avec ou sans nourriture. La capsule ne doit pas être croquée, dissoute ou ouverte. BRUKINSA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse, des pamplemousses et/ou des oranges de Séville.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de BRUKINSA n'a pas été prise à l'heure prévue, elle peut être prise dès que possible le même jour, avec une reprise de l'horaire habituel le lendemain.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose de BRUKINSA. Les patients présentant une surdose doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique et recevoir le traitement symptomatique approprié.

Pour la gestion d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 80 mg	hydroxyde d'ammonium (traces), dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, éthanol déshydraté (traces), gélatine, oxyde de fer noir (traces), alcool isopropylique (traces), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool n-butylique (traces), propylène glycol (traces), eau purifiée (traces), laque dans l'éthanol (traces), laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane.

Description

Capsule de gélatine dure, de taille 0, dont le corps est de couleur blanc cassé, opaque, et qui porte l'inscription « ZANU 80 » à l'encre noire.

Emballage

Flacon de plastique blanc HDPE (polyéthylène à haute densité), muni d'un couvercle en polypropylène à l'épreuve des enfants, contenant 120 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Deuxième cancer primitif

Des deuxièmes cancers primitifs graves ou mortels ont été signalés chez des patients traités avec BRUKINSA. Un deuxième cancer primitif (incluant les carcinomes non cutanés) est survenu chez 12 % des patients ayant un cancer hématologique et traité avec BRUKINSA en monothérapie. Le deuxième cancer primitif le plus fréquent était le cancer de la peau (carcinome basocellulaire, épithélioma spinocellulaire [squameux] de la peau et mélanome malin), signalés par 7,4 % des patients. Conseillez aux patients d'utiliser un écran solaire et faites un suivi des patients pour déceler l'apparition de seconds cancers primitifs.

Cardiovasculaire

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire active et cliniquement significative, comme une arythmie non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4, ou un infarctus du myocarde récent, ont été exclus des études cliniques sur BRUKINSA.

Fibrillation auriculaire et flutter

Une fibrillation et un flutter auriculaire sont survenus chez 3,2 % des patients atteints de cancers hématologiques traités avec BRUKINSA en monothérapie. Ce risque peut être augmenté chez des patients ayant des facteurs de risque cardiaque, une hypertension et des infections aiguës. Des événements de grade 3 ou plus ont été signalés chez 1,4 % des patients. Rechercher et suivre les signes et symptômes de fibrillation ou flutter auriculaires et gérer en conséquence.

Conduite et utilisation de machinerie

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'influence du traitement avec BRUKINSA sur la capacité de conduire et de faire fonctionner de la machinerie lourde. De la fatigue, des étourdissements et de l'asthénie ont été signalés par quelques patients prenant BRUKINSA et doivent être pris en compte quand la capacité d'un patient de conduire ou de faire fonctionner des machines est évaluée.

Hématologique

Cytopénies

Les patients présentant une cytopénie modérée ou grave ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA. Une neutropénie* de grade 3 ou 4 (19 %, y compris une neutropénie fébrile), une thrombocytopénie* (5,7 %) et une anémie* (5,2 %) ont été décrites chez des patients atteints d'hémopathie maligne traités avec BRUKINSA en monothérapie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller la numération sanguine régulièrement durant le traitement (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Diminuer la posologie, interrompre ou arrêter le traitement si nécessaire (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) et traiter en utilisant des facteurs de croissance ou une transfusion si nécessaire.

Immunitaire

Infections

Les patients souffrant d'une infection fongique, bactérienne ou virale active nécessitant un traitement systémique ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA. Les patients souffrant d'une infection documentée au VIH ou d'une infection active au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA.

Des infections graves et mortelles (bactériennes, virales ou fongiques) ainsi que des infections opportunistes se sont produites chez des patients atteints de cancers hématologiques traités

avec BRUKINSA en monothérapie. Des infections de grade 3 ou plus sont survenues chez 22 % des patients traités avec BRUKINSA en monothérapie et des infections fatales sont survenues chez 2,5 % des patients. La pneumonie est l'infection de grade 3 ou plus rapportée le plus souvent* (9 %). Des infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus varicelle-zona (herpès zoster) se sont produites.

Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent recevoir un traitement adapté. Envisager une prophylaxie conforme aux normes de soins chez les patients ayant un plus grand risque d'infection.

* (terme groupé, comprenant la pneumonie due à la COVID-19)

Endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été peu fréquemment signalé lors du traitement avec BRUKINSA, en particulier chez des patients traités pour la LLC. Évaluer le risque pertinent (p. ex., charge tumorale élevée ou taux d'acide urique sanguin élevé) et prendre les mesures de précaution appropriées. Surveiller les patients de près et traiter s'il y a lieu.

Surveillance et tests de laboratoire

- Surveiller la numération sanguine conformément à la pratique clinique courante.
- Les symptômes de fibrillation et de flutter auriculaires (par exemple, palpitations, étourdissements, syncope, douleur dans la poitrine, dyspnée) doivent être surveillés et les patients doivent avoir une échocardiographie s'il y a lieu.
- Surveiller les patients pour déceler tout signe de l'apparition d'un cancer de la peau.
- Les signes et les symptômes d'infection doivent être surveillés et les patients doivent recevoir le traitement médical approprié.
- Surveiller les patients pour déceler tout signe de saignement.

Considérations péri-opératoires

Les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA. Tenir compte du rapport risque/avantage de l'interruption du traitement avec BRUKINSA pendant 3 à 7 jours en phases pré- et post opératoire en fonction du type de chirurgie et du risque de saignement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de BRUKINSA sur la fertilité humaine. Aucun effet du zanubrutinib sur la fertilité ou les capacités reproductives n'a été observé sur des rats mâles ou femelles, mais aux doses testées les plus élevées, des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une plus fréquente perte des fœtus post implantation ont été notées. (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicité pour la reproduction et le développement).

Risque tératogène

BRUKINSA peut nuire au fœtus en développement et entraîner la perte de la grossesse (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Informer les femmes sur les risques pour un fœtus et leur conseiller de ne pas devenir enceintes pendant le traitement et pendant au moins une (1) semaine après la prise de la dernière dose de BRUKINSA. Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en mesure d'avoir des enfants avant le début du traitement avec

BRUKINSA.

Conseiller aux hommes d'éviter de concevoir un enfant pendant qu'ils reçoivent BRUKINSA et pendant au moins 3 mois après la prise de la dernière dose de BRUKINSA.

Respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

Les patients souffrant d'une maladie pulmonaire grave ou débilitante ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA. Des cas suspects de MPI sont survenus chez 0,6 % des patients ayant un cancer hématologique traité avec BRUKINSA en monothérapie. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par biopsie. Surveiller les patients pour la détection de signes et symptômes de MPI. Informer les patients de signaler sans délai tout nouveau symptôme respiratoire. Si une MPI est suspectée, interrompre BRUKINSA et traiter rapidement et de manière adaptée. Si une MPI est confirmée, arrêter le traitement avec BRUKINSA.

Vasculaires

Hémorragie

Les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique grave (hémophilie A, hémophilie B, maladie de von Willebrand) ou de saignements spontanés nécessitant une transfusion sanguine ou un autre type d'intervention médicale ont été exclus des études cliniques portant sur BRUKINSA. Des événements hémorragiques et fatals sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques traités avec BRUKINSA en monothérapie. Des événements de saignement de grade 3 ou plus, y compris des hémorragies gastro-intestinales ou intracrâniennes, hématurie ou hémothorax, ont été signalés chez 3,0 % des patients traités par BRUKINSA en monothérapie lors d'essais cliniques, y compris des événements mortels survenant chez 0,2 % des patients. Des événements hémorragiques de tous grades, y compris purpura et pétéchies, sont survenus chez 48 % des patients ayant un cancer hématologique traité avec BRUKINSA en monothérapie.

BRUKINSA pourrait augmenter le risque hémorragique chez des patients recevant des traitements antiplaquettaires ou anticoagulants. Les patients étaient exclus des études sur BRUKINSA s'ils présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne ou s'ils devaient prendre de la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K.

Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes de saignements. Les événements hémorragiques doivent être pris en charge à l'aide d'un traitement de soutien, y compris des transfusions, et de soins spécialisés, au besoin. Diminuer la posologie, interrompre ou arrêter le traitement si nécessaire (Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le traitement doit être arrêté en cas d'hémorragie intracrânienne.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de BRUKINSA chez les femmes enceintes. Compte tenu des constatations chez l'animal, le zanubrutinib peut provoquer des dommages au fœtus quand il est administré à des femmes enceintes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes en mesure d'avoir des enfants doivent utiliser des mesures contraceptives hautement efficaces pendant le traitement par BRUKINSA et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Les femmes qui utilisent des méthodes hormonales de contraception doivent ajouter une méthode barrière. Si BRUKINSA

est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par BRUKINSA, cette dernière doit être informée des risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si BRUKINSA est excrété dans le lait humain. Compte tenu du fait que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables graves liés à BRUKINSA chez l'enfant allaité, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par BRUKINSA et pendant au moins deux semaines après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BRUKINSA chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 1550 patients ayant participé aux essais cliniques sur BRUKINSA, 61,3 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 22 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et ceux de moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité repose sur les données groupées de 1550 patients atteints de cancers touchant les lymphocytes B et traités avec BRUKINSA en monothérapie dans des essais cliniques.

Les effets indésirables les plus courants (≥ 10 %) ont été l'infection des voies respiratoires supérieures*, les ecchymoses*, la neutropénie*, l'hémorragie* ou l'hématome*, les douleurs musculosquelettiques*, l'éruption cutanée*, la diarrhée*, la toux*, la pneumonie*, la fatigue*, la thrombocytopénie*, l'anémie*, l'hypertension*, la constipation* et l'infection des voies urinaires* et les étourdissements*.

Globalement, 18,5 % des patients ont éprouvé d'effets indésirables graves. Les événements indésirables sévères signalés le plus fréquemment (≥ 1 %) ont été pneumonie* (9,2%), hémorragie ou hématome* (2,6%), neutropénie* (1,9%), anémie* (1,4%), infection des voies urinaires* (1,4%), et infection des voies respiratoires supérieures*(1,2%).

Des décès dus à des événements indésirables survenant dans les 30 jours ont été signalés chez 3,4 % des patients. L'événement indésirables le plus fréquent survenu sous traitement et menant au décès ont été la pneumonie* (1,2 %).

Sur les 1550 patients traités avec BRUKINSA, 47 patients (3,0 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du traitement (≥ 1 %) a été la pneumonie* (1,4 %). Des événements indésirables menant à une diminution de la dose sont survenus chez 5,2 % des patients, les plus fréquents étant la neutropénie* (0,9 %), les hématomes* (0,8 %) et la pneumonie* (0,8 %). Des interruptions de la dose en raison d'événements indésirables sont survenus chez 24 % des patients. Les événements

indésirables signalés le plus fréquemment qui ont mené à une interruption de la dose ($\geq 2\%$) ont été la neutropénie* (6,8 %), la pneumonie* (6,3 %), et l'hémorragie ou l'hématome* (3,9%).

* termes regroupés y compris de multiples termes privilégiés.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La macroglobulinémie de Waldenström (MW)

L'innocuité de BRUKINSA a été évaluée chez des patients jamais traités atteints d'une MW récidivante ou réfractaire (RR), porteurs de la mutation MYD88 (MYD88^{MUT}) dans une essai clinique randomisée, ouverte, de Phase 3 (BGB-3111-302) incluant 101 patients traités avec BRUKINSA à une dose de 160 mg deux fois par jour et 98 patients traités avec de l'ibrutinib (Cohorte 1). De plus, 28 patients atteints de MW RR, jamais traités, porteurs du type sauvage MYD88 (MYD88^{WT}) (n = 26) ou au statut MYD88 manquant/douteux (n = 2) ont été traités avec BRUKINSA dans un groupe non randomisé exploratoire (Cohorte 2).

Dans la Cohorte 1, la durée médiane de traitement a été de 18,7 mois dans le groupe BRUKINSA et de 18,6 mois dans le groupe ibrutinib. Dans la Cohorte 2, la durée médiane de traitement a été de 16,4 mois.

Des effets indésirables graves survenant sous traitement ont été observés chez 40 % des patients dans le groupe BRUKINSA. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la neutropénie fébrile, la grippe et la neutropénie (3 % pour chacune) et l'anémie, un carcinome basocellulaire, une infection des voies respiratoires basses, un épanchement pleural, une pyrexie, un sepsis et une thrombocytopénie (2 % chacun).

Sur les 101 patients randomisés et traités avec BRUKINSA, 4 % ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Des événements indésirables menant à un arrêt du traitement ont été la cardiomégalie, la neutropénie, un myélome plasmocytaire et l'hémorragie sous-durale (1 % chaque). Des événements indésirables menant à une baisse de la posologie se sont produits chez 14 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents menant à une baisse de la posologie ont été la neutropénie (3 %) et la diarrhée (2 %).

Des décès dus aux événements indésirables survenant dans les 30 jours après la prise de la dernière dose ont été signalés chez 1 (1 %) patient. L'effet indésirable menant au décès a été la cardiomégalie.

Le [tableau 4](#) résume les événements indésirables survenant sous traitement chez les patients randomisés de la Cohorte 1 dans l'étude BGB-3111-302.

Tableau 4 : Événements indésirables survenant sous traitement chez ≥ 10 % des patients (tous grades*) atteints de MW dans le groupe BRUKINSA ou le groupe Ibrutinib de la Cohorte 1 de l'essai BGB-3111-302

Classe par système et organe Événements indésirable	BRUKINSA (N = 101)		Ibrutinib (N = 98)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	25	16	12	8
Anémie	12	5	10	5
Thrombocytopénie	10	6	10	3
Troubles cardiaques				
Fibrillation auriculaire	2	0	14	3
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	21	3	32	1
Constipation	16	0	7	0
Nausées	15	0	13	1
Vomissement	9	0	13	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	19	1	15	1
Pyrexie	13	2	12	2
Œdème périphérique	9	0	19	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	24	0	29	1
Rhinopharyngite	11	0	7	0
Infection des voies urinaires	10	0	10	2
Pneumonie [§]	9	3	20	7
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculo-squelettique [§]	30	7	24	0

Classe par système et organe Événements indésirable	BRUKINSA (N = 101)		Ibrutinib (N = 98)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)
Douleur aux extrémités	11	1	7	0
Spasmes musculaires	10	0	24	1
Affections du système nerveux				
Maux de tête	15	1	11	1
Étourdissements	13	0	9	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Hématuries	7	0	10	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	14	0	6	0
Toux	13	0	17	0
Épistaxis	13	0	19	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruptions cutanées [§]	18	0	21	0
Ecchymose [§]	18	0	34	0
Troubles vasculaires				
Hémorragie [§]	21	5	24	4
Hypertension	11	6	16	11

* Les grades ont été cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

§ Inclut de multiples termes préférés :

Ecchymoses inclut tous les termes apparentés, tels que contusions, bleus, ecchymoses.

Hémorragie inclut tous les termes apparentés tels qu'hémorragie, hématome.

Douleur musculo-squelettique inclut les douleurs musculo-squelettiques, la gêne musculo-squelettique, les myalgies, les douleurs dorso-lombaires, les arthralgies, l'arthrite.

Pneumonie inclut la pneumonie, la pneumonie fongique, la pneumonie cryptococcique, la pneumonie streptococcique, la pneumonie atypique, l'infection pulmonaire, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, l'infection virale des voies respiratoires inférieures.

Éruption cutanée inclut tous les termes apparentés contenant éruption.

Le profil d'innocuité de BRUKINSA chez les patients atteints de MW dans la Cohorte 2 non randomisée (*MYD88*^{WT} ou statut *MYD88* manquant/douteux, n = 28) a été globalement cohérent avec le profil d'innocuité de BRUKINSA dans la Cohorte 1.

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

L'innocuité de BRUKINSA a été évaluée chez 118 patients atteints de LCM qui avaient reçu au moins un traitement antérieur à la dose de 320 mg/jour dans deux essais cliniques à groupe unique : BGB-3111-206 et BGB-3111-AU-003. La durée médiane du traitement était de 22,8 mois.

Des événements indésirables graves survenant sous traitement ont été observés chez 33,9 % des patients. Les événements indésirables graves le plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) ont été l'infection pulmonaire (6,8 %), la pneumonie (4,2 %) et l'anémie (2,5 %).

Sur les 118 patients traités avec BRUKINSA, 13,6 % ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. L'événement indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du traitement a été la pneumonie* (3,4 %). Des événements indésirables menant à une baisse de la posologie se sont produits chez 3,4 % des patients; parmi ces événements figuraient l'hépatite B, la neutropénie, la dermatite allergique et la neuropathie sensorielle périphérique (qui sont chacune survenues chez un patient).

*terme groupé

Des décès dus aux événements indésirables survenant dans les 30 jours après la prise de la dernière dose ont été signalés chez 9 (7,6 %) patients. Les événements indésirables ayant mené au décès étaient un accident de la route, une hémorragie cérébrale, un infarctus cérébral, une insuffisance cardiaque congestive, une pneumonie* (chez 2 patients) et une cause inconnue (chez 3 patients).

*termes groupés

Le [tableau 5](#) résume les événements indésirables survenus sous traitement signalés dans le cadre des études BGB-3111-206 et BGB-3111-AU-003.

Tableau 5 : Effets indésirables (de tout grade*) survenus sous traitement chez ≥ 10 % des patients atteints de LCM préalablement traité dans les essais BGB-3111-206 et BGB-3111-AU-003

Classe par système et organe Événements indésirable	BRUKINSA (N = 118)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Baisse du nombre de neutrophiles et neutropénie	38	15
Baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie	31	7
Baisse du nombre de globules blancs et leucopénie	26	6
Anémie et baisse du taux d'hémoglobine	15	8
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	23	1
Constipation	14	1

Classe par système et organe Événements indésirable	BRUKINSA (N = 118)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures [§]	37	0
Pneumonie [§]	17	12
Infection des voies urinaires	13	1
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	12	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	14	2
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculo-squelettique [§]	14	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	14	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées [§]	37	0
Ecchymose [§]	14	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie [§]	12	3
Hypertension	11	3

* Les grades ont été cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

§ Inclut de multiples termes préférés :

Ecchymoses inclut tous les termes apparentés, tels que contusions, bleus, ecchymoses.

Hémorragie inclut tous les termes apparentés tels qu'hémorragie, hématome.

Douleur musculo-squelettique inclut les douleurs musculo-squelettiques, la gêne musculo-squelettique, les myalgies, les douleurs dorso-lombaires, les arthralgies, l'arthrite.

Pneumonie inclut la pneumonie, la pneumonie fongique, la pneumonie cryptococcique, la pneumonie streptococcique, la pneumonie atypique, l'infection pulmonaire, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'infection bactérienne des voies respiratoires inférieures, l'infection virale des voies respiratoires inférieures.

Éruption cutanée inclut tous les termes apparentés contenant éruption.

Le terme infection des voies respiratoires supérieures comprend les termes préférentiels d'infection des voies respiratoires supérieures et d'infection virale des voies respiratoires supérieures.

Lymphome de la zone marginale (LZM)

L'innocuité de BRUKINSA a été évaluée chez des patients atteints d'un lymphome de la zone marginale RR dans le cadre de deux études cliniques ouvertes, BGB-3111-214 (n=68) et BGB-

3111-AU-003 (n=20), auxquelles ont participé 88 patients traités avec BRUKINSA à une dose de 160 mg deux fois par jour. La durée médiane du traitement était de 15 mois.

Des événements indésirables graves survenant sous traitement ont été signalés chez 35 patients (40 %). Les événements indésirables graves les plus fréquents (survenus chez 2 % des patients ou plus) étaient la pyrexie (8 %), la pneumonie* (7 %), la grippe (2 %), l'anémie (2 %), la diarrhée (2 %), la fibrillation et le flutter auriculaires (2 %) et une chute (2 %).

* (terme groupé, comprenant la pneumonie due à la COVID-19)

Sur les 88 patients atteints d'un LZM traités avec BRUKINSA, 5 (6 %) ont cessé le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables ayant mené à un arrêt du traitement comprenaient 2 cas de pneumonie (due à la COVID-19) et 1 cas de chacun des événements de pyrexie, d'infarctus du myocarde et de diarrhée. Deux patients (2 %) ont eu une diminution de la dose en raison d'événements indésirables. Des décès dus aux événements indésirables survenant dans les 30 jours après la prise de la dernière dose ont été signalés chez 3 (3 %) patients. Les événements indésirables entraînant la mort étaient une pneumonie due à la COVID-19 chez deux patients (2 %) et un infarctus du myocarde chez un patient (1 %).

Le [tableau 6](#) résume les événements indésirables subis par les patients dans le cadre des études BGB-3111-214 et BGB-3111-AU-003.

Tableau 6 : Événements indésirables (de tous grades) survenant sous traitement chez ≥ 10 % des patients atteints d'un LZM traités avec BRUKINSA dans les essais BGB-3111-214 et BGB-3111-AU-003

Système corporel	BGB-3111-214 et BGB-3111-AU-003	
Effet indésirable	(N = 88)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou plus (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie et baisse du nombre de neutrophiles	17	13
Thrombocytopénie et baisse du nombre de plaquettes	15	6
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	17	1
Pneumonie ^a	10	8
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	25	3
Constipation	15	0
Nausées	13	0
Douleur abdominale	10	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculo-squelettique ^a	24	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Ecchymoses ^a	24	0
Éruptions cutanées ^a	16	0

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	16	5
Fatigue	11	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie ^a	10	0

* Les grades ont été cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

^a Comprend plusieurs termes préférentiels.

Le terme ecchymoses comprend les termes préférentiels (TP) suivants : contusion, bleus, augmentation de la tendance aux ecchymoses, contusion post-interventionnelle.

Hémorragie inclut tous les termes apparentés tels qu'hémorragie, hématome.

Le terme douleur musculo-squelettique comprend les douleurs musculo-squelettiques, les malaises musculo-squelettiques, la myalgie, la douleur dorso-lombaire, l'arthralgie.

Le terme pneumonie comprend les TP suivants : pneumonie, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie due à la COVID-19, pneumonie organisée.

Éruption cutanée inclut tous les termes apparentés contenant éruption.

Le terme infection des voies respiratoires supérieures comprend les termes préférentiels d'infection des voies respiratoires supérieures et d'infection virale des voies respiratoires supérieures.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

SEQUOIA (BGB-3111-304)

L'innocuité de BRUKINSA chez des patients atteints de LLC n'ayant pas été préalablement traités a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de phase 3 à répartition aléatoire et à comparateur actif (SEQUOIA; BGB-3111-304). Les patients n'ayant pas la mutation del17p (Cohorte 1) ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit BRUKINSA à une dose de 160 mg deux fois par jour (n = 240), soit de la bendamustine et du rituximab (B + R) pendant 6 cycles (n = 227). Les patients ayant la mutation del17p (n = 111) traités par BRUKINSA en monothérapie ont été évalués dans un groupe unique sans répartition aléatoire (cohorte 2) lors du même essai clinique.

Cohorte 1

La durée moyenne d'exposition était de 26 mois dans le groupe recevant BRUKINSA, et de 6 mois respectivement pour la bendamustine et le rituximab dans le groupe témoin.

Des effets indésirables graves (EIG) survenant sous traitement ont été observés chez 36 % des patients dans le groupe BRUKINSA. Les EIG les plus fréquents (≥ 1 %) ont été la COVID-19* (5,4 %), la pneumonie* (5,5 %), le second cancer primitif* (5,5 %), l'hémorragie ou l'hématome* (2,9 %), et la fibrillation auriculaire* (1,7 %). Des événements indésirables mortels sont survenus chez 11 (4,6 %) patients traités par BRUKINSA. Les événements indésirables survenus sous traitement menant au décès (≥ 1 %) ont été la COVID-19* (2,1 %) et le second cancer primitif* (1,3 %).

Des événements indésirables survenus sous traitement ont mené à l'arrêt permanent de BRUKINSA chez 8 % des patients, à la diminution de la dose chez 8 % et à l'interruption de la dose chez 46 %. Les événements indésirables survenus sous traitement menant à l'interruption de ce dernier chez plus d'un patient ont été les seconds cancers primitifs* (3,3 %) et la COVID-19* (2,1 %).

Les événements indésirables survenus sous traitement menant à la diminution de la dose chez plus d'un patient étaient la fibrillation auriculaire et la douleur musculosquelettique* (1,7 % pour chacune), l'hémorragie ou l'hématome* et ecchymoses* (1,3 % pour chacun), et la neutropénie* et les étourdissements* (0,8 % pour chacun).

* termes regroupés y compris de multiples termes privilégiés.

Le [Tableau 7](#) présente une synthèse des événements indésirables survenus sous traitement dans l'essai BGB-3111-304 (SEQUOIA) (Cohorte 1).

Tableau 7 : Événements indésirables (de tout grade*) survenus sous traitement chez au moins 10 % des patients atteints de LLC sans traitement préalable dans l'essai SEQUOIA (BGB-3111-304) (Cohorte 1)

Classe de système organique Terme privilégié	SEQUOIA			
	Zanubrutinib (N = 240)		Bendamustine/rituximab (N = 227)	
	Tous les grades %	≥ Grade 3 %	Tous les grades %	≥ Grade 3 %
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a	16	12	56	49
Thrombocytopénie ^b	5	2	17	8
Anémie ^c	5	0,4	18	1
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	14	0,8	12	2
Constipation	10	0,4	18	0
Nausées	10	0	33	1
Vomissement	7	0	14	0,9
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^d	14	1	21	2
Pyrexie	7	0	26	4
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^e	27	1	14	0,9
Pneumonie ^f	12	5	8	4
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions				
Réaction liée à la perfusion	0,4	0	19	3
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculo-squelettique ^g	31	1	17	0,4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				
Deuxième cancer primitif ^h	13	7	1	0,4
Affections du système nerveux				
Maux de tête	11	0	7	0

	SEQUOIA			
	Zanubrutinib (N = 240)		Bendamustine/rituximab (N = 227)	
Classe de système organique Terme privilégié	Tous les grades %	≥ Grade 3 %	Tous les grades %	≥ Grade 3 %
Étourdissements ⁱ	11	0,8	5	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ^j	15	0	10	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Ecchymoses ^k	30	0,4	3	0
Éruptions cutanées ^l	21	1	29	4
Troubles vasculaires				
Hémorragie/hématome ^m	25	3	4	0,4
Hypertension ⁿ	14	7	5	3

Les termes regroupés suivants sont les termes privilégiés indiqués par MedDRA :

^a Neutropénie : neutropénie, baisse du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile, sepsie neutropénique

Thrombocytopénie : thrombocytopénie, baisse du nombre de plaquettes

Anémie : anémie, baisse du taux d'hémoglobine

Fatigue : fatigue, asthénie, léthargie

^e Infection des voies respiratoires supérieures : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, rhinite, sinusite chronique, sinusite aiguë, pharyngite, amygdalite

^f Pneumonie : pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, infection de voies respiratoires inférieures, infiltrat pulmonaire et termes connexes y compris des types spécifiques d'infections

^g Douleur musculosquelettique : arthralgie, douleur au dos, douleur aux extrémités, myalgie, douleur au cou, douleur à la colonne vertébrale, malaise musculosquelettique, douleur osseuse, douleur musculosquelettique

^m Seconds cancers primitifs : cancer de la peau sans mélanome, tumeurs malignes solides (y compris pulmonaires, rénales, génito-urinaires, seins, ovaires et rectales), leucémie myéloïde chronique

Étourdissements : étourdissements, vertiges

Toux : toux, toux grasse

^k Ecchymose : bleu, ecchymose, contusion, pétéchie, purpura

^l Éruptions cutanées : Éruption cutanée, érythème, urticaire, dermatite et termes connexes

^m Hémorragie ou hématome : tous les termes comprenant hématome, hémorragie, hémorragique et termes connexes indiquant un saignement

ⁿ Hypertension : hypertension, augmentation de la tension artérielle, crise hypertensive, hypertension essentielle

Cohorte 2

La durée moyenne du traitement par BRUKINSA était de 30 mois.

Des événements indésirables graves (EIG) survenus sous traitement se sont produits chez 41 % des patients. Les EIG les plus fréquents (≥ 5 %) étaient la pneumonie* (8,1 %) et le second cancer primitif* (7 %). Des événements indésirables mortels sont survenus chez 3 patients (2,7 %).

Des événements indésirables survenus sous traitement ont mené à l'arrêt permanent chez 5 %, à la diminution de la dose chez 7 % et à l'interruption de la dose chez 51 % des patients. Il n'y a eu aucun événement indésirable survenu sous traitement ayant mené à l'une ou l'autre de ces modifications chez plus d'un patient respectivement.

Le [tableau 8](#) présente une synthèse des événements indésirables survenus sous traitement dans l'essai BGB-3111-304 (SEQUOIA) (Cohorte 2).

Tableau 8 : Événements indésirables (de tout grade^a) survenus sous traitement chez au moins 10 % des patients atteints de LLC préalablement traité dans l'essai SEQUOIA (BGB-3111-304) (Cohorte 2)

Classe de système organique Terme privilégié	SEQUOIA BRUKINSA (N = 111)	
	Tous les grades (%)	Grade ≥ 3 % (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ^a	19	16
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	18	0,9
Nausées	16	0
Constipation	15	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^b	14	0,9
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^c	36	0
Pneumonie ^d	20	9
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculo-squelettique ^e	36	3
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		
Deuxième cancer primitif ^f	22	6
Affections du système nerveux		
Maux de tête	11	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^g	17	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Ecchymoses ^h	31	0,9
Éruptions cutanées ⁱ	26	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie/hématome ^j	28	5
Hypertension ^k	11	5

Les termes regroupés suivants sont les termes privilégiés indiqués par MedDRA :

^a Neutropénie : neutropénie, baisse du nombre neutrophiles, neutropénie fébrile

^b Fatigue : fatigue, asthénie, léthargie

^c Infection des voies respiratoires supérieures : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, pharyngite, sinusite chronique, sinusite aiguë, laryngite virale, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures

- ^d Pneumonie : pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, infection de voies respiratoires inférieures, et termes connexes y compris des types spécifiques d'infections
- ^e Douleur musculosquelettique : arthralgie, douleur au dos, douleur aux extrémités, douleur au cou, myalgie, douleur musculosquelettique, douleur osseuse
- ^f Second cancer primitif : cancer de la peau sans mélanome, tumeurs malignes solides (y compris vessie, pulmonaires, rénales, seins, prostate, ovaires, pelviennes et uretère), mélanome malin
- ^g Toux : toux, toux grasse
- ^h Ecchymose : tous les termes comprenant bleu, ecchymose, contusion, pétéchie, purpura
- ⁱ Éruptions cutanées Éruption cutanée, dermatite, érythème, urticaire, éruption cutanée toxique, et termes connexes
- ^j Hémorragie ou hématome : tous les termes comprenant hématome, hémorragie, hémorragique et termes connexes indiquant un saignement
- ^k Hypertension : hypertension, crise hypertensive, augmentation de la tension artérielle

ALPINE (BGB-3111-305)

L'innocuité de BRUKINSA en monothérapie a été évaluée chez des patients atteints de LLC traité préalablement dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de phase 3 à répartition aléatoire et comparateur actif (ALPINE [BGB-3111-305]). Les patients inscrits ont été répartis aléatoirement pour recevoir BRUKINSA en monothérapie (n = 324) ou l'ibrutinib en monothérapie (n = 324) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

La durée moyenne d'exposition était de 14 mois pour BRUKINSA et de 13 mois pour l'ibrutinib.

Des effets indésirables graves (EIG) survenant sous traitement ont été observés chez 22 % des patients dans le groupe BRUKINSA. L'événement indésirable grave le plus fréquent a été la pneumonie* (4,9 %). Des événements indésirables mortels sont survenus chez 4,0 % des patients traités par BRUKINSA. Les événements indésirables survenus sous traitement menant au décès (≥ 2 patients) ont été la pneumonie* (1,5 %), la COVID-19* (0,9 %) et le malaise (0,6 %).

Des événements indésirables survenus sous traitement ont mené à l'interruption permanente de BRUKINSA chez 7 % et à la diminution de la dose chez 7 % des patients. Les causes principales de l'interruption chez 2 patients ou plus étaient la pneumonie* (1,2 %) et la COVID-19* (0,9 %).

Les causes principales de la diminution de la dose chez plus de 1 patient étaient l'hémorragie ou l'hématome* et l'hypertension* (1,2 % pour chacune), et les ecchymoses*, la neutropénie*, la pneumonie*, les spasmes musculaires et la fibrillation auriculaire (0,6 % pour chacun).

Le [tableau 9](#) résume les événements indésirables survenus sous traitement dans l'essai ALPINE (BGB-3111-305)

Tableau 9 : Événements indésirables (de tout grade*) survenus sous traitement chez ≥ 10 % des patients atteints de LLC préalablement traité dans l'essai ALPINE (BGB-3111-305)

	ALPINE			
	BRUKINSA (N = 324)		Ibrutinib (N = 324)	
Classe de système organique Terme privilégié	Tous les grades (%)	≥ Grade 3 %	Tous les grades (%)	≥ Grade 3 %
Troubles hématologiques et du système lymphatique				

Neutropénie ^a	21	14	17	13
Anémie ^b	12	2	15	3
Thrombocytopénie ^c	9	3	11	3
Cardiaque				
Fibrillation auriculaire/flutter	2	0,9	8	2
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	12	1	19	0,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^d	11	0,3	11	0,3
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^e	21	0,6	19	1
Pneumonie ^f	11	6	12	7
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculo-squelettique ^g	16	0	23	0,6
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Ecchymoses ^h	20	0	14	0
Éruptions cutanées ⁱ	14	0,6	16	0,3
Ecchymoses ⁱ	20	0	14	0
Troubles vasculaires				
Hémorragie/hématome ^j	18	0,9	19	2
Hypertension ^k	13	8	12	7

* Événement cliniquement significatif préétabli s'étant produit chez < 10 % dans un groupe ou l'autre

Les termes regroupés suivants sont les termes privilégiés indiqués par MedDRA :

^a Neutropénie : neutropénie, baisse du nombre neutrophiles, neutropénie fébrile

^b Anémie : anémie, baisse du taux d'hémoglobine

^c Thrombocytopénie : thrombocytopénie, baisse du nombre de plaquettes

Fatigue : fatigue, asthénie, léthargie

^e Infection des voies respiratoires supérieures : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, pharyngite, rhinite, rhinopharyngite, amygdalite, infection virale des voies respiratoires supérieures

^f Pneumonie : Pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, infection de voies respiratoires inférieures, infiltrat pulmonaire et termes connexes y compris des types spécifiques d'infections

^g Douleur musculosquelettique : arthralgie, douleur au dos, douleur aux extrémités, myalgie, douleur au cou, douleur musculosquelettique, douleur à la colonne vertébrale, douleur osseuse, malaise musculosquelettique

^h Ecchymose : tous les termes comprenant bleu, ecchymose, contusion, pétéchie, purpura

ⁱ Éruptions cutanées Éruption cutanée, érythème, urticaire, dermatite et termes connexes

^j Hémorragie ou hématome : tous les termes comprenant hématome, hémorragie, hémorragique et termes connexes indiquant un saignement

^k Hypertension : hypertension, crise hypertensive, augmentation de la tension artérielle

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables moins fréquents sans égard à la cause signalés chez < 10 % des patients traités par BRUKINSA comprenaient :

Affections cardiaques : angine de poitrine, palpitations, bradycardie sinusale.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleurs dans l'oreille, acouphènes.

Affections oculaires : sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale*, ulcères buccaux, stomatite, mal de dent.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique*, frissons, affection pseudo-grippale, douleur, œdème périphérique.

Infections et infestations : conjonctivite, infections des oreilles*, gingivite, périodontite, gastroentérite, infections par l'herpès*, influenza, infection localisée, infections de la peau* (comprend la cellulite).

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute, lacération cutanée, blessure aux membres.

Métabolisme : syndrome de lyse tumorale

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : enflure des articulations, douleur musculosquelettique à la poitrine.

Affections du système nerveux : hypoesthésie, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, syncope.

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie

Affections du rein et des voies urinaires : lésions rénale aiguës, pollakiurie, protéinurie, rétention d'urine.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, dyspnée d'effort, hémoptysie, épanchement pleural, douleur oropharyngée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : kératose sénile, prurit, lésion cutanée.

Affections vasculaires : hypotension.

* comprend de multiples termes privilégiés ayant des concepts médicaux similaires.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

La macroglobulinémie de Waldenström (MW)

Les résultats anormaux d'analyses de laboratoire hématologiques et biochimiques sont décrits ci-dessous.

Tableau 10 : Anomalies des analyses de laboratoire* (> 10 %) chez les patients atteints de MW de la Cohorte 1 dans l'essai BGB-3111-302

Paramètre de laboratoire	BRUKINSA (N = 101)		Ibrutinib (N = 98)	
	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades* (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies hématologiques des résultats de laboratoire				
Baisse du taux d'hémoglobine	18	5	17	6
Baisse du nombre de neutrophiles	48	22	32	6
Baisse du nombre de plaquettes	34	7	38	5
Anomalies des résultats d'analyses biochimiques				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	13	1	12	2
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	11	0	18	2
Augmentation de la bilirubine	11	1	31	1
Augmentation de la créatinine	31	1	19	0
Augmentation des urates	14	3	32	3

* Basés sur les résultats des analyses de laboratoire. Les grades ont été cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Tableau 11 : Liste non exhaustive d'anomalies des analyses de laboratoire* (> 10 %) chez les patients atteints de LCM dans les études BGB-3111-206 et BGB-3111-AU-003

Paramètre de laboratoire	BRUKINSA (N = 118)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies hématologiques des résultats de laboratoire		
Baisse du nombre de neutrophiles	45	20
Baisse du nombre de plaquettes	44	9
Baisse du taux d'hémoglobine	30	6

Paramètre de laboratoire	BRUKINSA (N = 118)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hausse du nombre de lymphocytes	41	16
Anomalies des résultats d'analyses biochimiques		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	30	1
Augmentation de la bilirubine	26	1
Augmentation des urates	31	3

* Basés sur les résultats des analyses de laboratoire (au moins un degré de gravité de plus que la valeur initiale). Les grades ont été cotés selon les NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement par BRUKINSA, une augmentation temporaire du nombre de lymphocytes (définie comme une augmentation ≥ 50 % du nombre absolu de lymphocytes [NAL] par rapport à la valeur initiale et une valeur $\geq 5 \times 10^9/L$ après le début du traitement) s'est produite chez 42 %* (N = 49/117) des patients des études BGB-3111-206 et BGB-3111-AU-003. La médiane du temps écoulé avant l'apparition de la lymphocytose était de 4 semaine et la durée médiane de la lymphocytose, de 8 semaines.

* Le pourcentage est basé sur le nombre de patients qui avaient un résultat d'analyse du nombre absolu de lymphocytes obtenu à l'inclusion et au moins un résultat obtenu après l'inclusion.

Lymphome de la zone marginale (LZM)

Les résultats anormaux d'analyses de laboratoire hématologiques et biochimiques sont décrits ci-dessous.

Tableau 12 : Liste non exhaustive d'anomalies des analyses de laboratoire* qui se sont aggravées depuis la référence chez > 10 % des patients atteints de LZM RR dans les études BGB-3111-214 et BGB-3111-AU-003

Paramètre de laboratoire	BGB-3111-214 et BGB-3111-AU-003 (N = 88)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus (%)
Anomalies hématologiques des résultats de laboratoire		
Baisse du nombre de neutrophiles	43	15
Baisse du nombre de plaquettes	33	10
Baisse du taux d'hémoglobine	26	6
Anomalies des résultats d'analyses biochimiques		

Augmentation de la glycémie	26	1
Augmentation de l'alkaline phosphatase	20	0
Augmentation de la créatinine	15	0

* Seules les anomalies des résultats d'analyses hématologiques à tendance basse s'étant aggravées d'au moins 1 degré de gravité de plus qu'au départ ont été incluses. Les résultats d'analyses de laboratoire ont été cotés selon les CTCAE, version 4.03.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

SEQUOIA (BGB-3111-304)

Tableau 13 : Liste non exhaustive d'anomalies des analyses de laboratoire* qui se sont aggravées depuis la référence chez > 10 % des patients atteints de LLC dans SEQUOIA (BGB-3111-304)

Anomalie d'analyse de laboratoire	Cohorte 1, BRUKINSA (N = 240)		Cohorte 1, BR (N = 227)		Cohorte 2 BRUKINSA (N = 111)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies hématologiques						
Baisse du taux d'hémoglobine	16	0,4	54	0,4	17	0
Baisse du nombre de neutrophiles	40	14	82	52	46	19
Baisse du nombre de plaquettes	31	3	73	24	26	4
Anomalies d'analyses biochimiques						
Augmentation de l'alanine aminotransférase	21	2	24	3	19	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	12	2	28	2	9	1
Hausse du taux de bilirubine	10	0,4	15	1	13	1
Augmentation de la créatinine	22	0,8	19	0,4	27	0,9
Augmentation du magnésium	22	0	14	0,4	31	0

* Les anomalies des analyses de laboratoire cliniquement pertinentes sont comprises. Excluant les paramètres indicateurs de l'état de santé général, comme l'état nutritionnel et d'hydratation ou la fonction rénale liée à l'âge, couramment observés chez les patients âgés.

ALPINE (BGB-3111-305)

Tableau 14 : Liste non exhaustive d'anomalies des analyses de laboratoire* (≥ 10 %) qui se sont aggravées par rapport à la valeur de départ chez les patients qui ont reçu BRUKINSA dans l'essai ALPINE (BGB-3111-305)

Anomalie d'analyse de laboratoire	BRUKINSA (N = 324)		Ibrutinib (N = 324)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies hématologiques				
Baisse du taux d'hémoglobine	17	0,3	19	1
Baisse du nombre de neutrophiles	40	11	28	13
Baisse du nombre de plaquettes	26	2	31	3
Anomalies d'analyses biochimiques				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	11	0	9	1
Augmentation de la créatinine	23	0	18	0
Diminution du phosphate	15	2	10	1

* Les anomalies des analyses de laboratoire cliniquement pertinentes sont comprises. Excluant les paramètres indicateurs de l'état de santé général, comme l'état nutritionnel et d'hydratation ou la fonction rénale liée à l'âge, couramment observés chez les patients âgés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le zanubrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A. L'utilisation concomitante de BRUKINSA avec des médicaments qui inhibent fortement ou modérément le CYP3A peut augmenter la concentration plasmatique de zanubrutinib, ce qui peut augmenter le risque de toxicités liées à BRUKINSA.

L'utilisation concomitante de BRUKINSA avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A peut abaisser la concentration plasmatique de zanubrutinib, ce qui peut réduire l'efficacité de BRUKINSA.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'énumération des médicaments dans le [tableau 15](#) repose sur les études d'interactions médicamenteuses ou sur les interactions potentielles dues à l'ampleur et à la gravité attendues de l'interaction.

Tableau 15 : Interactions médicament-médicament

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de zanubrutinib			
Inhibiteurs puissant du CYP3A (par exemple, posaconazole, voriconazole, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir*, lopinavir, ritonavir, télaprévir*)	EC	L'administration concomitante d'itraconazole (200 mg une fois par jour) a augmenté la C _{max} du zanubrutinib de 157 % et l'ASC de 278 %.	Baisser la posologie de BRUKINSA à 80 mg une fois par jour quand administré de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir la section 0 Dose recommandée et modification posologique).
Inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple, érythromycine, ciprofloxacine, diltiazem, dronédarone, fluconazole, vérapamil, aprépitant, conivaptan*)	P	<p>L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg quatre fois par jour) devrait augmenter la C_{max} du zanubrutinib de 284 % et l'ASC de 317 %.</p> <p>L'administration concomitante de fluconazole (200 mg une fois par jour) devrait augmenter la C_{max} du zanubrutinib de 179 % et l'ASC de 177 %.</p> <p>L'administration concomitante de fluconazole (400 mg une fois par jour) devrait augmenter la C_{max} du zanubrutinib de 270 % et l'ASC de 284 %.</p> <p>L'administration concomitante de diltiazem (200 mg une fois par jour) devrait augmenter la C_{max} du zanubrutinib de 151 % et l'ASC de 157 %.</p>	Baisser la posologie de BRUKINSA à 80 mg deux fois par jour quand administré de manière concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir la section 0 Dose recommandée et modification posologique).

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substances actives susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de zanubrutinib			
Inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	EC	L'administration concomitante de rifampine (600 mg une fois par jour pendant 8 jours) a diminué la C _{max} du zanubrutinib de 92 % et l'ASC de 93 %.	Éviter l'utilisation concomitante de BRUKINSA avec des inducteurs puissants du CYP3A.
Inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline)	EC	L'administration concomitante de rifabutin (300 mg une fois par jour pendant 9 jours) a diminué la C _{max} du zanubrutinib de 48 % et l'ASC de 44 %.	Éviter l'utilisation concomitante. Baisser la posologie de BRUKINSA à 320 mg deux fois par jour quand administré de manière concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir la section 0 Dose recommandée et modification posologique).

EC = essai clinique; P = prédite

* peut ne pas être disponible au Canada

Études cliniques

Effets des agents réducteurs de l'acidité gastrique sur le zanubrutinib : Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du zanubrutinib n'a été constatée lorsqu'il était co-administré avec des agents réducteurs de l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes du récepteur H2).

Effets du zanubrutinib sur les substrats du CYP3A : L'administration concomitante de plusieurs doses de zanubrutinib a abaissé la C_{max} et l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A) de 30 % et de 47 %, respectivement.

Effets du zanubrutinib sur les substrats du CYP2C19 : L'administration concomitante de plusieurs doses de zanubrutinib a abaissé la C_{max} et l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) de 20 % et de 36 %, respectivement.

Effets du zanubrutinib sur les autres substrats du CYP : Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée avec la pharmacocinétique de la warfarine (substrat du CYP2C9) ou prédite avec la pharmacocinétique de la rosiglitazone (substrat du CYP2C8) quand ces agents ont été administrés avec du zanubrutinib.

Effets du zanubrutinib sur les systèmes transporteurs : L'administration concomitante de plusieurs doses de zanubrutinib a augmenté la C_{max} et l'ASC de la digoxine (substrat de la P-gp) de 34 % et de 11 %, respectivement. Aucune différence cliniquement pertinente de la

pharmacocinétique de la rosuvastatine (substrat de la BCRP) n'a été constatée après son administration concomitante avec le zanubrutinib.

Études in vitro

Effets du zanubrutinib sur les substrats du CYP2B6 : in vitro, le zanubrutinib est un inducteur faible du CYP2B6.

Effets des transporteurs sur le zanubrutinib : in vitro, le zanubrutinib est un substrat probable de la P-gp. Le zanubrutinib n'est pas un substrat ou un inhibiteur d'OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

9.5 Interactions médicament-aliment

Éviter la consommation concomitante de pamplemousse, de jus de pamplemousse ou d'oranges de Séville, car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A et peuvent augmenter la concentration plasmatique de zanubrutinib.

Aucune différence cliniquement pertinente de l'ASC ou de la C_{max} du zanubrutinib n'a été observée après la prise d'un repas riche en matières grasses (environ 1000 calories dont 50 % apportées par des lipides) chez des sujets en bonne santé.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Éviter le millepertuis qui peut réduire de manière imprévisible la concentration plasmatique de zanubrutinib.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le zanubrutinib est une petite molécule dotée d'une puissante activité inhibitrice hautement sélective de la BTK. Le zanubrutinib crée un lien covalent avec un résidu cystéine dans le site actif de la BTK, provoquant l'inhibition de l'activité de cette dernière. La BTK est une molécule de signalisation qui intervient dans la voie du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR; pour B cell receptor) et des récepteurs de cytokines. Dans les lymphocytes B, un signal de la BTK entraîne l'activation des voies nécessaires à la prolifération, au mouvement, à la chimiotaxie et à l'adhérence des lymphocytes B.

La zanubrutinib a inhibé la prolifération de lymphocytes B tumoraux et a réduit la croissance tumorale dans des études non cliniques.

10.2 Pharmacodynamie

Taux de liaison de la BTK dans les cellules mononucléées du sang périphérique et dans les biopsies de ganglions lymphatiques

Le taux de liaison médian à la BTK en phase de plateau (stable) dans les cellules sanguines mononucléées périphériques s'est maintenu à 100 % pendant 24 heures avec une dose quotidienne totale de 320 mg de BRUKINSA chez des patients atteints de tumeurs malignes à lymphocytes B. Le taux de liaison médian à la BTK en phase de plateau (stable) dans les ganglions lymphatiques était de 94 % et de 100 % après l'administration de la dose approuvée recommandée de 320 mg une fois par jour ou de 160 mg deux fois par jour, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Il n'y a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc aux doses approuvées recommandées (320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour). Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT chez des sujets en bonne santé, le zanubrutinib à la dose unique de 160 mg ou de 480 mg n'a pas entraîné d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QT. L'exposition plasmatique maximale au zanubrutinib dans cette étude était proche de l'exposition plasmatique maximale observée chez les patients recevant la dose recommandée de 320 mg une fois par jour.

L'effet sur l'intervalle QTc de l'administration d'une dose de BRUKINSA supérieure à l'exposition thérapeutique n'a pas été évalué.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) du zanubrutinib a été étudiée chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de cancers à lymphocytes B. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique du zanubrutinib en fonction du temps augmentent proportionnellement à la plage de doses allant de 40 mg à 320 mg (de 0,13 à 1 fois la dose quotidienne totale recommandée). Une accumulation systémique limitée de zanubrutinib a été observée après une administration répétée.

La moyenne géométrique (% CV) de l'ASC quotidienne du zanubrutinib en phase de plateau est de 2 099 ng·h/ml (42 %) après une dose de 160 mg deux fois par jour et de 1 917 ng·h/ml (59 %) après une dose de 320 mg une fois par jour. La moyenne géométrique (% CV) de la C_{max} du zanubrutinib en phase de plateau est de 299 ng/ml (56 %) après une dose de 160 mg deux fois par jour et de 533 ng/ml (55 %) après une dose de 320 mg une fois par jour.

Absorption : Le T_{max} médian du zanubrutinib est de 2 heures.

Effet des aliments : Aucune différence cliniquement pertinente de l'ASC ou de la C_{max} du zanubrutinib n'a été observée après la prise d'un repas riche en matières grasses (environ 1000 calories dont 50 % apportées par des lipides) chez des sujets en bonne santé.

Distribution : La moyenne géométrique (% CV) du volume de distribution apparent du zanubrutinib au cours de la phase terminale (V_z/F) était de 522 L (71 %) après une dose de 160 mg deux fois par jour. La liaison aux protéines plasmatiques du zanubrutinib est d'environ 94 % avec un rapport des concentrations sang/plasma de 0,7 à 0,8.

Métabolisme : *In vitro*, le zanubrutinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450(CYP) 3A.

Élimination : Après une dose orale unique de 160 mg ou de 320 mg, la demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) du zanubrutinib est d'environ 2 à 4 heures. La moyenne géométrique (% CV) de la clairance orale apparente (CL/F) du zanubrutinib au cours de la phase terminale est de 128 L/h (61 %).

Après l'administration d'une dose unique de 320 mg de zanubrutinib radiomarqué à des sujets en bonne santé, environ 87 % de la dose a été récupérée dans les fèces (38 % sous forme inchangée) et 8 % dans l'urine (moins de 1 % sous forme inchangée).

Populations et états pathologiques particuliers

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (de 19 à 90 ans), le sexe, la race (blanche, asiatique ou autre) et le poids corporel (de 36 à 144 kg) n'ont exercé aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du zanubrutinib.

Enfants : Aucune étude pharmacocinétique portant sur le zanubrutinib n'a été réalisée chez des patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique : L'ASC totale du zanubrutinib a augmenté de 11 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), de 21 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et de 60 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. L'ASC totale du zanubrutinib non lié a augmenté de 23 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), de 43 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et de 194 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale du zanubrutinib est minime. Une insuffisance rénale légère à modérée ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$ estimée selon l'équation de Cockcroft-Gault) n'a eu aucune influence sur l'exposition au zanubrutinib d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population. Les données pharmacocinétiques disponibles sont limitées pour les patients ayant une insuffisance rénale grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) ou chez les patients nécessitant une dialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver BRUKINSA à température ambiante, entre 15 et 30 °C, dans le flacon d'origine.

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

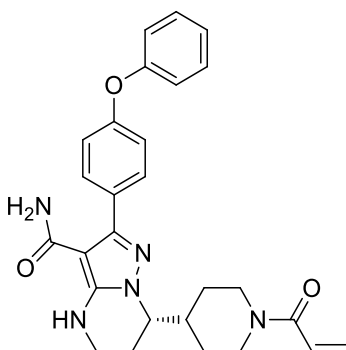
Substance pharmaceutique

Nom propre : zanubrutinib

Nom chimique : ((7S)-2-(4-phénoxyphényl)-7-[1-(prop-2-énoyl) pipéridine-4-yl]-4,5,6,7-tétrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidine-3-carboxamide)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₇H₂₉N₅O₃; 471,55

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le zanubrutinib est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. La solubilité du zanubrutinib dépend du pH : de très légèrement soluble à pratiquement insoluble dans des solutions aqueuses.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement d'adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW)

L'innocuité et l'efficacité de BRUKINSA ont été évaluées dans une étude multicentrique à répartition aléatoire en mode ouvert comparant BRUKINSA et l'ibrutinib chez 201 patients atteints de la MW avec mutation du gène MYD88 (*MYD88^{MUT}*) (BGB-3111-302). De plus, un sous-groupe de patients atteints de la MW et porteurs du gène *MYD88* de type sauvage (*MYD88^{WT}*) - selon la détermination faite par séquençage génétique - (n = 26) ou dont le statut de la mutation était manquant ou douteux (n = 2) ont été inclus dans un troisième groupe d'étude sans répartition aléatoire ([Tableau 16](#)).

Tableau 16 : Résumé des données démographiques dans les essais cliniques auxquelles participaient des patients atteints de MW

No de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
BGB-3111-302	(Cohorte 1) Étude multicentrique à répartition aléatoire (1:1) en mode ouvert de phase 3	Groupe A : BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale	102	70 ans (de 45 à 87 ans)	M : 68 % F : 32 %
		Groupe B : Ibrutinib à 420 mg une fois par jour par voie orale	99	70 ans (de 38 à 90 ans)	M : 66 % F : 34 %
		Groupe C : BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale	28	72 ans (de 39 à 87 ans)	M : 50 % F : 50 %
	(Cohorte 2)		Total N = 229		

Les patients admissibles étaient âgés d'au moins 18 ans et avaient un diagnostic clinique et histologique certain de MW récidivante/réfractaire (RR) ou n'avaient jamais été traités et avaient été jugés comme ne pouvant pas recevoir les schémas chimio-immunothérapeutiques usuels. Les patients devaient satisfaire à au moins l'un des critères pour le traitement du groupe de consensus du septième atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM-7) et avoir une maladie mesurable, définie par un taux d'IgM sériques > 0,5 g/dl. Les patients porteurs d'une mutation du gène *MYD88* (*MYD88^{MUT}*) ont été placés dans la cohorte 1 (n = 201) et ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir 160 mg de BRUKINSA deux fois par jour (Groupe A) ou 420 mg d'ibrutinib une fois par jour (Groupe B) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients porteurs du gène *MYD88* de type sauvage (*MYD88^{WT}*) (dont la fréquence estimée est d'environ 10 % des patients inclus), selon la confirmation par séquençage génétique d'un laboratoire central, ont été inclus dans la cohorte 2 (n = 26) et ont reçu 160 mg de BRUKINSA deux fois par jour dans un troisième groupe d'étude sans répartition aléatoire (Groupe C). De plus, les patients dont le statut de la mutation *MYD88* était manquant ou douteux (n = 2) ont été affectés à la Cohorte 2, Groupe C.

Dans la cohorte 1, l'âge médian des patients était de 70 ans (intervalle de 38 à 90 ans), 28 % des patients avaient plus de 75 ans (22 % dans le groupe ibrutinib, 33 % dans le groupe BRUKINSA), 67 % étaient des hommes et 91 % étaient de race blanche. À leur entrée dans l'étude, les patients avaient une cote IPSS (International Prognostic Scoring System) élevée, tirée de la protéine M au moyen de l'électrophorèse des protéines sériques (SPEP), comme

suit : 44 % des patients du groupe ibrutinib et 46 % des patients du groupe BRUKINSA. Le score de fonctionnement ECOG à l'inclusion était de 0 ou 1 pour 94 % des patients et de 2 pour 6 % des patients. L'intervalle médian écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire a été de 4,6 ans. Globalement, 74 patients (37 %) avaient des taux d'IgM \geq 40 g/L. Au total, 164 patients (82 %) souffraient de MW RR. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (plage de 1 à 8) et le délai médian écoulé depuis le diagnostic initial était de 5,6 ans. La répartition et les données démographiques des patients atteints de MW RR dans la cohorte 1 étaient généralement semblables entre les groupes BRUKINSA et ibrutinib, sauf en ce qui concerne leur âge. Comparativement au groupe de traitement par ibrutinib, le groupe de traitement par BRUKINSA comptait une plus grande proportion de patients âgés de 75 ans ou plus (32,5 % contre 19,8 %) et de moins de 65 ans (43,4 % contre 32,1 %).

Dans la cohorte 2, l'âge médian était de 72 ans (intervalle de 39 à 87 ans), 43 % des patients avaient plus de 75 ans, 50 % étaient des hommes et 96 % étaient de race blanche. À leur inclusion à l'étude, 43 % des patients avaient une cote IPSS élevée (évaluée selon le taux de protéine M déterminé par électrophorèse des protéines sériques). Le score de l'indice de fonctionnement ECOG à l'inclusion était de 0 ou 1 chez 86 % des patients et de 2 chez 14 % des patients. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic initial était légèrement plus court que dans la Cohorte 1 : durée médiane de 3,7 ans contre 4,6 ans. Huit patients (29 %) de la cohorte 2 avaient un taux d'IgM \geq 40 g/l. Vingt-trois des 28 patients (82 %) de la cohorte 2 avaient une maladie RR et le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (plage de 1 à 5). La répartition et les données démographiques des patients MW RR *MYD88^{WT}* étaient semblables à celles des patients MW RR *MYD88^{MUT}* de la cohorte 1, si ce n'est que le délai médian depuis le diagnostic initial des patients MW RR *MYD88^{WT}* était de 4,0 ans, ce qui était plus court que le délai médian de 5,6 ans pour les patients MW RR *MYD88^{MUT}* de la cohorte 1.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (tbRP) chez les patients MW RR *MYD88^{MUT}*, évalué par le Comité d'examen indépendant (CEI), avec adaptation des critères de réponse mis à jour lors du sixième IWWM. Les critères d'évaluation secondaire pour la cohorte 1 incluaient le taux de réponse majeure (TRM), la durée de la réponse, le taux de RC ou de tbRP évaluées par l'investigateur et la survie sans progression (SSP).

L'analyse du paramètre d'efficacité principal pour les patients de la cohorte 1 atteints de MW RR et porteurs d'une mutation du gène *MYD88* (*MYD88^{MUT}*) a été réalisée après un suivi médian de 18,8 mois dans l'étude BGB-3111-302 (ASPEN). Selon le CEI, les résultats pour le paramètre d'efficacité principal de l'étude n'ont pas atteint la signification statistique dans la population d'analyse des patients atteints de MW RR (test bilatéral, $p = 0,12$); cette étude n'a donc pas satisfait au critère d'évaluation principal (Tableau 17). Par conséquent, tous les autres critères d'évaluation sont jugés descriptifs. Les résultats d'efficacité, évalués par le chercheur, étaient conformes à l'analyse du paramètre d'efficacité principal.

Tableau 17 : Résultats d'efficacité basés sur les évaluations du CEI chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (cohorte 1 de l'étude BGB-3111-302)

Catégorie de réponse	Jamais traités		Récidivante/réfractaire		Globalement (ITT)	
	BRUKINSA (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	BRUKINSA (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)	BRUKINSA (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)
Meilleure réponse globale selon le CEI, %						
RC	0	0	0	0	0	0

Catégorie de réponse	Jamais traités		Récidivante/réfractaire		Globalement (ITT)	
	BRUKINSA (N = 19)	Ibrutinib (N = 18)	BRUKINSA (N = 83)	Ibrutinib (N = 81)	BRUKINSA (N = 102)	Ibrutinib (N = 99)
tbRP	26	17	29	20	28	19
RP	47	50	49	61	49	59
RM	21	22	16	14	17	15
MS	0	6	4	3	3	3
MP	5	0	1	3	2	2
Taux de RC ou tbRP, n (%)	5 (26,3)	3 (16,7)	24 (28,9)	16 (19,8)	29 (28,4)	19 (19,2)
IC à 95 % ^c	(9; 51)	(4; 41)	(20; 40)	(12; 30)	(20; 38)	(12; 28)
Différence de risque, % ^d	-		10,7		10,2	
IC à 95 %	(-; -)		(-3; 24)		(-2; 22)	
Valeur p ^e	-		0,12			

Abréviations : ITT, population en intention de traiter; MP, maladie en progression; MS, maladie stable; NE, non évaluable; RC, réponse complète; RM, réponse mineure; RP, réponse partielle; tbRP, très bonne réponse partielle; TRG, taux de réponse global; TRM, taux de réponse majeure.

La Cohorte 1 inclut des patients porteurs des mutations activatrices de MYD88.

Les pourcentages dépendent de n.

L'IC à 95 % est calculé selon la méthode de Clopper-Pearson.

^b Différence de risques courante de Mantel-Haenszel avec IC à 95 % calculés selon une approximation normale et l'erreur standard de Sato stratifiée selon les facteurs de stratification de la Technologie de réponse interactive (TRI) (les strates CXCR4 WT et inconnus sont combinées) et le groupe d'âge (≤ 65 et > 65 ans). Le groupe de référence est le groupe Ibrutinib.

^c Basé sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon les facteurs de stratification de la TRI (les strates CXCR4 WT et inconnu sont combinées) et selon le groupe d'âge (≤ 65 et > 65 ans). La valeur p est bilatérale.

Les taux de réponse majeure (TRM) étaient de 78 % (IC à 95 % : 68 à 87) et de 80 % (IC à 95 % : 70 à 88) dans, respectivement, les groupes BRUKINSA et ibrutinib de la population d'étude principale de l'efficacité (patients MW RR *MYD88^{MU}*). Les TRM pour les patients jamais traités étaient respectivement de 74 % (IC à 95 % : 49 à 91) et 67 % (IC à 95 % : 41 à 87) dans le groupe BRUKINSA et dans le groupe ibrutinib.

La durée de réponse médiane de la RC ou de la tbRP et de la SSP n'a été atteinte dans aucun bras de la population d'étude principale de l'efficacité (patients MW RR *MYD88^{MUT}*).

Dans le sous-groupe exploratoire non randomisé de patients atteints de MW non-porteurs d'une mutation de type MYD88 (*MYD88^{WT}*) traités avec BRUKINSA (cohorte 2), les taux de tbRP ou de RC, évalués par le comité indépendant, étaient respectivement de 20 % (IC à 95 % : 1 à 72) pour les patients jamais traités (n = 5) et de 29 % (IC à 95 % : 11 à 52) pour les patients RR (n = 21). Aucune RC n'a été observée.

Traitement de patients adultes atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur

L'innocuité et l'efficacité de BRUKINSA ont été évaluées chez des patients atteints de LCM dans une étude multicentrique, à groupe unique et en mode ouvert, de Phase 2 (BGB-3111-206) avec 86 patients déjà traités, et dans une étude multicentrique internationale d'augmentation de dose et d'élargissement de cohorte, à groupe unique et en mode ouvert de Phase 1/2 (BGB-3111-AU-003) avec 32 patients déjà traités (Tableau 18).

Tableau 18 : Résumé des données démographiques dans les essais cliniques auxquelles participaient des patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur

No de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
BGB-3111-206	Étude ouverte, multicentrique à un seul groupe de phase 2	BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	86	60,5 ans (de 34 à 75 ans)	M : 78 % F : 22 %
BGB-3111-AU-003	Étude ouverte, multicentrique, internationale d'augmentation de dose et d'élargissement de cohorte, à un seul groupe de phase 1/2	BRUKINSA à 320 mg par jour ou 160 mg deux fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	32	70,5 ans (de 42 à 86 ans)	M : 69 % F : 31 %

Dans l'étude BGB-3111-206, l'âge médian des patients était 60,5 ans (34 à 75 ans) et la majorité des patients étaient des hommes (77,9 %). Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 2,5 ans (de 0,3 à 8,5) et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (de 1 à 4). Les schémas thérapeutiques antérieurs les plus fréquents étaient à base de CHOP (90,7 %) suivis d'un traitement à base de rituximab (74,4 %). Étaient exclus de l'étude les patients ayant préalablement reçu une greffe de cellule souches hématopoïétiques homologues ou ayant déjà reçu un inhibiteur de la BTK dans le passé. La majorité des patients avaient une atteinte extraganglionnaire (70,9 %) et une maladie réfractaire (52,3 %). Un variant blastoïde de LCM était

présent chez 14 % des patients. Le score de l'indice MIPI (qui comprend l'âge, le score à l'échelle ECOG, le taux de lactate déshydrogénase au départ et la numération des globules blancs) indiquait un risque intermédiaire chez 29 % des patients et un risque élevé chez 13 % d'entre eux.

La réponse tumorale a été évaluée selon la classification de Lugano de 2014 et le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale évalué par un Comité d'examen indépendant. La durée de la réponse (DDR) constituait un critère d'évaluation secondaire.

Dans l'étude BGB-3111-AU-003, l'âge médian des patients était de 70,5 ans (de 42 à 86 ans) et 37,5 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients étaient des hommes (68,8 %). Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 4,5 ans (de 0,3 à 14,5) et le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (de 1 à 4). Les schémas thérapeutiques précédents les plus fréquents étaient basés sur le rituximab (93,8 %) suivis d'un traitement à base de CHOP (59,4 %). Les patients atteints d'un LCM ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteur de la BTK ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques homologues au cours des 6 mois précédant l'inscription à l'étude en ont été exclus. La majorité des patients avait une atteinte extra-ganglionnaire (78,1 %) et 25 % avaient une maladie réfractaire. Le score MIPI (qui inclut l'âge, le score ECOG, la lactate déshydrogénase initiale et la numération des globules blancs) était à risque intermédiaire chez 40,6 % des patients et à risque élevé chez 31,3 % d'entre eux.

La réponse tumorale a été évaluée selon la classification de Lugano de 2014 et le critère d'évaluation principal était le taux de réponse globale évalué par un Comité d'examen indépendant. Des TEP n'étaient pas exigées par le protocole et la plupart des réponses ont été évaluées au moyen d'une imagerie par tomodensitométrie. La durée de la réponse (DDR) constituait un critère d'évaluation secondaire.

L'analyse d'efficacité a été menée après un suivi médian de 18,5 mois dans l'étude BGB-3111-206. Au moment de l'analyse, 70 % des patients participaient toujours à l'étude. Le taux de réponse globale (TRG) évalué par le Comité d'examen indépendant (CEI) était de 83,7 %, la durée de réponse (DDR) moyenne étant de 19,5 mois (Tableau 19). L'analyse d'efficacité a été menée après un suivi médian de 24,8 mois. Au moment de l'analyse, 66,3 % des patients participaient toujours à l'étude. Le TRG évalué par le chercheur était de 83,7 % (IC à 95 % : 74,2; 90,8); le taux de RC était de 77,9 % et le taux de RP de 5,8 %. La DDR médiane était de 24,9 mois (IC à 95 % : 23,1; NE).

L'analyse d'efficacité a été menée après un suivi médian de 18,8 mois dans l'étude BGB-3111-AU-003. Au moment de l'analyse, 53,1 % des patients participaient toujours à l'étude. Le CEI a évalué que le TRG était de 84,4 %, la DDR moyenne étant de 18,5 mois (Tableau 19).

Tableau 19 : Résultats d'efficacité fondés sur l'évaluation du CEI chez des patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur (étude BGB-3111-206, étude BGB-3111-AU-003)

	Étude BGB-3111-206 (N = 86)	Étude BGB-3111-AU-003 (n = 32)
TRG, n (%) (IC à 95 %)	72 (83,7) (74,2; 90,8)	27 (84,4) (67,2; 94,7)
RC	59 (68,6)	8 (25) ^a
RP	13 (15,1)	19 (59,4)

	Étude BGB-3111-206 (N = 86)	Étude BGB-3111-AU-003 (n = 32)
DDR moyenne en mois (IC à 95 %)	19,5 (16,6; NÉ)	18,5 (12,6; NÉ)

TRG : taux de réponse global, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, DDR : durée de réponse, IC : intervalle de confiance, NÉ = non évaluable

^a Des FDG-TEP n'étaient pas requis pour l'évaluation de la réponse

Traitement de patients adultes atteints du lymphome de la zone marginale (LZM)

L'efficacité de BRUKINSA a été évaluée dans l'étude BGB-3111-214, une étude ouverte multicentrique à un seul groupe de Phase 2 portant sur 68 patients atteints de LZM déjà traités, ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20. Vingt-six patients (38,2 %) avaient un LZM extra-ganglionnaire, 26 (38,2 %) un LZM ganglionnaire, 12 (17,6 %) un LZM splénique et 4 (6 %) un sous-type inconnu. BRUKINSA a été administré par voie orale à raison de 160 mg deux fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'âge médian des patients était de 70 ans (plage : de 37 à 95 ans) et 53 % étaient des hommes. L'intervalle médian écoulé depuis le diagnostic initial était de 61,5 mois (plage : de 2,0 à 353,6 mois). Le nombre médian de traitements antérieurs était 2 (plage : de 1 à 6). Vingt-deux patients (32,4 %) avaient une maladie réfractaire à l'inclusion dans l'étude.

L'efficacité de BRUKINSA a également été évaluée dans l'étude BGB-3111-AU-003, une étude ouverte multicentrique à un seul groupe comprenant 20 patients atteints de LZM déjà traités (45 % présentant un LZM extra-ganglionnaire, 25 % un LZM ganglionnaire et 30 % un LZM splénique). BRUKINSA a été administré par voie orale à raison de 160 mg deux fois par jour ou de 320 mg une fois par jour. L'âge médian des patients était de 70 ans (plage : de 52 à 85 ans) et 50 % étaient des hommes. Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était 2 (plage : de 1 à 5), 20 % des patients ayant reçu 3 types de traitement systémique ou plus; 95 % avaient reçu une chimiothérapie à base de rituximab.

Dans les deux études, les patients atteints d'un LZM ayant reçu un traitement antérieur à un inhibiteur de la BTK et ceux ayant une atteinte connue du SNC ou une transformation vers un lymphome agressif ont été exclus. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global, évalué par un Comité d'examen indépendant (CEI). La réponse tumorale a été évaluée selon la classification de Lugano de 2014. Les résultats d'efficacité selon le CEI sont résumés ci-dessous et présentés dans le [tableau 20](#).

Tableau 20 : Résultats d'efficacité basés sur les évaluations du CEI chez les patients atteints de LZM

	Étude BGB-3111-214 (N=66) *	Étude BGB-3111-AU-003 (n = 20)
TRG (IC à 95 %)	68 % (55,6; 79,1)	80 % (56,3; 94,2)
RC	26 %	20 %
RP	42 %	60 %
DDR moyenne en mois (IC à 95 %)	NÉ (NÉ; NÉ)	NÉ (8,4; NÉ)

Abréviations : TRG : taux de réponse global, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, DDR : durée de réponse, IC : intervalle de confiance, NÉ = non évaluable

* L'efficacité n'a pas pu être évaluée chez deux patients de l'étude BGB-3111-214 en raison de la confirmation au niveau central d'une transformation du LZM en lymphome diffus à grandes cellules B.

Dans l'étude BGB-3111-214, l'intervalle médian avant la réponse était de 2,8 mois (plage : de 1,7 à 11,1 mois). Les taux de réponse globale étaient de 64 %, 76 %, 67 % et 50 % pour les sous-types (extra-ganglionnaire, ganglionnaire, splénique et inconnu) de LZM, respectivement.

Traitement d'adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

L'efficacité de BRUKINSA chez des patients atteints de LLC a été évaluée dans le cadre de deux essais contrôlés à répartition aléatoire.

Tableau 21 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques auxquelles participaient des patients atteints de LLC

No de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LLC n'ayant jamais été traitée					
SEQUOIA BGB-3111-304	Cohorte 1 Étude multicentrique de phase 3 à répartition aléatoire (1:1) en mode ouvert	Groupe A :	241	69,4 ans (de 35,0 à 87,0 ans)	M : 63,9 % F : 36,1 %
		BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	238	69,8 ans (de 40,0 à 86,0 ans)	M : 60,5 % F : 39,5 %
		Groupe B : Bendamustine + rituximab (6 cycles)*	Total : 479		
	Cohorte 2 Multicentrique, cohorte à un seul groupe, chez des patients avec del(17p) confirmé par laboratoire central	Groupe C : BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale	111	69,8 ans (de 40,0 à 86,0 ans)	M : 71,2 % F : 28,8 %
LLC ayant déjà été traitée					

ALPINE (BGB-3111-305)	Étude multicentrique de phase 3 à répartition aléatoire (1:1) en mode ouvert	Groupe A :	207	66,2 ans (de 35 à 90 ans)	M : 68,6 % F : 31,4 %
		BRUKINSA à 160 mg deux fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	208	67,1 ans (de 36 à 89 ans)	M : 75,0 % F : 25,0 %
		Groupe B :	Total :		
		Ibrutinib à 420 mg une fois par jour par voie orale, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	415		

* La bendamustine a été administrée par voie intraveineuse à une dose de 90 mg/m²/jour, les deux premiers jours de chaque cycle durant 6 cycles. Le rituximab a été administré par voie intraveineuse à une dose de 375 mg/m² pour le cycle 1 et à une dose de 500 mg/m² pour les cycles 2 à 6.

SEQUOIA (BGB-3111-304)

L'efficacité de BRUKINSA chez les patients atteints de LLC sans traitement préalable, a été évaluée dans le cadre de SEQUOIA. Des patients âgés de 65 ans ou plus ou âgés d'entre 18 et 65 ans qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie par fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR) ont été inscrits à cet essai.

Dans la Cohorte 1, la répartition aléatoire a été stratifiée selon l'âge (moins de 65 ans ou 65 ans ou plus), le stade de Binet (C par rapport à A ou B), l'état mutationnel de la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (mutée ou non mutée) et la région géographique (Amérique du Nord ou Europe ou Asie-Pacifique).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ dans la Cohorte 1 étaient similaires entre les groupes de traitement. Dans le groupe BRUKINSA, l'âge moyen était de 70,0 ans; 81,0 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 63,9 % étaient des hommes, 91,7 % étaient de race blanche et 93,7 % présentaient un statut de rendement ECOG de 0 ou 1. Il y a avait 20 patients (8,3 %) inscrits ayant un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC). La répartition aléatoire de la plupart des patients (72 %) s'est faite dans des centres européens. Cinquante-deux pour cent des patients avaient un gène IGHV sans mutation et 29 % avaient la maladie de Binet au stade C.

La durée médiane du suivi a été de 26,2 mois (plage : de 0,0 à 42,2 mois). Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au [Tableau 22](#). La [Figure](#) montre la courbe de Kaplan-Meier de la SSP pour chacun des deux groupes de la Cohorte 1.

Les données démographiques et les caractéristiques de référence étaient similaires entre les patients ayant la mutation del(17p) traités par Brukinsa (cohorte 2) et les patients n'ayant pas la mutation del(17p) traités par Brukinsa dans la cohorte 1. Il y avait 43 % patients provenant de la région de l'Asie-Pacifique, excluant la Chine continentale, dans la cohorte 2 (comparativement à 14 % inscrits dans la cohorte 1). L'âge moyen était de 69,8 ans dans la cohorte 2 comprenait une proportion légèrement plus élevée de patients âgés d'entre 65 et 75 ans (67 patients [60,9 %]) que la cohorte 1 (133 patients [52 %]). Onze patients (9,9 %) dans la cohorte 2 avait un diagnostic de LPL. Soixante pour cent des patients avaient un gène IGHV sans mutation dans la cohorte 2 et 35 % avaient la maladie de Binet au stade C.

La durée médiane du suivi dans la Cohorte 2 a été de 30,5 mois (plage : de 5,0 à 39,1 mois).

Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression (SSP) dans la cohorte 1 déterminée par le Comité d'examen centrale indépendant (CEI) selon les lignes directrices de l'International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 pour la LLC et les critères de Lugano pour le LPL. L'efficacité pour la cohorte 2 reposait sur le taux de réponse global et sur la durée de la réponse selon l'évaluation d'un CEI. Les résultats d'efficacité pour les deux cohortes sont présentés dans le [Tableau 22](#).

Tableau 22 : Résultats d'efficacité dans l'essai SEQUOIA (BGB-3111-304)

	Cohorte 1 sans del(17p)		Cohorte 2 avec del(17p)
Critère d'évaluation	BRUKINSA (N = 241)	Bendamustine + rituximab (N = 238)	BRUKINSA N = 110
Survie sans progression*			
Nombre de manifestations, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)	15 (13,6)
Progression de la maladie, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)	14 (12,7)
Décès, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)	1 (0,9)
Médiane (IC à 95 %), mois ^a	NÉ (NÉ; NÉ)	33,7 (28,1; NÉ)	NÉ (NÉ; NÉ)
RRI (IC à 95 %) ^b	0,42 (0,28; 0,63)		S.O.
Valeur p ^c	< 0,0001		S.O.
Taux de réponse global*			
TRG* % IC à 95 %	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)	90,0 % (82,8; 94,9)
RC ^d	6,6 %	15,1 %	6,4 %
RPn	1,2 %	5,9 %	1,8 %
RP	85,5 %	64,3 %	80,0 %
RP-L	1,2 %	0,0 %	1,8 %
Durée de la réponse*			
DDR moyenne en mois (IC à 95 %)	NÉ (NÉ; NÉ)	30,6 (25,5; NÉ)	NÉ (NÉ; NÉ)
Taux à 12 mois, % (IC à 95 %)	96,0 (92,4; 97,9)	90,8 (85,9; 94,1)	94,9 (88,1; 97,8)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec reconstitution médullaire incomplète; DDR = durée de la réponse; RR, rapport de risques ; NÉ = non estimable; RPn = réponse partielle

nodulaire; TRG = taux de réponse global CR+CRi+nPR+PR+PR-L; RP = réponse partielle; RP-L = réponse partielle avec lymphocytose.

* Déterminé par le comité d'évaluation centrale indépendant.

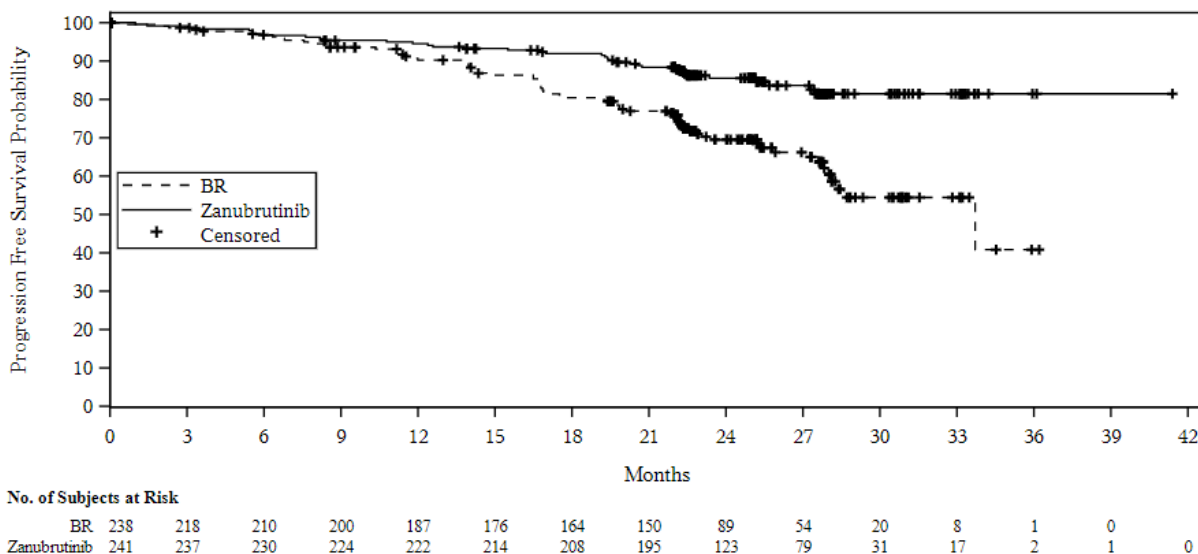
^a Fondée sur une estimation de Kaplan-Meier.

^b Fondée sur un modèle de régression de Cox stratifié utilisant le groupe bendamustine + rituximab comme groupe de référence.

^c Fondée sur un test logarithmique par rangs stratifié.

^d RC =RC+RCi

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par le comité d'évaluation centrale indépendant dans la Cohorte 1



ALPINE (BGB-3111-305)

L'efficacité de BRUKINSA chez les patients atteints de LLC récurrent ou réfractaire après au moins un traitement systémique, a été évaluée dans le cadre d'ALPINE.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'âge (moins de 65 ans ou 65 ans ou plus), la région géographique (Chine ou extérieur de la Chine), l'état réfractaire (oui ou non) et l'état de la mutation del(17p)/TP53 (présente ou absente). L'évaluation de l'efficacité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité était fondée sur l'analyse intermédiaire préétablie des 415 premiers patients répartis aléatoirement. Sur ces 415 patients, 207 ont été placés aléatoirement dans le groupe de BRUKINSA en monothérapie et 208 dans le groupe d'ibrutinib en monothérapie.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ étaient similaires entre les groupes de traitement. Chez les 415 premiers patients répartis aléatoirement dans le groupe BRUKINSA, l'âge moyen était de 67,0 ans; 62,3 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 81,2 % étaient de race blanche et 98,1 % des patients présentaient un statut de rendement ECOG de 0 ou 1. Il y avait sept patients (3,4 %) ayant un diagnostic de LLC. Quarante et un pour cent avaient une maladie de Binet au stade C ou de Ann Arbor au stade III/IV, 71% avaient un gène IGHV sans mutation et 20 % avaient la délétion 17p ou la mutation TP53. Les patients avaient déjà eu en moyenne un traitement précoce (plage de 1 à 6), 16 % des patients avaient eu ≥3 traitements précoces, 80 % avaient déjà eu de la chimioimmunothérapie, et 1 % avaient déjà eu un inhibiteur de BCL2.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse global (TRG; réponse définie comme étant une réponse partielle ou mieux) selon l'évaluation du chercheur sur la base des lignes directrices de l'IWCLL de 2008 pour la LLC et des critères de Lugano pour le LPL. Les résultats clés sur l'efficacité pour ALPINE selon l'analyse du chercheur figurent dans [Tableau 23](#).

Tableau 23 : Résultats d'efficacité dans l'essai ALPINE (BGB-3111-305)

	BRUKINSA N = 207	Ibrutinib N = 208
Taux de réponse global		
TRO, n (%) (IC à 95 %)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)
RC (RC+RCi), n (%)	4 (1,9)	3 (1,4)
RPn, n (%)	1 (0,5)	0 (0)
RP, n (%)	157 (75,8)	127 (61,1)
RP-L, n (%) ^a	21 (10,1)	39 (18,8)
Ratio des réponses ^b (IC à 95 %)	1,25 (1,10; 1,41)	
Non-infériorité ^c	test unilatéral, p < 0,0001	
Supériorité ^d	test bilatéral, p = 0,0006	
Délai d'apparition de la réponse		
n	162	130
Moyenne (plage), mois	5,59 (2,7; 14,1)	5,65 (2,8; 16,7)
Durée de la réponse		
DDR moyenne (IC à 95 %)	NÉ (14,0; NÉ)	16,6 (13,7; NÉ)
Taux à 12 mois ^e , % (IC à 95 %)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec reconstitution médullaire incomplète; DDR = durée de la réponse; TRG = taux de réponse global = CR+RCi+nPR+PR; RPn = réponse partielle nodulaire; RP = réponse partielle.

^a La RP-L n'a pas été incluse dans la définition du TRG dans l'analyse principale de l'efficacité.

^b Le ratio des réponses est le ratio estimé du taux de réponse global du groupe BRUKINSA divisé par celui du groupe ibrutinib.

^c Test stratifié par rapport à un ratio de réponse nulle de 0,8558.

^d Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

^e Estimation de Kaplan-Meier.

La réponse globale à BRUKINSA semblait être uniforme au sein des sous-groupes examinés, y compris chez les patients avec del(17p). Dans l'ensemble, il y avait une similarité entre l'analyse du chercheur et les évaluations du CEI. Lors de l'analyse intermédiaire, le critère d'évaluation principal, le TRG évalué par le chercheur, ont démontré une non-infériorité (p < 0,0001) et une supériorité (p = 0,0006) de zanubrutinib par rapport à ibrutinib. Le critère d'évaluation secondaire, le TRG évalué par le CEI, ont démontré une non-infériorité (p < 0,0001).

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les profils de toxicologie générale du zanubrutinib ont été établis pour un traitement par voie orale sur des rats Sprague-Dawley sur une période maximum de 6 mois et sur des chiens Beagle sur une période maximum de 9 mois.

Dans l'étude de 6 mois, des rats ont reçu des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour pendant 182 jours ou une dose de 1 000 mg/kg/jour pendant un maximum de 8 jours. La mortalité liée au test n'a été constatée qu'à la dose de 1000 mg/kg/j après un traitement de 5 jours et les principales constatations toxicologiques ont été une toxicité sur le tube digestif associée à des modifications histopathologiques. Les modifications histopathologiques liées au test ont été notées dans le pancréas, le poumon et dans les muscles squelettiques; la majorité de ces changements ont été intégralement ou partiellement réversibles. La DSENO a été établie à 300 mg/kg/j alors que l'exposition systémique (ASC) était approximativement 25 fois chez les mâles et 42 fois chez les femelles l'exposition humaine à la posologie recommandée.

Dans l'étude de 9 mois, les chiens ont reçu une dose de 10, de 30 ou de 100 mg/kg/jour pendant 273 jours. Aucune mort n'est survenue pendant l'étude. Les constatations ou changements toxicologiques ont été minimes ou légers et ont disparu pendant la phase de récupération, y compris les selles anormales, l'hyperhémie conjonctivale, la déplétion lymphoïde ou l'érythrophagocytose dans les tissus lymphoïdes intestinaux. La DSENO a été établie à 100 mg/kg/j alors que l'exposition systémique (ASC) était approximativement 20 fois chez les mâles et 18 fois chez les femelles l'exposition humaine à la posologie recommandée.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le zanubrutinib.

Génotoxicité

Le zanubrutinib ne s'est pas avéré mutagène dans le test Ames de mutagénicité bactérienne; il n'était pas clastogène dans un test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères (CHO) ou clastogène dans un test in vivo du micronoyau sur la moelle osseuse de rats.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Une étude combinée sur la fertilité mâle et femelle ainsi que sur le développement embryonnaire précoce a été menée chez le rat avec des doses de zanubrutinib de 30 à 300 mg/kg/jour par voie orale. Les rats mâles ont reçu les doses à partir de 4 semaines avant et jusqu'à l'accouplement, tandis que les rats femelles ont reçu les doses à partir de 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de gestation. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité mâle ou femelle, mais avec la forte dose testée de 300 mg/kg/j, des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une plus grande perte de gestations post implantation ont été constatées. La forte dose de 300 mg/kg/jour est équivalente à approximativement 9 fois la dose recommandée chez l'humain, sur la base de la surface corporelle.

Des études de toxicité embryonnaire et fœtale ont été menées sur des rates et des lapines. Le zanubrutinib a été administré par voie orale à des rates gravides au cours de la période de l'organogenèse à des doses de 30, 75 et 150 mg/kg/jour. Des malformations cardiaques (cœurs à 2 ou 3 cavités) ont été constatées avec une incidence comprise entre 0,3 % et 1,5 % pour tous les niveaux de doses avec une absence de toxicité maternelle. La dose la plus faible de 30 mg/kg/jour correspond approximativement à 5 fois l'exposition (ASC) chez des patients recevant la dose recommandée.

L'administration de zanubrutinib à des lapines gravides au cours de la période de l'organogenèse à des doses de 30, 70 et 150 mg/kg/jour a entraîné une perte des implantations à la dose la plus forte. La dose de 150 mg/kg/jour correspond approximativement à 33 fois l'exposition (ASC) chez des patients recevant la dose recommandée et a été associée à une toxicité maternelle.

Dans une étude de toxicité avec des rats sur le développement pré et postnatal, le zanubrutinib a été administré à des rates à des doses de 30, 75 et 150 mg/kg/jour, de l'implantation jusqu'au sevrage. Les portées présentaient une diminution du poids avant sevrage dans les groupes de doses de 75 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour et des effets indésirables oculaires (par exemple, cataracte, protrusion du globe oculaire) ont été constatés dans tous les groupes de doses. La dose de 30 mg/kg/jour correspond approximativement à 4 fois l'exposition (ASC) chez des patients recevant la dose recommandée.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **BRUKINSA**[®] capsules de zanubrutinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **BRUKINSA** et lors de chaque renouvellement de prescription. Le dépliant d'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BRUKINSA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez BRUKINSA que sous la surveillance d'un médecin qui a l'expérience de l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- **Une hémorragie (saignement grave ou fatal)** peut se produire lorsque vous prenez BRUKINSA. Il peut s'agir d'un saignement abondant ou difficile à arrêter. Votre risque de saignement est augmenté quand vous prenez BRUKINSA avec des médicaments qui « éclaircissent » le sang ou d'autres médicaments pour la prévention des caillots sanguins.

Pourquoi utilise-t-on BRUKINSA?

BRUKINSA est utilisé chez les adultes pour traiter des cancers comme :

- macroglobulinémie de Waldenström (MW).
- lymphome à cellules du manteau (LCM). BRUKINSA doit être utilisé uniquement chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement contre le LCM.
- Lymphome de la zone marginale (LZM). BRUKINSA est utilisé chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps (anti-CD20) contre leur cancer.
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Comment BRUKINSA agit-il?

BRUKINSA bloque une protéine précise dans le corps qui aide les cellules cancéreuses à vivre et à croître. Cette protéine s'appelle « tyrosine kinase de Bruton ». En bloquant cette protéine, BRUKINSA peut aider à tuer les cellules cancéreuses, à en réduire le nombre et à ralentir la progression du cancer.

Quels sont les ingrédients de BRUKINSA?

Ingrédient médicamenteux : zanubrutinib

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde d'ammonium (traces), dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, éthanol déshydraté (traces), gélatine, oxyde de fer noir (traces), alcool isopropylique (traces), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool n-butylique (traces), propylène glycol (traces), eau purifiée (traces), laque dans l'éthanol (traces), laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane.

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente BRUKINSA?

Capsules : 80 mg

BRUKINSA ne doit pas être utilisé :

- si vous êtes allergique au zanubrutinib ou l'un des autres ingrédients de BRUKINSA. Si vous n'êtes pas certain(e), parlez avec votre médecin avant de prendre BRUKINSA.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BRUKINSA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou si vous prévoyez en subir une. Votre professionnel de la santé peut arrêter le traitement par BRUKINSA pendant 3 à 7 jours avant une intervention chirurgicale. Cela inclut toute intervention médicale, chirurgicale ou dentaire prévue.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de rythme cardiaque; Votre risque de problèmes du rythme cardiaque augmente si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, une pression artérielle élevée ou des infections aiguës. Parlez immédiatement avec votre médecin si vous avez éprouvé l'un des symptômes suivants : battements cardiaques rapides et/ou irréguliers, étourdissements, douleur dans la poitrine, essoufflement, ou évanouissement. Votre médecin pourra surveiller l'état de votre cœur pendant votre traitement avec BRUKINSA.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie.
- si vous avez une grave maladie des reins ou si vous recevez une dialyse.

Autres mises en garde à connaître :

Le traitement avec BRUKINSA peut augmenter votre risque de certains effets indésirables, notamment :

- **Maladie pulmonaire interstitielle** : Une maladie qui se traduit par une inflammation ou la présence de tissu cicatriciel dans les poumons.
- **Nouveaux cancers** : De nouveaux cancers sont apparus pendant le traitement par BRUKINSA. Cela inclut des cancers de la peau ou d'autres organes. Utilisez un écran solaire lorsque vous êtes exposé à la lumière du soleil.
- **Infections** : Des infections graves et fatales ont été signalées chez des patients qui étaient traités avec BRUKINSA. La prise de BRUKINSA peut augmenter votre risque de développer les infections suivantes
 - Pneumonie. Une pneumonie est une infection profonde des poumons.
 - Infection par une hépatite B. L'hépatite B est une infection du foie par un virus.
 - Zona. Le zona est causé par un virus qui provoque une éruption douloureuse de la peau.
- **Syndrome de lyse tumorale** Cette affection est causée par la mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Femmes

Si vous êtes enceinte, en mesure de devenir enceinte, ou pensez être enceinte, il y a des risques spécifiques dont vous devez parler avec votre médecin.

- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez BRUKINSA. Cela pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou entraîner sa mort.
- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, votre médecin demandera un test de grossesse avant que vous ne commenciez le traitement avec BRUKINSA.
- Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées pendant le traitement avec BRUKINSA. Parlez avec votre médecin des méthodes de contraception qui vous conviennent. Vous devrez utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant au moins une semaine après la prise de votre dernière dose de BRUKINSA.

- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter : On ignore si BRUKINSA passe dans le lait maternel. N'allaiter pas pendant le traitement par BRUKINSA et pendant les 2 semaines qui suivent votre dernière dose de BRUKINSA. Parlez avec votre médecin pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Hommes

- Utilisez une méthode de contraception hautement efficace pendant que vous recevez le traitement par BRUKINSA et pendant au moins 3 mois après la prise de votre dernière dose si votre partenaire peut devenir enceinte.

Enfants et adolescents

BRUKINSA n'est pas destiné à être utilisé chez des patients de moins de 18 ans.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à BRUKINSA. Si votre vision est trouble, si vous êtes fatigué ou si vous ressentez des étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BRUKINSA :

- Antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (clarithromycine, érythromycine, rifampicine).
- Médicaments contre les infections fongiques (par exemple, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole).
- Médicaments contre l'infection par le VIH (indinavir*, ritonavir).
- Médicaments utilisés pour traiter les faibles taux de sodium dans le sang (conivaptan*).
- Médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'hépatite C (télaprévir*).
- Médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives ou pour traiter l'épilepsie ou encore médicaments utilisés pour traiter une maladie douloureuse du visage appelée névralgie faciale (carbamazépine et phénytoïne).
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle (diltiazem, vérapamil).
- Millepertuis.
- Pamplemousse, jus de pamplemousse et oranges de Séville.

* peut ne pas être disponible au Canada

Comment prendre BRUKINSA?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne réduisez pas et ne modifiez pas la dose de votre médicament et ne cessez pas de le prendre de votre propre chef.
- Prenez ce médicament à peu près à la même heure chaque jour.
- Prenez ce médicament avec ou sans aliments.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau. Il NE FAUT PAS mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules.

Dose habituelle chez l'adulte :

Prenez chaque jour une dose de 320 mg. Prenez deux capsules de 80 mg deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle) OU quatre capsules de 80 mg une fois par jour.

Ne prenez pas BRUKINSA avec :

- du pamplemousse, jus de pamplemousse et oranges de Séville
- Millepertuis

Votre médecin pourra changer votre dose habituelle si vous éprouvez des effets indésirables pendant que vous prenez BRUKINSA.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de BRUKINSA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible le même jour. Prenez votre dose suivante de BRUKINSA à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas une dose additionnelle pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BRUKINSA?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant BRUKINSA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- étourdissements
- nausées
- douleur dentaire, ulcérations dans la bouche, saignement gingival, bouche sèche
- cataractes oculaires, vision floue, yeux secs
- inflammation allergique des voies nasales
- douleur aux oreilles, tintements, bourdonnements ou cliquètement dans les oreilles (acouphènes)
- vomissement, constipation, douleur abdominale ou ballonnements (distension abdominale), indigestion (dyspepsie), maladie du reflux gastro-œsophagien, inflammation stomacale (gastrite), gaz dans l'estomac (flatulence), hémorroïdes, hernie inguinale
- petits points rouges ou violets sur la peau, démangeaisons, éruption cutanée, éruption saillante, peau sèche, sudation excessive, perte de cheveux, sueurs nocturnes, plaques cutanées squameuses et épaisses, lésion cutanée
- spasmes musculaires, douleur articulaire et/ou enflure, douleur musculaire, douleur dans les bras et les jambes ou au cou, maux de dos, arthrite, faiblesse musculaires
- fièvre, douleur ou malaises thoracique, frissons
- chute, coupures ou lacérations, blessure au bras ou à la jambe, douleur liées aux interventions, douleur liée au nerf sciatique, mal de tête type piqûre d'insecte, douleur, picotement ou engourdissement aux bras ou jambes, évanouissement, diminution de sens du toucher
- faible tension artérielle
- protéine dans l'urine, mictions anormales et fréquentes durant le jour (pollakiurie), insuffisance ou lésion soudaine et fréquente au rein, rétention urinaire
- trouble du sommeil, anxiété, dépression
- hypertrophie de la prostate

BRUKINSA peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre médecin pourrait faire des analyses sanguines avant et pendant le traitement par BRUKINSA. Il décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Pression artérielle élevée Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques.		√	
Infections (par des bactéries, des virus ou des champignons) : Toux, infection dans votre sang (sepsis), du nez (infection des sinus), irritation de la gorge, fatigue, fièvre, frissons et symptômes semblables à la grippe.		√	
Anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang) : Essoufflement. Sensation de grande fatigue. Pâleur. Battements de cœur rapides. Perte d'énergie ou faiblesse.		√	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs [neutrophiles] dans le sang) : Fièvre ou infection. Fatigue. Maux et douleurs. Symptômes semblables à la grippe.		√	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : Ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez. Fatigue et faiblesse.		√	
Diarrhée : Nombre plus élevé de selles. Selles liquides. Douleurs ou crampes à l'estomac.	√		
Infection des voies urinaires : Douleur ou sensation de brûlure en		√	

urinant, sang dans l'urine ou urine trouble, urine nauséabonde.			
Pneumonie, bronchite (infection des poumons) : Toux avec ou sans mucus. Fièvre, frissons.		√	
Hémorragie (problèmes de saignements graves) : Saignement abondant ou difficile à arrêter. Présence de sang dans les selles ou l'urine. Mal de tête de longue durée. Étourdissements ou confusion. Saignement de nez. Toux sanguinolente. Ecchymoses (« bleus ») plus fréquentes.		√	
Nouveaux cancers de la peau (mélanome) et autres types de cancer.		√	
COURANT			
Essoufflement		√	
Hématuries (présence de sang dans l'urine) : urine rose, rouge ou très foncée.		√	
Arythmie (troubles du rythme cardiaque) : Battements de cœur rapides, lents, inconfortables ou irréguliers. Palpitations ou douleur dans la poitrine. Étourdissements ou confusion. Flutter à la poitrine.		√	
Épanchement pleural (liquide autour des poumons) : douleur dans la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux.		√	
PEU COURANT			
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses en raison du traitement) : nausées, vomissement, diminution des mictions, rythme cardiaque irrégulier, confusion, delirium, crises.		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le médicament à température ambiante entre 15 °C et 30 °C dans le flacon d'origine.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BRUKINSA, vous pouvez :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fre.jsp>), le site Web du fabricant (beigene.com) ou en téléphonant le 1-877-828-5598.

Le présent dépliant d'information a été rédigé par BeiGene Switzerland GmbH.

Dernière révision : 23-MAI-2023