

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

Pr **BRUKINSA**[®]

capsules de zanubrutinib

capsules, 80 mg, voie orale

Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)

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

Date d'approbation initiale :
26 février 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 242748

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

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants et adolescents | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 4 |
| 4.3 Administration | 6 |
| 4.4 Dose oubliée..... | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants et adolescents | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 11 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 11 |
| 8.3 Événements indésirables moins fréquents survenus au cours des études cliniques..... | 14 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives | 15 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.1 Aperçu..... | 16 |
| 9.2 Interactions médicament-médicament | 16 |
| 9.3 Interactions médicament-aliment..... | 18 |
| 9.4 Interactions médicament-plante médicinale | 18 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 18 |
| 10.1 Mode d'action | 18 |
| 10.2 Pharmacodynamique | 19 |
| 10.3 Pharmacocinétique | 19 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 20 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 20 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 21 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 21 |
| 14.1 | Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude..... | 21 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 23 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 25 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 25 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 27 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BRUKINSA (zanubrutinib) est indiqué :

- pour le traitement d'adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

1.1 Enfants et adolescents

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 la section [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 CONDITIONNEMENT](#) de la Monographie du produit pour la liste complète des ingrédients.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par BRUKINSA doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.
- Hémorragie grave : (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système vasculaire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Éviter une utilisation concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie 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.

Ajustement 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 | Ajustement 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'au grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale, le traitement peut être repris à une dose de 160 mg deux fois par jour ou de 320 mg une fois par jour. |
| | Deuxième fois | Interrompre la prise de BRUKINSA Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'au grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale, le traitement peut être repris à une dose de 80 mg deux fois par jour ou de 160 mg une fois par jour. |
| | Troisième fois | Interrompre la prise de BRUKINSA Une fois que l'effet toxique s'est atténué jusqu'au grade 1 ou qu'il est revenu à l'intensité initiale, le traitement peut être repris 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 | Posologie 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 et modéré du CYP3A | Éviter une utilisation concomitante; envisager l'utilisation d'autres agents entraînant une induction moindre de la CYP3A. |

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

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir la section [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 (ClCr ≥ 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 (ClCr < 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'événements indésirables liés à BRUKINSA.

4.3 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; BRUKINSA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse, des pamplemousses et/ou des oranges de Séville.

4.4 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 CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

| 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.

Conditionnement

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 destinés aux professionnels de la santé.

Carcinogenèse et mutagenèse

Deuxième cancer primitif

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 et

épithélioma spinocellulaire [squameux] de la peau, et mélanome), signalés par 8 % des patients. Suivre les patients pour la détection d'un cancer de la peau et conseiller aux patients d'utiliser une protection solaire.

Appareil 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 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 0,6 % des patients. Rechercher et suivre les signes et symptômes de fibrillation ou flutter auriculaires et les gérer en conséquence.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

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.

Hématologie

Cytopénies

Une cytopénie de grade 3 ou 4 incluant neutropénie (27 %, y compris neutropénie fébrile), thrombocytopénie (10 %) et anémie (7 %) selon les analyses de laboratoire, a été décrite chez des patients atteints de cancers hématologiques traités avec BRUKINSA en monothérapie (voir la section [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.

Système immunitaire

Infections

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 26 % des patients traités avec BRUKINSA en monothérapie. La pneumonie est l'infection de grade 3 ou plus rapportée le plus fréquemment. Des infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus varicelle-zona (herpès zoster) se sont produites.

Suivre les patients pour la détection de signes et symptômes d'infection, à être traités rapidement et de manière adaptée. Envisager une prophylaxie conforme aux normes de soins chez les patients ayant un plus grand risque d'infection.

Surveillance et épreuves 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.

Période périopératoire

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 sexuelle : risques pour les femmes et pour les 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.

Appareil respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle (MPI)

Des cas suspects de MPI sont survenus chez 0,8 % 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 ou l'aggravation de symptômes respiratoires existants. Si une MPI est suspectée, interrompre BRUKINSA et traiter rapidement et de manière adaptée. Si une MPI est confirmée, arrêter le traitement avec BRUKINSA.

Système vasculaire

Hémorragies

Des événements hémorragiques et fatals sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques traités avec BRUKINSA en monothérapie. Des événements hémorragiques de grade 3 ou supérieur, incluant des hémorragies intracrâniennes et digestives, des hématuries et hémothorax ont été signalés chez 4 % des patients traités avec BRUKINSA en monothérapie. Des événements hémorragiques de tous grades, y compris purpura et pétéchies, sont survenus

chez 53% 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. Des patients ont été exclus des études sur BRUKINSA s'ils avaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne, ou s'ils nécessitaient de la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K.

Suivre les patients pour la détection de signes de saignements. Les événements hémorragiques doivent être gérés avec des mesures d'accompagnement, y compris des transfusions et des soins spécialisés, si nécessaire. Diminuer la posologie, interrompre ou arrêter le traitement si nécessaire (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le traitement doit être arrêté en cas d'hémorragie intracrânienne.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée sur 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 la section 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 Femmes qui allaitent

On ignore si BRUKINSA est excrété dans le lait humain, sur ses effets sur l'enfant allaité au sein ou sur la production de lait. 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 et adolescents

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 779 patients ayant participé aux études cliniques sur BRUKINSA, 51,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 19,5 % 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 global d'innocuité de BRUKINSA repose sur les données groupées de 779 patients atteints de cancers touchant les lymphocytes B et traités avec BRUKINSA dans des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'anémie, une éruption cutanée, des douleurs musculosquelettiques, la diarrhée, la toux, les contusions, la pneumonie (terme groupé), l'infection des voies urinaires, une hémorragie (terme groupé) et une hématurie.

Globalement, 18 % des patients ont éprouvé un effet indésirable grave. Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) ont été la pneumonie (10 %) et une hémorragie (2,1 %).

Des décès dus aux effets indésirables survenant dans les 30 jours après la prise de la dernière dose ont été signalés chez 3 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents survenant sous traitement et menant au décès ont été les infections (2 % avec des effets indésirables liés à l'infection menant au décès de 0,9 % des patients) et des événements cardiaques ($< 1\%$).

Sur les 779 patients traités avec BRUKINSA, 47 patients (6 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du traitement a été la pneumonie (1,3 %). Des effets indésirables menant à une baisse de la posologie se sont produits chez 5,3 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant une diminution de la posologie a été la diarrhée (1,0 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 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 étude 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 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 thrombopénie (2 % chacun).

Sur les 101 patients randomisés et traités avec BRUKINSA, 4 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Des effets indésirables menant à un arrêt du traitement ont été la cardiomégalie, la neutropénie, un myélome plasmocytaire et l'hémorragie sous-durale (1 % chaque). Les effets 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 effets 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'étude BGB-3111-302

| Catégories d'organes ou de systèmes Effet 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 |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | |
| Diarrhée | 21 | 3 | 32 | 1 |
| Constipation | 16 | 0 | 7 | 0 |
| Nausées | 15 | 0 | 13 | 1 |
| Vomissements | 9 | 0 | 13 | 1 |

| Catégories d'organes ou de systèmes Effet indésirable | BRUKINSA (N = 101) | | Ibrutinib (N = 98) | |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | Tous les grades* (%) | Grade 3 ou plus (%) | Tous les grades* (%) | Grade 3 ou plus (%) |
| 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 |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique [§] | 30 | 7 | 24 | 0 |
| Douleur aux extrémités | 11 | 1 | 7 | 0 |
| Spasmes musculaires | 10 | 0 | 24 | 1 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Céphalées | 15 | 1 | 11 | 1 |
| Étourdissements | 13 | 0 | 9 | 0 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |
| Hématurie | 7 | 0 | 10 | 2 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Dyspnée | 14 | 0 | 6 | 0 |
| Toux | 13 | 0 | 17 | 0 |
| Épistaxis | 13 | 0 | 19 | 0 |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |

| Catégories d'organes ou de systèmes Effet indésirable | BRUKINSA (N = 101) | | Ibrutinib (N = 98) | |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | Tous les grades* (%) | Grade 3 ou plus (%) | Tous les grades* (%) | Grade 3 ou plus (%) |
| Éruptions cutanées [§] | 18 | 0 | 21 | 0 |
| Ecchymoses [§] | 18 | 0 | 34 | 0 |
| Troubles vasculaires | | | | |
| Hémorragies [§] | 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 musculosquelettique inclut les douleurs musculosquelettiques, la gêne musculosquelettique, 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.

8.3 Événements indésirables moins fréquents survenus au cours des études cliniques

Les événements indésirables suivants survenant sous traitement (indépendamment de leur cause) ont été signalés dans le bras zanubrutinib de la Cohorte 1 de l'étude BGB-3111-302 chez plus de 2 patients (les événements indésirables abordés dans la section 8.2 et dans les Résultats de laboratoire anormaux ne sont pas inclus).

Affections hématologiques et du système lymphatique : augmentation de la tendance aux ecchymoses

Affections cardiaques : palpitations, bradycardie sinusale

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes

Affections oculaires : vision trouble

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, angina bullosa haemorrhagica, sécheresse buccale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, stomatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, trouble de la marche

Investigations : perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déshydratation

Affections musculosquelettiques et systémiques : enflure des articulations, faiblesse musculaire

Affections du système nerveux : neuropathie sensorielle périphérique, syncope

Affections psychiatriques : dépression

Affections du rein et des voies urinaires : nycturie, rétention d'urine

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, pétéchies, prurit, purpura, lésions cutanées, ulcération cutanée

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

Les anomalies hématologiques et biochimiques dans les résultats d'analyses de laboratoire sont présentées ci-dessous :

Tableau 5 : Anomalies des analyses de laboratoire* (> 10 %) chez les patients atteints de MW 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 nombre de neutrophiles | 48 | 22 | 32 | 6 |
| Baisse du nombre de plaquettes | 34 | 7 | 38 | 5 |
| Baisse du taux d'hémoglobine | 18 | 5 | 17 | 6 |
| Anomalies biochimiques des résultats de laboratoire | | | | |
| 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

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.

9.2 Interactions médicament-médicament

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de zanubrutinib

L'énumération des médicaments dans le [Tableau 6](#) 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 6 : Interactions médicament-médicament

| Nom usuel | Source des données probantes | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------------------|--|---|
| Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de zanubrutinib | | | |
| Inhibiteurs puissants 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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). |
| Inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple, érythromycine, | P | L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg quatre fois par jour) devrait augmenter la | Baisser la posologie de BRUKINSA à 80 mg une fois par jour quand |

| | | | |
|--|--|--|--|
| ciprofloxacine, diltiazem, dronédarone, fluconazole, vérapamil, aprépitant) | | <p>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> | administré de manière concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). |
|--|--|--|--|

Substances actives pouvant diminuer 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 de BRUKINSA avec des inducteurs puissants du CYP3A. |
| Inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) | P | L'administration concomitante d'éfavirenz (600 mg une fois par jour) devrait diminuer la C_{max} du zanubrutinib de 58 % et l'ASC de 60 %. | Éviter l'utilisation de BRUKINSA avec des inducteurs modérés du CYP3A |

EC = étude clinique; P = prédite

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 coadministré 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, respectivement, 30 % et 47 %.

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, respectivement, 20 % et 36 %.

Effets du zanubrutinib sur les autres substrats des fractions du cytochrome P450 (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, respectivement, 34 % et 11 %. 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 P-gp. Le zanubrutinib n'est pas un substrat ni un inhibiteur d'OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

9.3 Interactions médicament-aliment

Éviter l'utilisation concomitante de pamplemousse, jus de pamplemousse et d'oranges de Séville, car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques 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.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le zanubrutinib est une petite molécule inhibitrice de la BTK (tyrosine kinase de Bruton). 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 Pharmacodynamique

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 à lymphocytes B. Le taux de liaison médian à la BTK en phase de plateau (stable) dans les ganglions lymphatiques a été de 94 % et 100 % après une posologie approuvée recommandée de, respectivement, 320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour.

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 480 mg n'a pas entraîné d'allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QT. L'exposition plasmatique maximum au zanubrutinib dans cette étude a été proche de l'exposition plasmatique maximum observée chez les patients recevant la dose quotidienne (une fois par jour) recommandée de 320 mg.

L'effet de BRUKINSA sur l'intervalle QTc au-dessus de 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 maximum (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) du zanubrutinib (aire sous la courbe de concentration plasmatique au fil du temps) augmentent proportionnellement à une plage de doses allant de 40 mg à 320 mg (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 2099 (42 %) ng h/mL après une dose de 160 mg deux fois par jour et de 1917 (59 %) ng h/mL 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 (56 %) ng/mL après une dose de 160 mg deux fois par jour et de 533 (55 %) ng/mL après une dose de 320 mg une fois par jour.

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

Effet de la nourriture : 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 approximativement de 94 % avec un ratio sang/plasma de 0,7 à 0,8.

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

Enfants et adolescents : 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 (ClCr \geq 30 mL/min estimée selon l'équation de Cockcroft-Gault) n'a eu aucune influence sur l'exposition au zanubrutinib d'après une analyse PK de la population. Les données pharmacocinétiques disponibles sont limitées pour les patients ayant une insuffisance rénale grave (ClCr $<$ 30 mL/min) ou chez les patients nécessitant une dialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez 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 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

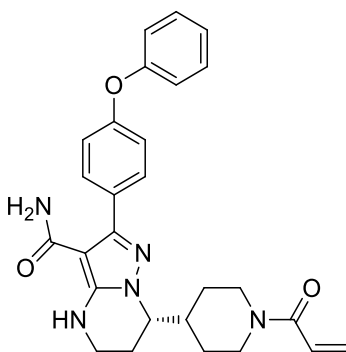
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Macroglobulinémie de Waldenström

L'innocuité et l'efficacité de BRUKINSA ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, ouverte, comparant BRUKINSA et l'ibrutinib chez 201 patients atteints de la MW avec mutation MYD88 (*MYD88^{MUT}*) (BGB-3111-302). De plus, un sous-groupe de patients atteints de la MW et porteurs du type sauvage *MYD88* (*MYD88^{WT}*) - déterminé par séquençage génétique - (n = 26) ou dont le statut de la mutation était manquant ou douteux (n = 2) ont été inclus dans un troisième bras d'étude non randomisé ([Tableau 7](#)).

Tableau 7- Résumé des données démographiques dans les études cliniques à laquelle participaient des patients atteints de MW

| No de l'étude | Conception de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------|---|---|----------------------|-------------------------|----------------------|
| BGB-3111-302 | (Cohorte 1) Étude multicentrique de phase 3 à répartition aléatoire (1:1) en mode ouvert | 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 % |
| | (Cohorte 2) | 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 % |
| | | 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 au moins l'un des critères pour le traitement du groupe de consensus du septième atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström's (IWWM-7) et avoir une maladie mesurable, telle que définie par un taux d'IgM sériques > 0,5 g/dl. Les patients porteurs de la mutation *MYD88* (*MYD88^{MUT}*) ont été affectés à la Cohorte 1 (n = 201) et ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1/1 pour recevoir BRUKINSA 160 mg deux fois par jour (Groupe A) ou de l'ibrutinib 420 mg une fois par jour (Groupe B) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients porteurs de la mutation de type sauvage *MYD88* (*MYD88^{WT}*) par séquençage génétique confirmé par un laboratoire central (dont la fréquence estimée est d'environ 10 % des patients inclus) ont été inclus dans la Cohorte 2 (n = 26) et ont reçu BRUKINSA 160 mg deux fois par jour dans un troisième groupe d'étude, non randomisé (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 (de 38 à 90 ans), 28 % des patients avaient > 75 ans (22 % dans le groupe ibrutinib, 33 % dans le groupe BRUKINSA); il y avait 67 % d'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

dans le 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. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic initial était de 4,6 ans. Globalement, 74 patients (37 %) avaient des taux d'IgM \geq 40 g/L. Un total de 164 patients (82 %) avait une MW RR. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (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 ont été généralement semblables entre les bras BRUKINSA et ibrutinib, sauf pour ce qui concerne leur âge. Comparativement au groupe de traitement avec l'ibrutinib, le groupe de traitement BRUKINSA comptait une plus grande proportion de patients âgés de \geq 75 ans (32,5 % contre 19,8 %) et $<$ 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 $>$ 75 ans, 50 % des patients étaient des hommes et 96 % étaient de race blanche. À leur entrée dans l'étude, 43 % des patients avaient une cote IPSS élevée (calculée en utilisant la protéine M obtenue par SPEP). Le score de l'indice de fonctionnement ECOG était de 0 ou 1 chez 86 % des patients et de 2 chez 14 % des patients à l'inclusion. Les délais médians depuis le diagnostic initial étaient légèrement plus courts que dans la Cohorte 1 (médiane de 3,7 ans contre 4,6 ans). Huit patients (29 %) de la Cohorte 2 avaient des taux d'IgM \geq 40 g/L. Vingt-trois des 28 patients (82 %) de la Cohorte 2 avaient une maladie RR avec un nombre médian de traitements antérieurs de 1 (de 1 à 5). La répartition et les données démographiques des patients WM RR *MYD88^{WT}* étaient semblables à celles des patients WM RR *MYD88^{MUT}* de la Cohorte 1, si ce n'est que ces patients avaient un délai médian de 4,0 ans depuis leur diagnostic initial, ce qui était plus court que le délai médian de 5,6 ans pour les patients WM RR *MYD88^{WT}* de la Cohorte 1.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (tbRP) chez les patients WM RR *MYD88^{MUT}*, évaluées par le Comité d'évaluation indépendant, avec une adaptation des critères de réponse mis à jour dans la 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).

14.2 Résultats de l'étude

Macroglobulinémie de Waldenström

L'analyse principale d'efficacité pour les patients atteints de MW RR et porteurs de la mutation *MYD88* (*MYD88^{MUT}*), dans la Cohorte 1, a été menée avec un suivi médian de 18,8 mois dans l'étude BGB-3111-302 (ASPEN). Selon le Comité d'évaluation indépendant, les résultats principaux de l'étude n'ont pas réussi à atteindre la signification statistique dans la population d'analyse (bilatérale, $P = 0,12$); par conséquent, cette étude n'a pas satisfait le critère d'évaluation principal (Tableau 8). Par conséquent, tous les autres critères d'évaluation sont jugés descriptifs. Les résultats d'efficacité, évalués par l'investigateur, ont été cohérents avec l'analyse d'efficacité principale.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité basés sur les évaluations du Comité indépendant chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (Cohorte 1 de l'étude BGB-3111-302)

| Catégorie de réponse | Jamais traités | | Récidivants/réfractaires | | 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 Comité d'évaluation indépendant, % | | | | | | |
| RC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| tbRC | 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 |
| PM | 5 | 0 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| Taux de tbRP ou RC, 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 % ^e | (-, -) | | (-3 - 24) | | (-2, 22) | |
| <i>P</i> ^e | - | | 0.12 | | | |

Abréviations : RC, réponse complète; ITT, population en intention de traiter; RM, réponse mineure; MP, maladie en progression; RP, réponse partielle; MS, maladie stable; tbRP, très bonne réponse partielle; IC, intervalle de confiance.

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

Les pourcentages sont basés sur N.

^a 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 Ibrutinib sert de groupe de référence.

^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 de *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^{MU}).

Dans le sous-groupe exploratoire non randomisé de patients atteints de MW porteurs d'une mutation de type *MYD88* (*MYD88^{WT}*) traités avec BRUKINSA, 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.

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 jour ou une dose de 1000 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 des doses de 10, 30 ou 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/j et 150 mg/kg/j 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 LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**Pr BRUKINSA®
capsules de zanubrutinib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BRUKINSA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. 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 notamment 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 :

- Patients ayant un type de cancer appelé macroglobulinémie de Waldenström (MW).

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-butylque (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 à 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.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du

médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre BRUKINSA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états 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 :

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 survenus chez des patients pendant leur traitement avec BRUKINSA. Cela inclut des cancers de la peau ou d'autres organes. Utilisez une protection solaire quand vous êtes à l'extérieur au 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.

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 humain. N'allaitez pas un enfant pendant votre traitement avec BRUKINSA et pendant 2 semaines après la prise de 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 (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.

Comment prendre BRUKINSA?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne diminuez pas la dose, n'arrêtez pas ou ne modifiez pas votre dose de vous-même.
- Si vous prenez deux doses par jour, prenez-les à environ 12 heures d'intervalle.
- 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, du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville

- du millepertuis

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

Surdose :

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 sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- bourdonnements ou bruits de sonneries, clics et sifflements dans les oreilles
- constipation
- dépression
- douleur abdominale, douleur articulaire, douleur musculaire, douleur dans les bras et les jambes, maux de dos
- douleur dans la poitrine
- enflure des articulations, des jambes ou des mains
- engourdissement, picotements, faiblesse et douleurs musculaires
- éruption cutanée ou rougeur de la peau
- étourdissements
- évanouissement
- fatigue
- fièvre
- maladie du reflux gastro-œsophagien
- maux de tête
- nausées et vomissements
- perte de poids et de l'appétit
- présence de petites taches rouges ou violettes sur la peau, ecchymoses (« bleus »), démangeaisons
- réveil au cours de la nuit pour uriner
- sécheresse de la bouche
- sueurs abondantes
- ulcérations dans la bouche
- vision trouble

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 pourra changer votre traitement en fonction des résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Pression artérielle élevée | | √ | |
| 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. | | √ | |
| FRÉQUENT | | | |
| Essoufflement | | √ | |
| Arythmie (troubles du rythme cardiaque) : Battements de cœur rapides, inconfortables ou irréguliers. Palpitations ou douleur dans la poitrine. Étourdissements ou confusion. | | √ | |
| Épanchement pleural (liquide autour des poumons) : douleur dans la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux. | | √ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant 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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- 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.

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

Pour en savoir davantage au sujet de <Marque nominative>, 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-eng.jsp>), le site Web du fabricant (beigene.com) ou en téléphonant le 1-877-828-5598.

Le présent dépliant a été rédigé par BeiGene Switzerland GmbH.

Dernière révision : 26 février 2021