

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IBRUTINIB 140 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 140 mg d'ibrutinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche opaque, de taille 0, portant l'inscription "ibr 140 mg" à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ibrutinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

Ibrutinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par ibrutinib doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Ibrutinib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Posologie

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

La posologie recommandée d'ibrutinib pour le traitement du LCM est de 560 mg (quatre gélules de 140 mg) une fois par jour.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) /Lymphome lymphocytaire (LL)

La posologie recommandée d'ibrutinib pour le traitement de la LLC/LL est de 420 mg (trois gélules de 140 mg) une fois par jour.

Avant d'instaurer le traitement, il est recommandé de réaliser les examens suivants :

- Numération formule sanguine avec taux de plaquettes.
- Examens sériques : créatinine, ASAT, ALAT, LDH et béta2microglobuline.
- Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Au cours du traitement, tous les mois pendant le 1^{er} trimestre, puis ensuite tous les 3 mois ou plus fréquemment selon l'état clinique du patient, il est recommandé de réaliser les examens suivants :

- Numération formule sanguine avec taux de plaquettes.
- Examens sériques : créatinine, ASAT, ALAT, LDH et béta2microglobuline.

Il ne faut débuter le traitement que si :

- ASAT et ALAT < 2,5 X LSN
- Débit de filtration glomérulaire estimé (calculé selon la méthode de Cockcroft-Gault) > 30 mL/min
- Numération des polynucléaires neutrophiles $\geq 750/\text{mm}^3$, sans facteur de croissance
- Plaquettes > 50 000/ mm^3 , sans transfusion

Adaptation de la dose en cas de toxicités hématologiques et non hématologiques

Le traitement par ibrutinib doit être interrompu en cas :

- de survenue d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3 ,
- d'une neutropénie de grade ≥ 3 avec infection ou fièvre,
- ou d'une toxicité hématologique de grade 4.

Dès que la toxicité sera revenue à un grade 1 ou à l'état initial chez ce patient, le traitement par ibrutinib pourra être réinstauré à la dose initiale.

En cas de récurrence de la toxicité, la posologie devra être réduite d'une gélule (c'est-à-dire de 140 mg par jour). Une seconde réduction de dose de 140 mg pourra être envisagée si nécessaire. En cas de la persistance ou de la récurrence de ces toxicités après deux réductions de dose, le traitement par ibrutinib devra être définitivement arrêté.

Les modifications de dose recommandées pour ces toxicités sont décrites ci-après:

Survenue d'une toxicité	Modification de la posologie après résolution ou retour à une toxicité de grade 1 pour le LCM	Modification de la posologie après résolution ou retour à une toxicité de grade 1 pour la LLC et le LL
Première apparition	reprendre à 560 mg par jour (soit 4 gélules)	reprendre à 420 mg par jour (soit 3 gélules)
Deuxième apparition	reprendre à 420 mg par jour (soit 3 gélules)	reprendre à 280 mg par jour (soit 2 gélules)
Troisième apparition	reprendre à 280 mg par jour (soit 2 gélules)	reprendre à 140 mg par jour (soit 1 gélule)
Quatrième apparition	arrêter ibrutinib définitivement	arrêter ibrutinib définitivement

Adaptation de la dose en cas d'administration concomitante de médicaments agissant sur les CYP

Eviter l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. Préférer l'utilisation de médicaments entraînant une inhibition faible du CYP3A.

L'utilisation concomitante au long court d'inhibiteurs du CYP3A (par exemple, le ritonavir, l'indinavir, nelfinavir, le saquinavir, le bocéprévir, le télaprévir, la néfazodone) n'est pas recommandée.

En cas d'une utilisation à court terme (traitement de 7 jours ou moins) d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple, des antifongiques et antibiotiques) l'interruption du traitement par ibrutinib doit être envisagée jusqu'à ce que le médicament inhibiteur du CYP3A soit arrêté.

La posologie d'ibrutinib devra être réduite à 140 mg (c'est à dire à une gélule par jour) si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A est envisagée (par exemple, fluconazole, darunavir, érythromycine, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, vérapamil, jus de pamplemousse et ciprofloxacine).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre son traitement par ibrutinib à l'heure habituelle, celui-ci doit être pris dès que possible le même jour, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Aucune gélule supplémentaire ne doit être prise par le patient pour compenser la dose oubliée.

Mode d'administration

Ibrutinib doit être administré par voie orale, une fois par jour avec un grand verre d'eau, environ une demi-heure avant ou 2 heures après un repas, si possible à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. Ibrutinib ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ibrutinib chez les enfants n'ont pas été établies.

Population âgée

Sur les 111 patients traités pour un LCM, 63% étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale sur l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. Des effets indésirables cardiaques (fibrillation auriculaire et l'hypertension), des infections (pneumonie et cellulite) et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée et déshydratation) sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés.

Parmi les 51 patients traités pour une LLC en rechute/réfractaire, 53% étaient âgés de 65 ans ou plus. Globalement, les profils de tolérance ont été comparables entre ces patients et les patients plus jeunes.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Moins de 1% d'ibrutinib est éliminé par voie rénale. L'exposition d'ibrutinib n'est pas modifiée chez les patients dont la clairance de la créatinine (Clcr) > 25 ml/min. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <25 ml/min) ou chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé par le foie et une augmentation importante de l'exposition d'ibrutinib est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients ayant un taux de l'aspartate-aminotransférase (ASAT / SGOT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT / SGPT) > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient exclus des essais cliniques.

Les données sont insuffisantes pour recommander une dose d'ibrutinib chez les patients ayant une fonction hépatique altérée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité (telle que, les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes) à l'ibrutinib ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evènements hémorragiques

Des évènements hémorragiques, avec et sans thrombocytopenie, ont été rapportés chez des patients traités par ibrutinib.

5% des patients traités par ibrutinib dans le cadre d'un LCM ont présenté des hémorragies de grade ≥ 3 (hématome sous-dural, hémorragies gastro-intestinales, hématuries...). Ces effets indésirables, quels que soient leurs grades, ont représenté 48% des patients traités par ibrutinib dans cette indication.

Surveiller étroitement ces patients à la recherche de tout signe et symptôme de saignement.

Chirurgie :

Ibrutinib devra être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement, comme suit :

Chirurgie majeure, ou intervention invasive nécessitant des points de suture ou agrafes pour la cicatrisation	Interrompre ibrutinib pendant au moins 7 jours avant et pendant au moins 7 jours après la chirurgie/intervention. Le médecin pourra décider de réinstaurer ibrutinib lorsque le site de la chirurgie sera cicatrisé.
Intervention mineure (telle que, insertion d'un cathéter central, biopsie à l'aiguille, ponction pleurale, ou paracenthèse)	Interrompre ibrutinib pendant au moins 3 jours avant et pendant au moins 3 jours après l'intervention.
Biopsies de la moelle osseuse	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Interventions en urgence	Interrompre ibrutinib jusqu'à ce que le site de la chirurgie soit suffisamment cicatrisé et pendant au moins 7 jours après l'intervention chirurgicale urgente.

Infections

Des infections de grade ≥ 3 , incluant septicémie, infections bactériennes, virales ou fongiques, ont été observées chez 25% des patients ayant un LCM et 35 % des patients ayant une LLC/LL. Certaines de ces infections ont été d'issue fatale.

Une surveillance accrue des patients doit être réalisée en cas de fièvre et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant.

Myélosuppression

Des cytopénies secondaires au traitement, de grades 3 et 4, ont été rapportés chez 41% des patients ayant un LCM. Ces cytopénies incluaient des neutropénies (29%), des thrombopénies (17%) et des anémies (9%). Une surveillance de la NFS doit donc être réalisée mensuellement.

Toxicité rénale

Des cas graves d'insuffisance rénale, voire mortels sont survenus au cours du traitement par ibrutinib dans le traitement des LCM. Une augmentation du taux de créatinine de 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale est survenue chez 9% des patients traités et chez 67% des patients cette augmentation était jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. De ce fait, il convient de surveiller périodiquement le taux de créatinine et de maintenir une hydratation correcte.

Autres affections malignes

D'autres maladies malignes (5%) ont été observées chez les patients ayant été traités par ibrutinib pour un LCM, incluant des cancers de la peau (4%), des adéno-carcinomes et d'autres affections hématologiques malignes (1%).

Toxicité embryo-fœtale

Au vu des études animales, ibrutinib peut entraîner des malformations fœtales en cas d'administration chez la femme enceinte (voir rubriques 4.6 et 5.3). Ibrutinib a entraîné des malformations fœtales chez le rat, à une exposition 14 fois supérieure à celle des patients atteints d'un LCM traités par ibrutinib à la dose de 560 mg. Une diminution du poids des fœtus a été observée à des expositions plus faibles (voir rubrique 4.6).

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement, une augmentation réversible du nombre des lymphocytes (augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'état initial et nombre absolu supérieur à 5 G/L), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez 75,2% des patients ayant une LLC/LL en rechute/réfractaire traités par ibrutinib. Cet effet a également été observé chez 34,5% des patients ayant un LCM en rechute/réfractaire traités par ibrutinib. Cette lymphocytose n'est généralement pas associée à un événement indésirable et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques. Pour ces deux pathologies, la lymphocytose survient généralement pendant les toutes premières semaines de traitement par ibrutinib (délai médian de 1,1 semaines) et se résout habituellement dans un délai médian de 8,0 semaines chez les patients atteints d'un LCM et de 18,7 semaines chez les patients atteints d'une LLC/LL.

Une lymphocytose importante (par ex. > 400 G/L) a été observée chez certains patients. Il s'agissait de cas isolés de leucostase rapportés chez des patients traités par ibrutinib. Un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 G/L) peut conférer un risque accru d'évènement indésirable. Dans ce cas, une interruption temporaire d'ibrutinib doit être envisagée, les patients doivent être étroitement surveillés et le cas échéant il faut administrer un traitement symptomatique, incluant une hydratation et/ou une leucophorèse.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ibrutinib est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4/5 du cytochrome P450.

L'utilisation concomitante d'ibrutinib avec de puissants inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4/5 doit être évitée dans la mesure du possible.

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

L'utilisation concomitante d'ibrutinib et de médicaments inhibant le CYP3A4/5 peut augmenter l'exposition à ibrutinib.

Chez 18 sujets sains, l'administration concomitante du kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4/5) a augmenté la C_{max} et l'ASC d'ibrutinib de, respectivement, 29 et 24 fois. L'exposition maximale observée (ASC) à ibrutinib était ≤ 2 fois chez 38 patients traités avec un inhibiteur faible et/ou modéré du CYP3A4/5, comparée à celle chez 76 patients non traités de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4/5. Les données de sécurité clinique chez des patients ($n = 84$) traités avec des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants du CYP3A4/5 n'ont pas révélé d'augmentation significative en termes de toxicités.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 (tels que kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, clarithromycine, télichromycine, itraconazole et néfazadone) doivent être évités. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être utilisé, envisager de réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg ou d'interrompre le traitement temporairement. Les patients doivent être surveillés afin de rechercher une toxicité pouvant être liée à ibrutinib. Si les bénéfices l'emportent sur le risque et qu'un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 doit être utilisé, surveiller le patient et suivre les recommandations d'adaptation posologique si nécessaire.

Eviter les pamplemousses et les oranges de Séville (oranges amères) durant un traitement par ibrutinib, ces derniers contenant des inhibiteurs modérés du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.2).

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

L'administration d'ibrutinib avec des inducteurs du CYP3A4/5 peut diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib.

La co-administration de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, chez 18 sujets sains a diminué la C_{max} et l'ASC d'ibrutinib de, respectivement, 92% et 90%.

La modélisation pharmacocinétique et la simulation indiquent que l'efavirenz, un inducteur modéré, peut entraîner une diminution de l'exposition à ibrutinib de 61%.

Des inducteurs puissants du CYP3A4/5 (tels que carbamazépine, rifampicine, phénytoïne et millepertuis) peuvent diminuer l'exposition à ibrutinib et doivent par conséquent être évités. D'autres agents moins ou non inducteurs du CYP3A4/5 doivent être envisagés.

Médicaments susceptibles d'avoir leurs concentrations plasmatiques modifiés par ibrutinib

Des études *in vitro* ont indiqué qu'ibrutinib est un inhibiteur faible des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, et CYP3A4/5. Le métabolite dihydrodiol d'ibrutinib est un faible inhibiteur des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, et CYP2D6. Ibrutinib et le métabolite dihydrodiol sont tous deux au plus des inducteurs faibles des isoenzymes du CYP450 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable qu'ibrutinib ait des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les médicaments pouvant être métabolisés par les enzymes du CYP450.

Des études *in vitro* ont indiqué qu'ibrutinib n'est pas un substrat de la P-gp, mais un faible inhibiteur. Des interactions médicamenteuses systémiques avec les substrats de la P-gp ne sont pas attendues. Toutefois, il ne peut pas être exclu qu'ibrutinib puisse inhiber la P-gp intestinale à la dose thérapeutique. Il n'y a pas de données cliniques disponibles. Par conséquent, une administration concomitante de substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (tels que la digoxine) avec ibrutinib peut augmenter leurs concentrations plasmatiques et doit être effectuée avec précaution et une surveillance étroite de la toxicité.

Agents anticoagulants et antiplaquettaires

Dans les études de phase 2 et 3 conduites avec ibrutinib, les patients sous warfarine ou d'autres anti-vitamines K étaient exclus. Les patients avec une diathèse hémorragique congénitale n'ont pas été étudiés.

La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à ibrutinib. De même, les compléments alimentaires tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités.

Utilisez ibrutinib avec précaution chez les patients nécessitant des anticoagulants ou des médicaments inhibant la fonction plaquettaire et surveiller étroitement ces patients à la recherche de tout signe ou symptôme de saignement.

4.6. Grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes (voir rubrique 4.4)

Les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et éviter de concevoir un enfant lors d'un traitement par ibrutinib et pendant au moins 1 mois après l'arrêt de celui-ci pour les femmes et 3 mois pour les hommes.

Grossesse

Ibrutinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi si ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par ibrutinib.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite avec ibrutinib (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des données disponibles, ibrutinib n'a pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Lymphome à cellules du manteau

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à ibrutinib dans l'étude clinique de phase 2 PCYC-1104-CA ayant inclus 111 patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire, avec une durée médiane de traitement de 8,3 mois. Tous les patients ont reçu ibrutinib à la dose de 560 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les événements indésirables non-hématologiques survenant le plus fréquemment ($\geq 20\%$) ont été diarrhée, fatigue, nausées, œdème périphérique, dyspnée, constipation, infection des voies respiratoires supérieures, vomissement et diminution de l'appétit.

Les événements indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés ont été neutropénie, thrombopénie et anémie (voir Tableau 1).

Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été : neutropénie, thrombopénie, anémie, pneumonie, diarrhées, douleur abdominale et fibrillation auriculaire.

Les effets indésirables survenus au cours du traitement à un taux de 10% ou plus (fréquence sous traitement) dans l'étude de phase 2 PCYC-1104-CA (n = 111), où ibrutinib a été utilisé en monothérapie à la dose de 560 mg, sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables apparus sous traitement sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Le Tableau 1 a été généré en utilisant la version 15.1 de MedDRA.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement chez $\geq 10.0\%$ des patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire traités par ibrutinib à la dose de 560 mg dans l'étude 1104 (n=111)

Classe de système d'organes	Fréquence (tous grades)	Effet indésirable	Fréquence	
			Tous grades n (%)	Grades 3/4 n (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie	11,7	5,4
		Infection des voies urinaires	14,4	2,7
		Sinusite	14,4	0,9
		Infection des voies respiratoires supérieures	26,1	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	18,9	17,1
		Thrombopénie	20,7	11,7
		Anémie	15,3	9,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Déshydratation	13,5	3,6
		Hyperuricémie	17,1	4,5
		Diminution de l'appétit	22,5	1,8
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation de vertige	14,4	0
		Céphalée	11,7	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée	27,9	3,6
		Epistaxis	10,8	0
		Toux	18,0	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	53,2	5,4
		Douleur abdominale	18,0	5,4
		Vomissement	23,4	0
		Stomatite	12,6	0,9
		Constipation	27,9	0
		Nausée	32,4	0,9
		Dyspepsie	10,8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash	16,2	1,8

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Spasmes musculaires	14,4	0
		Myalgie	14,4	0
		Arthralgie	14,4	0
		Douleur dans le dos	14,4	0,9
		Douleurs aux extrémités	11,7	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	18,9	0,9
		Fatigue	43,2	4,5
		Asthénie	11,7	2,7
		Œdème périphérique	29,7	1,8
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Contusion	18,0	0

Effets indésirables graves

Dans l'étude de phase 2, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 60,4 % des patients (fréquence sous traitement). Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2% des patients ont été fibrillation auriculaire (6,3%), pneumonie (5,4%), infection des voies urinaires (3,6%), douleur abdominale (2,7%), hématome sous-dural (2,7%), neutropénie fébrile (2,7%), insuffisance rénale aiguë (2,7%), œdème périphérique (2,7%) et pyrexie (2,7%). Des cas isolés de leucostase ont été observés (voir rubrique 4.4).

Arrêt et réduction posologique liés à des événements indésirables

Quinze patients (13,5%) ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables dans l'étude de phase 2 PCYC-1104-CA (n = 111). Des événements indésirables ayant conduit à une réduction posologique sont survenus chez 13,5% des patients.

Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome lymphocytaire

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à ibrutinib dans une étude clinique de phase 1b/2 ayant inclus 51 patients atteints de LLC/LL, avec une durée médiane de traitement de 15,6 mois. Tous les patients ont reçu ibrutinib à la dose de 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les événements indésirables non-hématologiques survenus le plus fréquemment ($\geq 20\%$) chez les patients en rechute/réfractaires traités par ibrutinib à la dose de 420 mg (n = 51) ont été diarrhée, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, fièvre, œdème périphérique, arthralgie, constipation et contusion. Les événements indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés ont été neutropénie, thrombopénie et anémie (voir Tableau 2).

Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été : neutropénie, pneumonie, thrombopénie, hypertension, neutropénie fébrile, déshydratation, fibrillation auriculaire, fatigue, asthénie, cellulite et sinusite.

Les effets indésirables apparus sous traitement dans l'étude de phase 1b/2 PCYC-1102-CA, conduite avec ibrutinib administré quotidiennement en monothérapie, survenus à un taux de 10,0 % ou plus (fréquence sous traitement) chez tous les patients atteints de LLC/LL précédemment traités ayant reçu ibrutinib à la dose de 420 mg (n=51) sont présentés dans le Tableau 2. Les effets indésirables apparus sous traitement sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Le Tableau 2 a été généré en utilisant la version 15.1 de MedDRA.

Tableau 2: Effets indésirables survenus au cours du traitement chez $\geq 10.0\%$ des patients ayant une LLC/LL en rechute ou réfractaire traités par ibrutinib à la dose de 420 mg dans l'étude 1102 (n=51)

Classe de système d'organes	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirable	Tous grades n (%)	Grades 3/4 n (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie	11,8	7,8
		Infection des voies urinaires	11,8	2,0
		Sinusite	15,7	5,9
		Infection des voies respiratoires supérieures	39,2	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	13,7	13,7
		Thrombopénie	13,7	9,8
		Anémie	13,7	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit	15,7	2,0
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation de vertige	19,6	0
		Céphalée	17,6	2,0
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	15,7	7,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux	19,6	0
		Douleur oropharyngée	13,7	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	58,8	3,9
		Vomissement	17,6	2,0
		Stomatite	15,7	0
		Constipation	21,6	2,0
		Nausée	19,6	2,0
		Dyspepsie	11,8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Tendance ecchymotique	17,6	0
		Pétéchie	15,7	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Spasmes musculaires	17,6	2,0
		Arthralgie	23,5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	23,5	2,0
		Frissons	11,8	0
		Fatigue	33,3	5,9
		Asthénie	11,8	5,9
		Œdème périphérique	21,6	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent	Contusion	25,5	0

Effets indésirables graves

Dans l'étude de phase 1b/2, des effets indésirables graves (fréquences sous traitement) ont été rapportés chez 52,9% des patients. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2% des patients ont été pneumonie (7,8%), fibrillation auriculaire (5,9%), cellulite (5,9%), sinusite (5,9%), bactériémie (3,9%), infection à Clostridium (3,9%), neutropénie fébrile (3,9%) et hématome sous-dural (3,9%). Des cas isolés de leucostase ont été observés (voir rubrique 4.4).

Arrêt et réduction posologique lié à des événements indésirables

Cinq patients (10%) ont arrêté leur traitement en raison d'évènements indésirables dans l'étude de phase 1b/2 PCYC-1102-CA (n = 51). Des évènements indésirables ayant conduit à une réduction posologique sont survenus chez 11,8% des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Les données disponibles sur les effets d'un surdosage par ibrutinib sont limitées. Aucune dose maximale tolérée n'a été atteinte dans l'étude de phase 1 dans laquelle des patients ont reçu jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (1400 mg). Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par ibrutinib. Les patients ayant ingéré une dose supérieure à celle recommandée doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Ibrutinib est une petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Ibrutinib forme une liaison covalente stable avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition prolongée de l'activité enzymatique de celle-ci. La BTK, membre de la famille des Tec kinases, est une molécule des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant le LCM, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, et la LLC à cellules B. Le rôle essentiel de la BTK dans la signalisation via les récepteurs de surface des cellules B résulte en une activation des voies nécessaires à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B. Les études précliniques ont montré qu'ibrutinib inhibe efficacement la prolifération et la survie in vivo des cellules B malignes, ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat in vitro.

Etudes cliniques

Lymphome à cellules du manteau

La tolérance et l'efficacité d'ibrutinib dans le LCM en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans une seule étude ouverte, multicentrique, de phase 2 (PCYC-1104-CA) incluant 111 patients. L'âge médian était de 68 ans (intervalle de 40 à 84 ans), le délai médian depuis le diagnostic était de 42 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle allant de 1 à 5 traitements) : 35% ayant reçu précédemment un traitement à haute dose (hyper CVAD ou greffe de cellules souches) A l'inclusion, 39% des sujets avaient une maladie à forte masse tumorale (ganglion \geq 5 cm), 49 % avaient un score de risque élevé selon le « Simplified MCL International Prognostic Index » (sMIPI), 72 % avaient une maladie à un stade avancé (atteinte extranodale et/ou médullaire) et 15% avaient une histologie blastoïde.

Ibrutinib a été administré par voie orale à la dose de 560 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères révisés du groupe de travail international (IWG) pour les lymphomes non-Hodgkinien (NHL). L'objectif principal de cette étude était le taux de réponse globale. Les réponses à ibrutinib sont décrites dans le Tableau 3.

Tableau 3: Taux de réponse globale et durée de la réponse chez les patients avec un lymphome à cellules du manteau (Etude PCYC-1104-CA)

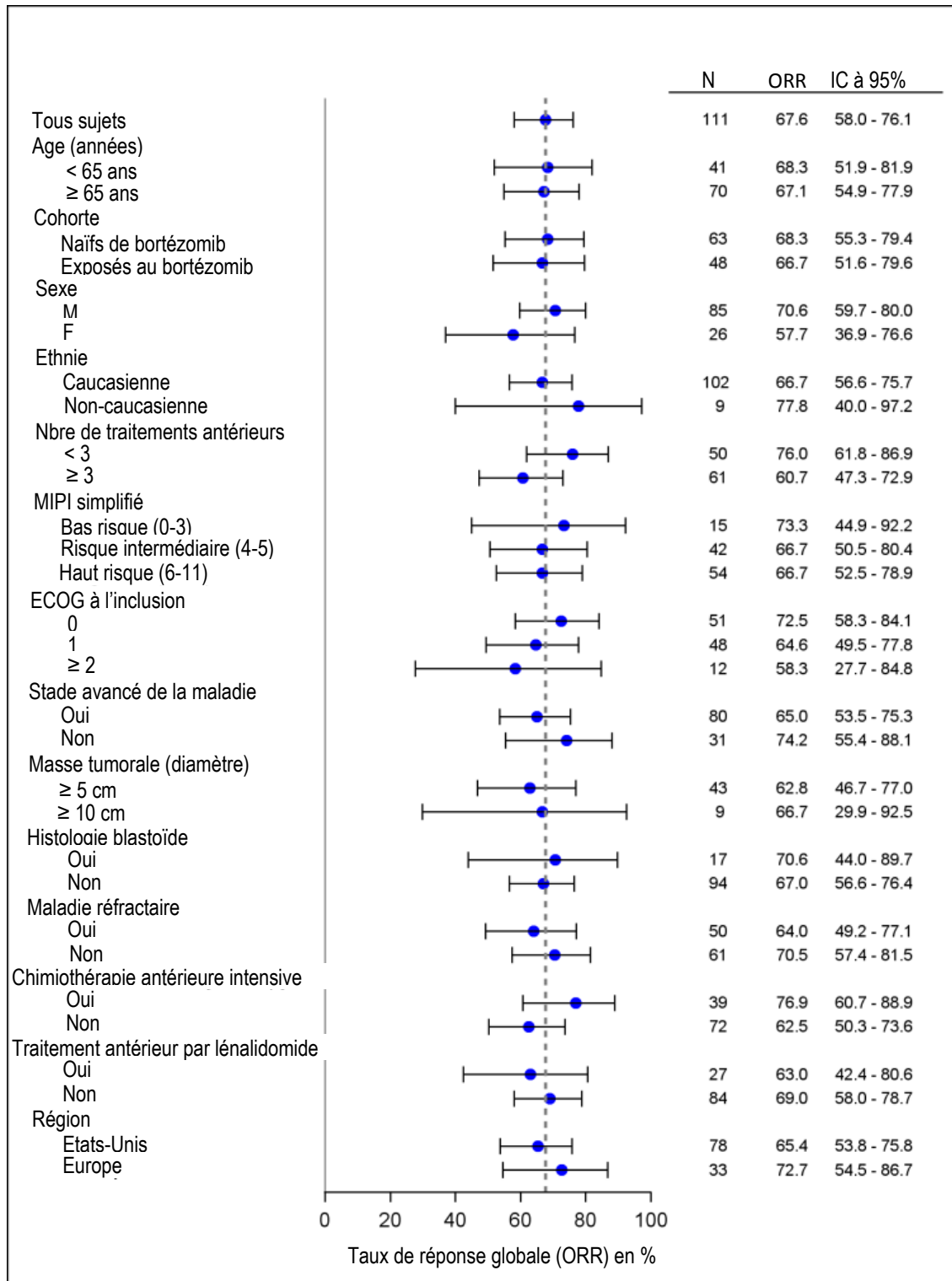
	Total N = 111
Taux de réponse globale (%)	67,6
IC à 95% (%)	(58,0, 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Durée médiane de la réponse (RC+RP) (mois)	17,5 (15,8, NA)
Temps médian jusqu'à la réponse initiale, mois (intervalle)	1,9 (1,4-13,7)
Temps médian pour obtenir une RC, mois (intervalle)	5,5 (1,7, 11,5)

IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; NA = non atteint

Les données d'efficacité ont été par la suite évaluées par un comité de revue indépendant, montrant un taux de réponse globale de 69%, avec un taux de RC de 21% et un taux de RP de 48%. Le comité de revue indépendant a estimé que la durée médiane de la réponse était de 19,6 mois.

La réponse globale à ibrutinib était indépendante des traitements antérieurs, y compris du bortézomib et du lénalidomide, du risque/pronostic sous-jacent, de la masse tumorale de la maladie, du sexe ou de l'âge (Figure 1).

Figure 1 : Analyses en sous-groupe du taux de réponse globale (Étude PCYC-1104-CA; 560 mg)



Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome lymphocytaire

La tolérance et l'efficacité d'ibrutinib dans la LLC/LL ont été évaluées dans la seule étude en ouvert, multicentrique (PCYC-1102-CA) incluant 51 patients avec une LLC/LL en rechute et/ou réfractaire ayant reçu une dose de 420 mg une fois par jour. Ibrutinib a été administré jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. L'âge médian était de 68 ans (intervalle allant de 37 à 82 ans), le délai médian depuis le diagnostic était de 80 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (intervalle allant de 1 à 12 traitements) : 92,2% ayant reçu précédemment un analogue nucléosidique, 98,0% du rituximab, 86,3% un agent alkylant, 39,2% de la bendamustine et 19,6% de l'ofatumumab. A l'inclusion, 39,2 % des patients avaient un Stade IV de Rai, 45,1 % une maladie à forte masse tumorale (ganglion \geq 5 cm), 35,3 % étaient del 17p-positifs, 31,4 % étaient del 11q-positifs.

La réponse globale a été évaluée selon les critères de « l'International Workshop » pour la LLC. Les réponses à ibrutinib chez les 51 patients en rechute/réfractaires sont décrites dans le Tableau 4.

Tableau 4: Meilleure réponse, taux de réponse globale chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique (Etude PCYC-1102-CA)

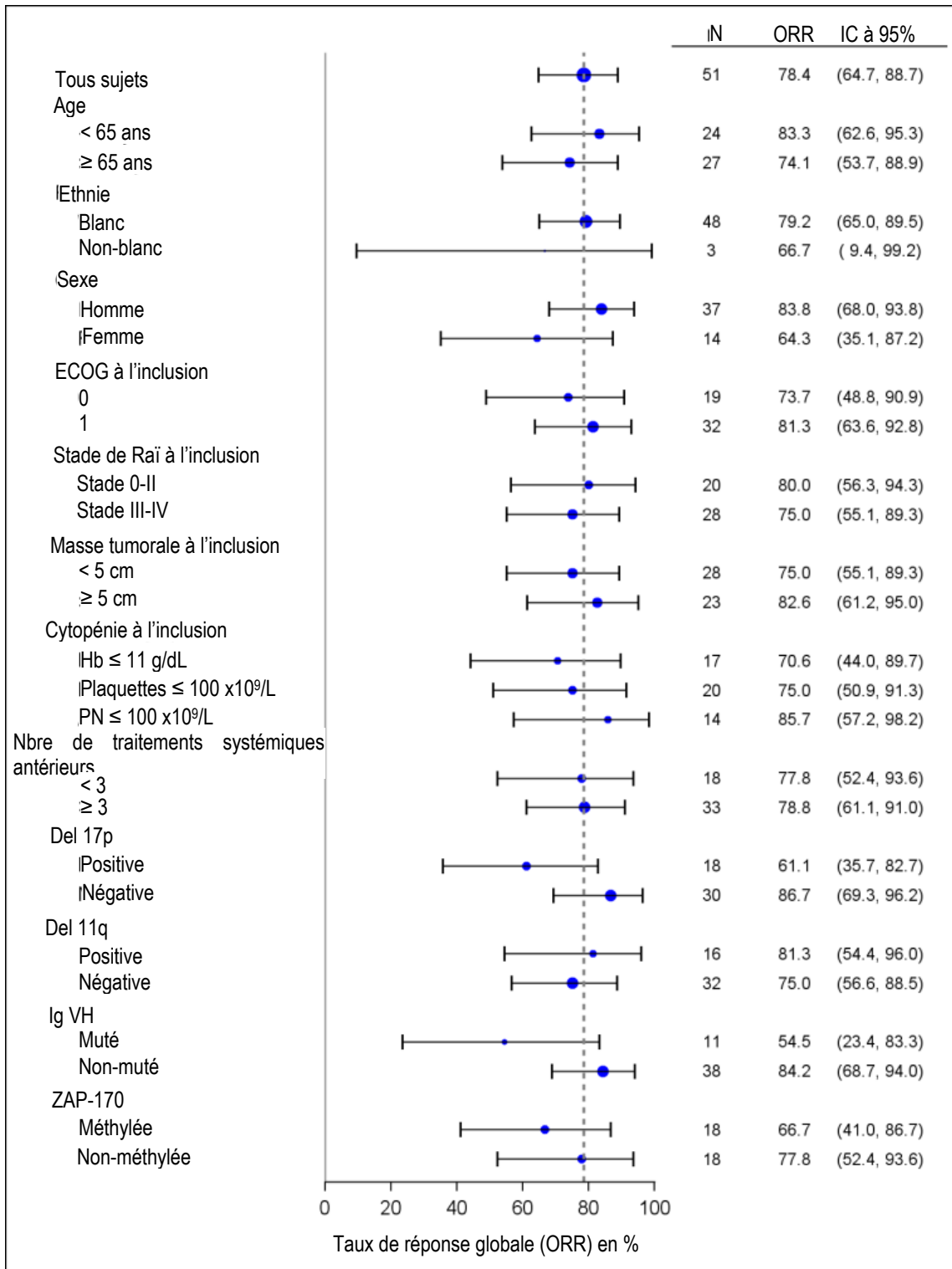
	Rechute/Réfractaire
	420 mg N = 51
Taux de réponse globale (CR+PR) (IC à 95%)(%)	78,4 (64,7, 88,7)
Meilleure réponse	
RC (%)	3,9
RP (%)	74,5
RP avec lymphocytose (%)	13,7
Durée médiane de la réponse (RC+RP)	NA
Temps médian pour obtenir une réponse initiale, mois (intervalle)	1,8 (1,4, 12,2)

CI = intervalle de confiance; CR = réponse complète; PR = réponse partielle ;

¹92,5% des répondeurs ont été censurés (c.à.d, sans progression et vivants) avec un suivi médian de 16,4 mois. NA = non atteint

La réponse globale à ibrutinib était indépendante des facteurs pronostics connus, dont l'âge, le stade selon la classification de Rai, la masse tumorale de la maladie, le nombre de traitements antérieurs et le profil cytogénétique de mauvais pronostic (del 17p, del 11q) (Figure 2).

Figure 2 : Analyse en sous groupe du taux de réponse globale¹ (Etude PCYC-1102-CA; 420 mg)



¹ Les patients avec des caractéristiques non connus n'ont pas été inclus dans les analyses en sous-groupe.

Cette étude incluait également 36 patients atteints d'une LLC avec une délétion 17p (dont 2 avec une maladie naïve de traitement et 34 avec une maladie en rechute/réfractaire). L'âge médian était de 64,5 ans (intervalle allant de 44 à 82 ans). Pour les 34 patients ayant une maladie en rechute/réfractaire, le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (intervalle allant de 1 à 12 traitements) : 94% ayant reçu précédemment un analogue nucléosidique, 100% du rituximab, 91% un agent alkylant, 38% de la bendamustine et 35% de l'ofatumumab.

Le taux de réponse globale pour les 36 patients ayant une délétion 17p traités par ibrutinib était de 61,1% (IC à 95% : 43,5%, 76,9%), et 2 de ces patients (5,6%) ont obtenu une réponse complète. Vingt patients (55,6%) ont obtenu une réponse partielle. En outre, sept patients (19,4%) ont obtenu une réponse partielle avec lymphocytose. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte pour ces patients. Le délai médian pour obtenir une réponse initiale était de 1,9 mois. Avec un suivi médian de 22,1 mois pour les 36 patients à la fin de l'étude, 18 des 22 patients ayant répondu étaient toujours vivants et sans progression.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un T_{max} médian de 1 à 2 heures. L'exposition à ibrutinib augmente proportionnellement à la dose. A l'état d'équilibre, l'exposition à ibrutinib était inférieure à deux fois l'exposition lors de la première dose. L'administration d'ibrutinib à jeun a résulté en une exposition ($ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$) d'approximativement 60% celle d'ibrutinib pris 30 minutes avant ou 2 heures après un petit-déjeuner riche en graisses. En revanche, lorsqu'ibrutinib était pris 30 minutes après un petit déjeuner riche en graisses (en présence de nourriture), l'exposition était comparable à celle d'ibrutinib 30 minutes avant ou 2 heures après un repas.

Distribution

La liaison réversible d'ibrutinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était de 97,3 %, sans influence de la concentration dans l'intervalle allant de 50 à 1 000 ng/mL. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d,ss}/F$) est d'environ 10 000 L.

Métabolisme

Ibrutinib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4/5, produisant un métabolite dihydrodiol dominant ayant une action inhibitrice sur la BTK environ 15 fois plus faible que celle d'ibrutinib. A l'état d'équilibre, l'exposition systémique au métabolite dihydrodiol est comparable à celle de la molécule mère. Les études *in vitro* ont indiqué que l'implication du CYP2D6 dans le métabolisme oxydatif d'ibrutinib est < 2 %. De plus, dans le cadre d'une étude du bilan de masse chez l'Homme, les sujets ayant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ont montré un profil pharmacocinétique similaire à celui des métaboliseurs rapides. Par conséquent, aucune précaution n'est nécessaire en fonction des génotypes CYP2D6 des patients.

Élimination

Après administration orale, ibrutinib est rapidement éliminé. La clairance apparente (Cl/F) est d'environ 1 000 L/h. La demi-vie fonctionnelle d'ibrutinib est de 5 à 6 heures. Les concentrations plasmatiques diminuent de manière biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ 15 heures.

Ibrutinib, majoritairement sous forme de métabolites, est éliminé principalement dans les fèces. Après une administration orale unique d'ibrutinib radio-marqué au [^{14}C] chez des sujets sains, environ 90 % de la radioactivité ont été excrétés dans les 168 heures, la majorité (80 %) étant excrétée dans les fèces, et moins de 10 % dans les urines. Ibrutinib sous forme inchangée représentait environ 1 % du produit radio-marqué excrété dans les selles et n'a pas été retrouvé dans les urines, le reste de la dose étant sous forme de métabolites.

Populations particulières

Sujets âgés

La pharmacocinétique de population a indiqué que l'âge n'influence pas de manière significative l'élimination d'ibrutinib de la circulation.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec ibrutinib chez les enfants de moins de 18 ans.

Sexe

Les données de pharmacocinétique de population ont indiqué que le sexe n'influence pas de manière significative l'élimination d'ibrutinib de la circulation.

Insuffisance rénale

L'excrétion urinaire des métabolites d'ibrutinib est < à 10% de la dose. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale à ce jour. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse.

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé dans le foie. A ce jour, aucune étude spécifique n'a été terminée chez les patients ayant une fonction hépatique altérée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants ont été observés dans des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines chez le rat et le chien. Il a été montré qu'ibrutinib induisait des effets gastro-intestinaux (selles molles/diarrhée et/ou inflammation) et des effets sur le tissu lymphoïde (déplétion lymphoïde) chez le rat à une exposition (ASC) correspondant à 6 fois (rat mâle) et 21 fois (rat femelle) l'exposition thérapeutique à la dose de 560 mg/j et chez le chien à une exposition correspondant à 3 fois l'exposition thérapeutique.

Chez le rat, une atrophie des cellules acineuses pancréatiques a été observée après 13 semaines à une exposition correspondant à 3 fois (rat mâle) et 20 fois (rat femelle) l'exposition thérapeutique à la dose de 560 mg/j. Une raréfaction légère de l'os trabéculaire et cortical a été observée chez les rats ayant été exposés durant 13 semaines à 21 fois l'exposition correspondant à la dose thérapeutique chez l'Homme. Toutes les manifestations notoires chez le rat et le chien ont été totalement ou partiellement réversibles après des périodes de récupération de 6 à 13 semaines.

Des effets non réversibles sur l'œil (opacité et dystrophie cornéenne) ont été observés chez le chien dans les études de 4 et 13 semaines à une exposition correspondant à 14 et 12 fois l'exposition thérapeutique respectivement.

Les études de toxicité juvénile n'ont pas été conduites.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec ibrutinib.

Ibrutinib n'était pas mutagène dans le test de mutagénicité bactérienne (test de Ames), n'était pas clastogène dans le test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères, et n'était pas non plus clastogène dans le test du micronoyau mené in vivo sur la moelle osseuse de souris à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

Toxicité sur la reproduction

Les effets d'ibrutinib sur le développement embryo-fœtal ont été étudiés chez des rates gravides ayant reçu des doses orales de 10, 40 et 80 mg/kg/jour. Ibrutinib à la dose de 80 mg/kg/jour (approximativement 14 fois l'AUC d'ibrutinib et 9,5 fois l'AUC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant une dose quotidienne de 560 mg) a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et des malformations viscérales (cœur et gros vaisseaux). Ibrutinib à une dose \geq 40 mg/kg/jour (approximativement \geq à 5,6 fois l'AUC d'ibrutinib et 4,0 fois l'AUC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant une dose quotidienne de 560 mg) a été associé à une réduction du poids fœtal (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été conduite chez l'animal avec ibrutinib (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laurilsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression noire

Laque pharmaceutique
Oxyde de fer noir (E172)
Alcool n-butyl
Propylène glycol
Alcool isopropylique
Solution aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant 90 ou 120 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS

TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 589 347-4 ou 34009 589 347 4 2 : 90 gélules en flacon en PEHD avec un bouchon en polypropylène.
- 589 348-0 ou 34009 589 348 0 3 : 120 gélules en flacon en PEHD avec un bouchon en polypropylène.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

IBRUTINIB 140 mg gélules

Ibrutinib

Encadré

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que IBRUTINIB et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre IBRUTINIB ?
3. Comment prendre IBRUTINIB ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IBRUTINIB ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE IBRUTINIB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Sans objet.

Indications thérapeutiques

Votre médicament contient de l'ibrutinib. Il est utilisé pour traiter certains cancers du sang de l'adulte dont la maladie s'aggrave après traitement (progression) :

- Lymphome à cellules du manteau (LCM).
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC), y compris le lymphome lymphocytaire (LL).

Comment agit IBRUTINIB ?

Il agit en bloquant une protéine du corps qui aide les cellules cancéreuses à vivre et croître. Cette protéine est appelée « tyrosine kinase de Bruton ». En la bloquant, ibrutinib peut aider à tuer et à réduire le nombre de cellules cancéreuses.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IBRUTINIB ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais IBRUTINIB :

- si vous êtes allergique à IBRUTINIB ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre IBRUTINIB :

- si vous avez déjà eu une ecchymose ou un saignement inhabituel, ou prenez des médicaments ou des compléments alimentaires qui augmentent le risque de saignement tels que :
 - l'aspirine et les anti-inflammatoires appelés « non stéroïdiens » ou les AINS tels que l'ibuprofène ou le naproxène,
 - les anticoagulants tels que la warfarine, l'héparine ou d'autres médicaments pour fluidifier le sang,
 - les compléments pouvant augmenter votre risque de saignement tels que l'huile de poisson, la vitamine E ou les graines de lin.
- si vous avez subi une ablation partielle ou totale de l'estomac ou des intestins,
- si vous avez eu récemment une intervention chirurgicale, médicale ou dentaire, en particulier si elle peut affecter la manière dont votre estomac et vos intestins absorbent les aliments et les médicaments,
- si vous avez une intervention chirurgicale, médicale ou dentaire planifiée : votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre IBRUTINIB pendant une courte période.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Examens

Des examens biologiques sanguins peuvent montrer que votre sang contient plus de globules blancs (appelés « lymphocytes ») pendant les toutes premières semaines de traitement. Ceci est attendu et peut durer pendant quelques mois. Votre médecin surveillera votre bilan sanguin avant et pendant le traitement, et dans de rares cas pourra vous prescrire un autre traitement.

Enfants et adolescents

IBRUTINIB ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car il n'a pas été étudié dans cette population.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et IBRUTINIB

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, les plantes médicinales et les compléments car IBRUTINIB peut avoir un effet sur la façon dont agissent certains autres médicaments. Inversement, certains autres médicaments peuvent avoir un effet sur la façon dont agit IBRUTINIB.

Veillez également informer votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments, ces derniers pouvant modifier la quantité d'ibrutinib dans votre sang :

- antibiotiques : clarithromycine ou tétracycline,
- médicaments pour les infections fongiques: kétoconazole ou itraconazole,
- médicaments pour l'infection au VIH (ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir ou saquinavir),
- médicament pour la dépression (néfazodone),
- rifampicine, un antibiotique,
- phénytoïne, utilisé pour les convulsions,
- carbamazépine, utilisé pour les convulsions et d'autres troubles,
- millepertuis, une plante médicinale utilisée pour la dépression et d'autres troubles.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre IBRUTINIB.

Interactions avec les aliments et les boissons

IBRUTINIB avec des aliments

Vous ne devez pas prendre IBRUTINIB avec du pamplemousse ou des oranges amères (oranges de Séville), c'est-à-dire ne pas en manger, ni en boire le jus, ni prendre de complément qui pourrait en contenir. Ceci car ces aliments peuvent augmenter la quantité d'IBRUTINIB dans votre sang.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse, allaitement et fertilité

Femmes

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne tombez pas enceinte lorsque vous prenez ce médicament. Utilisez une contraception efficace pendant votre traitement par IBRUTINIB et durant au moins 1 mois après l'arrêt de celui-ci.

N'allaitiez pas lorsque vous prenez ce médicament car il pourrait nuire à votre bébé.

Hommes

Si vous prévoyez de concevoir un enfant, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Utilisez des préservatifs et ne donnez pas votre sperme pendant votre traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de votre traitement.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament affecte votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE IBRUTINIB ?

Instructions pour un bon usage

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Combien en prendre ?

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

La dose d'IBRUTINIB recommandée est de quatre gélules (560 mg) une fois par jour.

Leucémie lymphoïde chronique, incluant lymphome lymphocytaire (LLC/SLL)

La dose d'IBRUTINIB recommandée est de trois gélules (420 mg) une fois par jour.

Prendre ce médicament

- Prenez ce médicament par la bouche, avec un grand verre d'eau.
- Prenez IBRUTINIB si possible à la même heure chaque jour.
- Environ une demi-heure avant ou 2 heures après un repas.
- Avalez les gélules entières. Ne les ouvrez pas, ne les cassez pas, ou ne lez mâchez pas.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus d'IBRUTINIB que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris trop d'IBRUTINIB, contactez immédiatement votre médecin ou allez à l'hôpital immédiatement.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre IBRUTINIB :

- Si vous oubliez de prendre votre traitement à l'heure habituelle, vous pouvez le prendre dès que possible le jour même, et le reprendre à l'heure habituelle dès le lendemain.
- Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.
- En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre IBRUTINIB :

N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous l'ait dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Arrêtez de prendre ibrutinib et prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Eruption cutanée étendue accompagnée de démangeaisons et gonflement de la peau, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge : vous pouvez avoir une réaction allergique au médicament.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

- fièvre, frissons, courbatures, fatigue, avoir froid ou des symptômes grippaux, être essoufflé : ceux-ci peuvent être les signes d'une infection (virale, bactérienne, ou fongique).

Fréquent, pouvant affecter plus de 1 personne sur 100 :

- sang dans vos selles ou urines, règles abondantes, saignement d'une blessure que vous n'arrivez pas à arrêter, confusion, maux de tête avec des troubles de la parole ou sensation d'évanouissement : ceux-ci peuvent être les signes d'un saignement interne grave de votre estomac, intestin, ou cerveau,
- insuffisance rénale,
- accélération du rythme cardiaque, trouble du battement du cœur, pouls faible ou irrégulier.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Autres effets indésirables

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si ces effets indésirables vous gênent ou perdurent :

Très fréquent, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

- toux,
- saignements de nez,
- mal de gorge,
- plaies dans la bouche,
- essoufflement,
- maux de tête ou sensation de vertige,
- fatigue, faiblesse ou manque d'énergie,
- constipation,
- perte d'appétit,
- indigestion ou douleur à l'estomac ou aux intestins,

- nausées ou vomissements,
- déshydratation (ne pas avoir suffisamment d'eau dans le corps),
- diarrhées, si cet effet perdure, votre médecin peut vous prescrire un traitement,
- éruption cutanée,
- bras ou jambes douloureux,
- douleur dans le dos ou dans les articulations,
- crampes ou douleurs musculaires,
- mains, chevilles ou pieds gonflés,
- bleus ou tendance augmentée aux bleus,
- petits points rouges ou violets liés à un saignement sous la peau,
- pression artérielle haute,
- taux élevé d'«acide urique » dans le sang, mis en évidence par les examens sanguins, pouvant entraîner de la goutte,
- faible nombre de cellules aidant la formation de caillots sanguins (plaquettes), très faible nombre de globules blancs, faible nombre de globules rouges (anémie), mis en évidence par les examens sanguins.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si ces effets indésirables vous gênent ou perdurent. Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets indésirables, d'autres effets peuvent survenir.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation¹ :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament,
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

5. COMMENT CONSERVER IBRUTINIB ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, l'emballage, le flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient IBRUTINIB ?

La substance active est : ibrutinib. Chaque gélule contient 140 mg d'ibrutinib.

¹ Ces documents sont également disponibles sur le site internet de l'ANSM

Les autres composants sont :

- contenu de la gélule : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurilsulfate de sodium.
- enveloppe de la gélule : gélatine et dioxyde de titane.
- encre d'impression : laque pharmaceutique, oxyde de fer noir (E172), alcool n-butyl, propylène glycol, alcool isopropylique, solution aqueuse concentrée d'hydroxyde d'ammonium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que IBRUTINIB et contenu de l'emballage extérieur ?

Les gélules d'IBRUTINIB sont des gélules blanches avec l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire sur une face.

Les gélules sont conditionnées dans un flacon en plastique muni d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène. Chaque flacon contient 90 ou 120 gélules. Chaque boîte contient un flacon.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

Exploitant

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

Fabricant

JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT

DIVISION OF JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE
BELGIQUE

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.