

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMBRUVICA 140 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibrutinib 140 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche, opaque, d'une longueur de 22 mm, portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1) pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie

La posologie recommandée pour le traitement de la LLC en association, est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour (pour des précisions sur le traitement en association, voir rubrique 5.1).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Lors de l'administration d'IMBRUVICA en association avec un traitement anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA avant le traitement anti-CD20 lorsqu'ils sont administrés le même jour.

Adaptation posologique

Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4.

La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une gélule) ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3 , d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), le traitement par IMBRUVICA peut être réinstauré à la dose initiale. Si la toxicité revient, la dose quotidienne doit être réduite d'une gélule (140 mg). Une seconde réduction de dose de 140 mg peut être envisagée si nécessaire. Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter le médicament.

Les modifications de dose recommandées sont décrites ci-dessous :

Survenue d'une toxicité	Modification de la dose après résolution pour le LCM	Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW
Première	Reprendre à 560 mg par jour	Reprendre à 420 mg par jour
Deuxième	Reprendre à 420 mg par jour	Reprendre à 280 mg par jour
Troisième	Reprendre à 280 mg par jour	Reprendre à 140 mg par jour
Quatrième	Arrêter IMBRUVICA	Arrêter IMBRUVICA

Dose oubliée

Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Population particulière

Population âgée

Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge ≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib (voir rubrique 5.2). Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh).

Maladie cardiaque sévère

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

IMBRUVICA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. IMBRUVICA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères) (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evènements hémorragiques

Des cas de saignements, avec et sans thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Ceux-ci incluent des saignements mineurs tels que contusions, épistaxis et pétéchies; et des saignements majeurs, certains d'issue fatale, incluant saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne et hématurie.

La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA.

L'utilisation concomitante d'anticoagulant ou de tout médicament inhibant la fonction plaquettaire (agent antiplaquettaire) avec IMBRUVICA augmente le risque de saignement majeur. Un risque plus élevé de saignement majeur a été observé avec l'utilisation d'anticoagulant qu'avec celle d'agent antiplaquettaire. Évaluer les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire lorsqu'il est co-administré avec IMBRUVICA. Surveiller les signes et symptômes de saignement.

Les compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités.

IMBRUVICA doit être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

Le mécanisme des saignements n'est pas entièrement connu. Les patients avec un syndrome hémorragique congénital n'ont pas été étudiés.

Leucostase

Des cas de leucostase ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 400\ 000/\text{mm}^3$) peut conférer un risque accru. Envisager d'interrompre temporairement IMBRUVICA. Les patients doivent être surveillés étroitement. Administrer des soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction le cas échéant.

Rupture splénique

Des cas de rupture splénique ont été rapportés après l'arrêt du traitement par IMBRUVICA. Le statut de la maladie et la taille de la rate devront être soigneusement surveillés (par exemple : examen clinique, échographie) lorsque le traitement par IMBRUVICA est interrompu ou arrêté. Les patients qui développent une douleur abdominale supérieure gauche ou une douleur à la pointe de l'épaule doivent être évalués et un diagnostic de rupture splénique doit être envisagé.

Infections

Des infections (incluant septicémie, septicémie neutropénique, infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez des patients traités par IMBRUVICA. Certaines de ces infections ont été associées à une hospitalisation et à un décès. La plupart des patients ayant eu une infection d'issue fatale avait aussi une neutropénie. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant. Envisager une prophylaxie conformément aux traitements standards chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes.

Des cas d'infections fongiques invasives, notamment des cas d'aspergillose, de cryptococcose et d'infection à *Pneumocystis jirovecii*, ont été observés après utilisation de l'ibrutinib. Des cas d'infections fongiques invasives d'issue fatale ont été reportés.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par ibrutinib ayant reçu ou recevant concomitamment un traitement immunosuppresseur.

Un diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ces signes ou symptômes. En cas de suspicion d'une LEMP, une évaluation diagnostique doit être réalisée et le traitement suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. En cas de doute, la consultation d'un neurologue et des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, doivent être envisagés.

Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4 apparues au cours du traitement (neutropénie, thrombopénie et anémie) ont été rapportées chez des patients traités par IMBRUVICA. Surveiller mensuellement la numération sanguine complète.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Des cas de PID ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Surveiller les patients pour déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une PID. Si des symptômes apparaissent, interrompre IMBRUVICA et traiter la PID de façon appropriée. Si les symptômes persistent, évaluer les risques et bénéfices du traitement par IMBRUVICA et suivre les recommandations de modification de posologie.

Arythmie cardiaque et insuffisance cardiaque

Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire et des cas de tachyarythmie ventriculaire et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Des cas de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire ont été rapportés en particulier chez des patients avec des facteurs de risque cardiaques, hypertension, des infections aiguës et des antécédents de fibrillation auriculaire. Surveiller périodiquement tous les patients pour tout signe clinique de manifestations cardiaques, incluant l'arythmie cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Les patients qui développent des symptômes d'arythmie ou, chez lesquels survient une dyspnée, des sensations vertigineuses ou un évanouissement doivent être examinés cliniquement et, si c'est indiqué, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé.

Chez les patients développant des signes et/ou symptômes de tachyarythmie ventriculaire, IMBRUVICA doit être temporairement arrêté et une évaluation clinique approfondie du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant la reprise éventuelle du traitement.

Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire préexistante et nécessitant un traitement anticoagulant, une alternative thérapeutique à IMBRUVICA doit être envisagée. Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire pendant le traitement par IMBRUVICA, une évaluation approfondie du risque de maladie thromboembolique doit être réalisée. Chez les patients à haut risque et pour lesquels les alternatives à IMBRUVICA ne sont pas adaptées, un contrôle étroit du traitement anticoagulant doit être considéré.

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par IMBRUVICA. Dans certains cas, une résolution ou une amélioration de l'insuffisance cardiaque a été observée après l'arrêt ou une réduction de dose d'IMBRUVICA.

Accidents vasculaires cérébraux

Des cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'accident ischémique ayant causé des décès ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA, avec ou sans fibrillation auriculaire et/ou hypertension concomitantes. Parmi les cas avec un temps de latence rapporté, le délai entre le début du traitement par IMBRUVICA et la survenue des maladies vasculaires nerveuses centrales ischémiques était dans la plupart des cas de plusieurs mois (plus d'1 mois dans 78 % des cas, plus de 6 mois dans 44 % des cas), mettant en lumière la nécessité d'une surveillance régulière des patients (voir rubrique 4.4 «Arythmie cardiaque et hypertension», et rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté au cours du traitement par IMBRUVICA. Les patients présentant un risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux dont la masse tumorale est élevée avant le début du traitement. Surveiller étroitement les patients et prendre les mesures de précaution appropriées.

Cancer cutané non mélanomateux

Des cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA en comparaison aux patients traités par le comparateur dans les études de phase 3 poolées, comparatives, randomisées. Surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'un cancer cutané non mélanomateux.

Réactivation virale

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B, incluant des événements d'issues fatales, ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Le statut du virus de l'hépatite B (VHB) doit être établi avant l'initiation d'un traitement par IMBRUVICA. Pour les patients chez qui le dépistage d'une

infection par le VHB est positif, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un médecin spécialisé en hépatologie devra être consulté avant l'initiation du traitement et le patient devra être surveillé et pris en charge selon les standards médicaux locaux afin de prévenir la réactivation de l'hépatite B.

Hypertension

Une hypertension s'est développée chez des patients traités par IMBRUVICA (voir rubrique 4.8). Surveiller régulièrement la tension artérielle chez les patients traités par IMBRUVICA et instaurer ou adapter un traitement antihypertenseur pendant toute la durée du traitement par IMBRUVICA s'il y a lieu.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH (dont certains d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes cliniques et symptômes d'inflammation systémique extrême. La LHH est caractérisée par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une hypertriglycémie, un taux élevé de ferritine sérique et des cytopénies. Les patients doivent être informés des symptômes de la LHH. Les patients qui développent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique doivent être évalués immédiatement, et un diagnostic de LHH doit être envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec IMBRUVICA peut conduire à une augmentation de l'exposition à ibrutinib et, par conséquent, à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à IMBRUVICA et, par conséquent, à un risque de manque d'efficacité. De ce fait, l'utilisation concomitante d'IMBRUVICA avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée à chaque fois que possible et la co-administration doit seulement être considérée lorsque les bénéfices potentiels sont nettement supérieurs aux risques potentiels. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA si un inhibiteur du CYP3A4 doit être utilisé (voir rubriques 4.2 et 4.5). Si un inducteur du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement les patients pour tout signe de manque d'efficacité d'IMBRUVICA.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace lors du traitement par IMBRUVICA (voir rubrique 4.6).

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

Ibrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA et de médicaments inhibants fortement ou modérément le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ibrutinib et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur très puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a augmenté l'exposition (C_{max} et l'ASC) à ibrutinib de 29 et 24 fois, respectivement. Des simulations à jeun suggèrent qu'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4, la clarithromycine, pourrait augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur de 14. Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration du voriconazole, autre inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 6,7 fois et l'ASC de 5,7 fois. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télicycline, itraconazole, néfazodone, cobécistat, voriconazole et posaconazole) doivent être évités. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IMBRUVICA à 140 mg (une gélule) pour la durée de l'utilisation de l'inhibiteur ou interrompre IMBRUVICA temporairement (pour 7 jours ou moins). Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration d'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 3,4 fois et l'ASC de 3,0 fois. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 (par exemple : fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atanazavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronédarone) est indiqué, réduire la dose d'IMBRUVICA à 280 mg (deux gélules) pendant la durée d'utilisation de l'inhibiteur. Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

Des simulations à jeun suggèrent que les inhibiteurs faibles du CYP3A4, azithromycine et fluvoxamine, pourraient augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur < 2. Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'association à des inhibiteurs faibles. Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

L'administration concomitante de jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A4, chez huit sujets sains, a augmenté l'exposition (C_{max} et ASC) d'ibrutinib d'environ 4 et 2 fois, respectivement. Le jus de pamplemousse et les oranges de Séville (oranges amères) doivent être évités pendant le traitement par IMBRUVICA car ceux-ci contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

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

L'administration concomitante de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a diminué l'exposition (C_{max} et l'ASC) d'ibrutinib de 92 % et 90 %, respectivement. Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne). Les préparations contenant du millepertuis sont contre-indiquées pendant le traitement par IMBRUVICA car son efficacité peut être réduite. Envisager l'utilisation d'alternatives ayant moins d'induction du CYP3A4. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inducteur puissant ou modéré du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement le patient pour tout signe de manque d'efficacité (voir rubriques 4.3 et 4.4). Des inducteurs faibles peuvent être utilisés en association à IMBRUVICA, cependant, les patients devront être surveillés pour tout manque potentiel d'efficacité.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. Une C_{max} plus basse a été observée chez des sujets sains à jeun lors de l'administration d'une seule dose de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de preuve qu'une C_{max} inférieure ait un impact clinique, et les médicaments qui augmentent le pH de l'estomac (par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons) ont été utilisés sans restriction dans les études cliniques pivotales.

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par ibrutinib

Ibrutinib est un inhibiteur in vitro de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée clinique n'étant disponible sur cette interaction, il ne peut pas être exclu qu'ibrutinib puisse inhiber la P-gp intestinale et la BCRP à la dose thérapeutique. Afin de minimiser le potentiel d'interaction dans le tractus gastro-intestinal, les substrats de la P-gp ou de la BCRP, oraux, ayant une marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine ou le méthotrexate, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après le traitement par IMBRUVICA. Ibrutinib peut également inhiber la BCRP dans le foie et augmenter l'exposition des médicaments qui subissent un efflux hépatique médié par la BCRP, tels que la rosuvastatine.

Dans une étude d'interaction chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellule B, une seule dose d'ibrutinib à 560 mg n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4. Dans la même étude, 2 semaines de traitement avec ibrutinib à 560 mg par jour n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et levonorgestrel), le midazolam substrat du CYP3A4, ni le bupropion substrat du CYP2B6.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Sur la base des données chez l'animal, IMBRUVICA peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes. Les femmes doivent éviter une grossesse durant le traitement par IMBRUVICA et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par IMBRUVICA et jusqu'à trois mois après la fin du traitement.

Grossesse

IMBRUVICA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'IMBRUVICA chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IMBRUVICA.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ou les capacités de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles jusqu'à la dose maximale testée, 100 mg/kg/jour (Dose Equivalente chez l'Homme [DEH] 16 mg/kg/jour) (voir rubrique 5.3). Aucune donnée chez l'être humain n'est disponible concernant les effets d'ibrutinib sur la fertilité.

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

IMBRUVICA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Fatigue, sensation de vertige et asthénie ont été rapportés chez certains patients prenant IMBRUVICA et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1552 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et sept études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment ($\geq 20\%$) ont été diarrhée, neutropénie, douleur musculo-squelettique, rash, hémorragie (par exemple ecchymose), thrombopénie, nausées, pyrexie, arthralgie, et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été neutropénie, lymphocytose, thrombopénie, pneumonie et hypertension.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib pour des hémopathies malignes à cellules B et les effets indésirables survenus après commercialisation sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirables	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie ^{*,#}	14	8
		Infection des voies respiratoires supérieures	20	1
		Infection cutanée [*]	15	3
	Fréquent	Sepsis ^{*,#}	4	3
		Infection des voies urinaires	9	2
		Sinusite [*]	10	1
	Peu fréquent	Cryptococcoses [*]	< 1	0
		Infections à <i>Pneumocystis</i> ^{*,#}	1	<1
		Infections à <i>Aspergillus</i> [*]	<1	< 1
		Réactivation de l'hépatite B ^{@#}	<1	<1
Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes)	Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux [*]	6	1
		Carcinome basocellulaire	4	< 1
		Cancer épidermoïde	2	< 1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie [*]	38	29
		Thrombopénie [*]	32	9
		Lymphocytose [*]	19	14
	Fréquent	Neutropénie fébrile	4	4
		Leucocytose	5	4
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse ^{*,#,@}	2	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperuricémie	10	1
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale ^a	1	1
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation vertigineuse	12	<1
		Céphalée	19	1
	Fréquent	Neuropathie périphérique ^{*,a}	8	< 1
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral ^{a,#}	<1	<1
		Accident ischémique transitoire ^a	1	<1
	Rare	Accident ischémique ^{a,#}	<1	<1
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	7	0

Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque ^{a,*}	2	1
		Fibrillation auriculaire	7	4
		Tachyarythmie ventriculaire ^{*,a,#}	<1	<1
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie ^{*,#}	32	1
		Ecchymose [*]	25	1
		Hypertension [*]	18	8
	Fréquent	Epistaxis	8	< 1
		Pétéchie	6	0
	Peu fréquent	Hématome sous-dural [#]	1	<1
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	42	3
		Vomissement	14	1
		Stomatite [*]	14	1
		Nausée	28	1
		Constipation	16	< 1
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Insuffisance hépatique ^{*,a,#}	< 1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash [*]	35	3
	Fréquent	Urticaire ^a	1	< 1
		Erythème ^a	2	0
		Onychoclasie ^a	3	0
	Peu fréquent	Angioedème ^a	< 1	< 1
		Panniculite ^{*,a}	< 1	< 1
		Dermatoses neutrophiliques ^{*,a}	< 1	< 1
	Indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson ^a	Indéterminée	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	20	2
		Contractures musculaires	14	< 1
		Douleur musculo-squelettique [*]	37	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	22	1
		Œdème périphérique	18	1
Investigations	Très fréquent	Élévation de la créatinine sanguine	11	<1

† Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche.

* Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

Inclut les événements avec une issue fatale.

@ Termes de plus bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection.

a Notifications spontanées d'effets indésirables rapportés après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables

Sur les 1552 patients traités par IMBRUVICA pour une hémopathie maligne à cellules B, 6 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient pneumonie, fibrillation auriculaire, thrombopénie, hémorragie, neutropénie, rash, et arthralgie. Des effets

indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 8 % des patients.

Sujets âgés

Sur les 1552 patients traités par IMBRUVICA, 52 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les pneumonies de grade 3 ou plus (12% des patients âgés de ≥ 65 ans versus 5% des patients de < 65 ans) et les thrombopénies (12 % des patients âgés de ≥ 65 ans versus 6 % des patients de < 65 ans) sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA.

Sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme sur 5 ans issues de 1 178 patients (naïfs de traitement LLC/LL n=162, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, et en rechute/réfractaire LCM n=370) traités par IMBRUVICA ont été analysées. La durée médiane de traitement pour la LLC/LL était de 51 mois

(0,2-98 mois) avec 70% et 52% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour le LCM était de 11 mois (0-87 mois) avec 31% et 17% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. Le profil de sécurité global connu des patients exposés à IMBRUVICA est resté cohérent, à part une prévalence accrue de l'hypertension, sans aucun nouveau problème de sécurité identifié. La prévalence de l'hypertension de grade 3 ou plus était de 4% (année 0-1), 6% (année 1-2), 8% (année 2-3), 9% (année 3-4), et 9% (année 4-5). L'incidence pour la période de 5 ans était de 11%.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les données disponibles sur les effets d'un surdosage par IMBRUVICA 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 (1 400 mg/jour). Dans le cadre d'une autre étude, un sujet sain ayant reçu une dose de 1680 mg a présenté une augmentation réversible de grade 4 des enzymes hépatiques [aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)]. Il n'existe aucun antidote spécifique pour IMBRUVICA. 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

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01XE27.

Mécanisme d'action

Ibrutinib est une petite molécule, puissante, inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Ibrutinib forme une liaison covalente 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 la BTK. La BTK, membre de la famille des Tec kinases, est une molécule importante 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. 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.

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement, une augmentation réversible du nombre de lymphocyte (c.-à-d., augmentation ≥ 50 % par rapport à l'état initial et une numération $> 5\,000/\text{mm}^3$), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez environ trois quart des patients ayant

une LLC traités par IMBRUVICA. Cet effet a également été observé chez environ un tiers des patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire traités par IMBRUVICA. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique 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 le premier mois de traitement par IMBRUVICA et se résout habituellement dans un délai médian de 8,0 semaines chez les patients atteints d'un LCM et de 14 semaines chez les patients atteints d'une LLC. Une augmentation importante du nombre de lymphocytes circulants (par exemple, > 400 000/mm³) a été observée chez certains patients.

La lymphocytose n'a pas été observée chez les patients atteints de MW traités par IMBRUVICA.

Agrégation plaquettaire in vitro

Au cours d'une étude in vitro, l'ibrutinib a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. L'ibrutinib n'a pas montré d'inhibition significative de l'agrégation plaquettaire en utilisant d'autres agonistes de l'agrégation plaquettaire.

Effet sur l'intervalle QT/QTc et électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'ibrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 20 sujets sains, de sexe masculin et féminin, dans une étude de l'allongement de l'intervalle QT en double aveugle, randomisée versus placebo et contrôles positifs. A une dose supratherapeutique de 1 680 mg, l'ibrutinib n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QTc de façon cliniquement significative. La limite supérieure maximum de l'intervalle de confiance bilatéral à 90% des différences moyennes, ajustées sur l'état initial, entre l'ibrutinib et le placebo était inférieure à 10 ms. Dans cette même étude, un rétrécissement de l'intervalle QTc concentration-dépendant a été observé (-5,3 ms [IC 90% : -9,4 ; -1,1] à une Cmax de 719 ng/mL à la dose supratherapeutique de 1 680 mg).

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients atteints d'une LLC ou LL non préalablement traités ont fait l'objet d'une évaluation supplémentaire, dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert (E1912) portant sur IMBRUVICA en association avec le rituximab (IR) en comparaison à la chimio-immunothérapie standard fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR). L'étude incluait des patients non préalablement traités, atteints de LLC ou de LL, âgés de 70 ans ou moins. Les patients ayant une délétion 17p ont été exclus de l'étude. Les patients (n = 529) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit IR soit FCR. IMBRUVICA a été administré à une dose de 420 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La fludarabine a été administrée à la dose de 25 mg/m², et le cyclophosphamide a été administré à la dose de 250 mg/m², tous les deux aux Jours 1, 2 et 3 des Cycles 1 à 6. Le rituximab a été initié au Cycle 2 pour le bras IR et au Cycle 1 pour le bras FCR et a été administré à la dose de 50 mg/m² au Jour 1 du premier cycle, à la dose de 325 mg/m² au Jour 2 du premier cycle, et à la dose de 500 mg/m² au Jour 1 des 5 cycles suivants, pour un total de 6 cycles. Chaque cycle avait une durée de 28 jours.

L'âge médian était de 58 ans (intervalle allant de 28 à 70 ans), 67 % étaient des hommes, et 90 % étaient Caucasiens. Tous les patients avaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (98 %) ou de 2 (2 %). A l'inclusion, 43 % des patients présentaient un stade III ou IV de Rai et 59 % des patients présentaient une LLC/LL à hauts facteurs de risque (mutation TP53 [6 %], del11q [22 %] ou statut non muté des IGHV [53 %]).

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 37 mois, les résultats d'efficacité de l'étude E1912 sont présentés dans le tableau 7. Les courbes Kaplan-Meier de PFS, évaluée selon les critères IWCLL, et de l'OS sont représentées dans les figures 6 et 7, respectivement.

Critère d'évaluation	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, et Rituximab (FCR) N=175
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	41 (12)	44 (25)
Progression de la maladie	39	38
Événements de décès	2	6

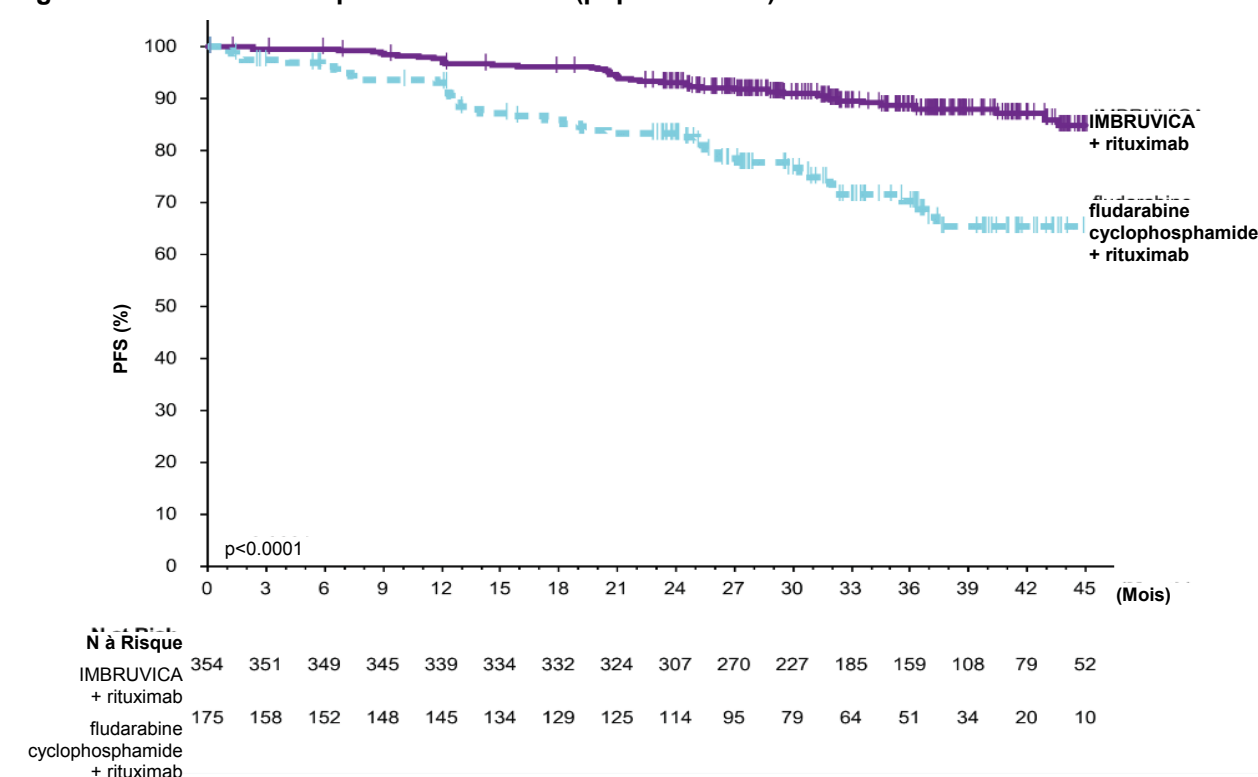
Médiane (IC à 95 %), mois	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (IC à 95 %)	0,34 (0,22, 0,52)	
Valeur de p ^a	<0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC à 95 %)	0,17 (0,05, 0,54)	
Valeur de p ^a	0,0007	
Taux de réponse globale ^b (%)	96,9	85,7

a La valeur de p provient du test log-rank non stratifié.

b Évalué par l'investigateur.

HR = hazard ratio; NE = non évaluable

Figure 1: Courbe Kaplan-Meier de PFS (population ITT) de l'étude E1912



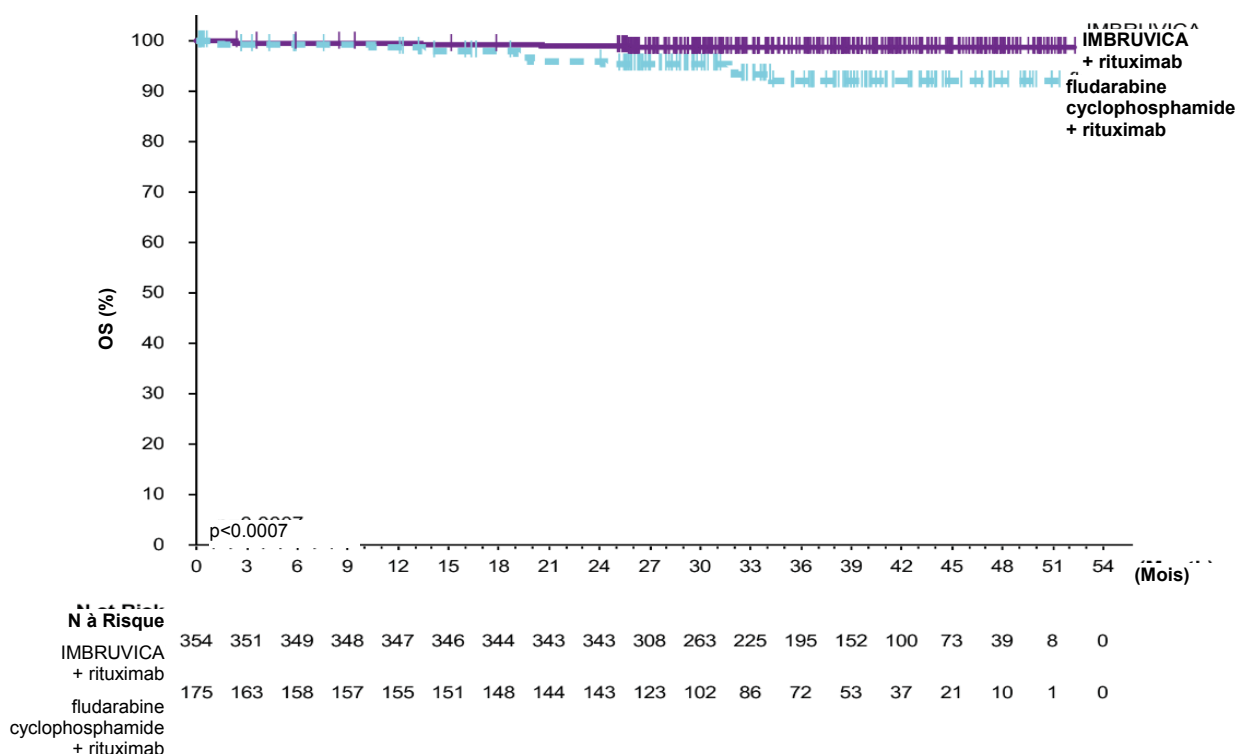
L'effet thérapeutique de l'ibrutinib était similaire au sein de la population de patients atteints de LLC/LL à haut risque (mutation TP53, del11q, ou statut non muté des IGHV), avec un HR de PFS de 0,23 [IC à 95 % (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, comme le montre le Tableau 8. Les estimations des taux de PFS à 3 ans de la population LLC/LL à haut risque étaient de 90,4 % [IC à 95 % (85,4, 93,7)] et de 60,3 % [IC à 95 % (46,2, 71,8)] dans les bras IR et FCR, respectivement.

Tableau 2: Analyse des sous-groupes pour la PFS (étude E1912)

	N	Hazard Ratio	IC à 95 %
Tous les sujets	529	0,340	0,222, 0,522
Haut risque (TP53/del11q/IGHV non muté)			
Oui	313	0,231	0,132, 0,404
Non	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Oui	117	0,199	0,088, 0,453
Non	410	0,433	0,260, 0,722
Profil non muté des IGHV			
Oui	281	0,233	0,129, 0,421
Non	112	0,741	0,276, 1,993
Masse tumorale			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stade de Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio basé sur des analyses non stratifiées

Figure 2: Courbe Kaplan-Meier de OS (population ITT) de l'étude E1912



5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un T_{max} médian de 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue à jeun ($n = 8$) était de 2,9 % (IC à 90 % = 2,1 – 3,9) et a doublé en cas d'association à un repas. La pharmacocinétique d'ibrutinib ne diffère pas de manière significative chez les patients avec différentes hémopathies malignes à cellules B. L'exposition à ibrutinib augmente à des doses allant jusqu'à 840 mg. L'ASC observée à l'état d'équilibre chez les patients ayant reçu une dose de 560 mg est de 953 ± 705 ng.h/mL (moyenne $\pm$ écart-type). 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, 30 minutes après (avec de la nourriture) ou 2 heures après un petit-déjeuner riche en graisses.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. Chez des sujets sains à jeun lors de l'administration d'une seule dose de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, en comparaison à l'ibrutinib seul, les ratios moyens géométriques (IC à 90%) étaient 83% (68-102%), 92% (78-110%), et 38% (26-53%) pour l'ASC₀₋₂₄, l'ASC_{dernier point quantifiable} et la C_{max} , respectivement.

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 ($V_{d,ss}/F$) était d'environ 10 000 L.

Biotransformation

Ibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 pour produire un métabolite dihydrodiol ayant une action inhibitrice sur la BTK environ 15 fois plus faible que celle d'ibrutinib. L'implication du CYP2D6 dans le métabolisme d'ibrutinib apparaît être minime.

Par conséquent, aucune précaution n'est nécessaire en fonction du génotype CYP2D6 des patients.

Élimination

La clairance apparente (Cl/F) est d'environ 1 000 L/h. La demi-vie d'ibrutinib est de 4 à 13 heures. Après une administration orale unique d'ibrutinib radio-marqué au [¹⁴C] chez des sujets sains, environ 90 % de la radioactivité ont été excrétées dans les 168 heures, la majorité (80 %) étant excrétée dans les fèces et < 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.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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

Sexe

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

Origine ethnique

Les données pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique d'ibrutinib sont insuffisantes.

Poids

Les données de pharmacocinétique de population ont indiqué que le poids (intervalle : 41-146 kg ; moyenne [écart type]: 83 [19] kg) avait un effet négligeable sur la clairance d'ibrutinib.

Insuffisance rénale

Ibrutinib a une faible clairance rénale; l'excrétion urinaire des métabolites est < à 10 % de la dose. Aucune étude spécifique n'a été conduite à ce jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Un essai dans l'insuffisance hépatique a été conduit chez des sujets non atteints de cancer ayant reçu à jeun une dose unique de 140 mg de ce médicament. Les effets de l'insuffisance hépatique ont substantiellement variés entre les individus, mais en moyenne une augmentation de l'exposition à ibrutinib (ASC_{dernier point quantifiable}) de 2,7, 8,2 et 9,8 fois a été observée chez les sujets ayant, respectivement, une insuffisance hépatique légère (n = 6, classe A de l'échelle Child-Pugh), modérée (n = 10, classe B de l'échelle Child-Pugh) et sévère (n = 8, classe C de l'échelle Child-Pugh). La fraction libre d'ibrutinib a également augmenté avec le degré de l'insuffisance, avec une valeur de 3,0, 3,8 et 4,8 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement, comparé à 3,3 % dans le plasma des contrôles sains appariés de cette étude. L'augmentation correspondante de l'exposition (ASC_{non lié, dernier point quantifiable}) à l'ibrutinib non lié est estimée être de 4,1, 9,8 et 13 fois chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée, et sévère, respectivement (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec les substrats /les inhibiteurs de transporteur

Les études in vitro ont indiqué qu'ibrutinib n'est ni un substrat de la P-gp, ni un substrat d'autres transporteurs majeurs, excepté de l'OCT2. Le métabolite dihydrodiol et d'autres métabolites sont des substrats de la P-gp. Ibrutinib est un inhibiteur in vitro de la P-gp et de la BCRP (voir rubrique 4.5).

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 les rats et les chiens. Il a été montré qu'ibrutinib induisait des effets gastro-intestinaux (selles molles/diarrhée et/ou inflammation) et une déplétion lymphoïde chez les rats et les chiens à une dose sans effet nocif observé (No observed adverse effect level, NOAEL) de 30 mg/kg/jour dans les deux espèces. Sur la base de l'exposition moyenne (ASC) à la dose clinique de 560 mg/jour, le ratio des ASC étaient respectivement de 2,6 et 21 chez les rats mâles et femelles à la dose sans effet nocif observé, et respectivement de 0,4 et 1,8 chez les chiens mâles et femelles à la dose sans effet nocif observé. Les marges d'exposition à la dose minimale avec effet observé (Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/jour) chez les chiens sont de 3,6 fois (mâles) et 2,3 fois (femelles). Chez les rats, une atrophie modérée des cellules acineuses du pancréas (considéré comme un effet indésirable) a été observée à des doses ≥ 100 mg/kg chez les rats mâles (marge d'exposition ASC de 2,6 fois) et n'a pas été observée chez les femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 21,3 fois). Une légère raréfaction de l'os trabéculaire et cortical a été observée chez les rats femelles ayant reçu une dose ≥ 100 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 20,3 fois).

Tous les effets gastro-intestinaux, lymphoïdes et osseux se sont résolus après des périodes de récupération de 6 à 13 semaines. Les effets pancréatiques se sont partiellement résolus avec des périodes comparables.

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

Carcinogénicité/génotoxicité

Ibrutinib n'a pas été carcinogène dans le cadre d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2) à des doses orales maximales de 2 000 mg/kg/jour avec une marge d'exposition d'environ 23 (mâles) à 37 (femelles) fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour chez l'homme. Ibrutinib n'a pas de propriétés génotoxiques après avoir été testé sur des bactéries, des cellules de mammifères ou des souris.

Toxicité sur la reproduction

Chez les rates gravides, à la dose de 80 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et des malformations viscérales (cœur et gros vaisseaux) ainsi qu'à des altérations du squelette à avec une marge d'exposition de 14 fois l'ASC d'ibrutinib mesurée chez des patients recevant une dose journalière de 560 mg. A une posologie ≥ 40 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une diminution du poids fœtal (ratio de l'ASC $\geq 5,6$ comparé à la dose quotidienne de 560 mg chez les patients). Par conséquent, la dose fœtale sans effet nocif observé (NOAEL) était de 10 mg/kg/jour (approximativement 1,3 fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour) (voir rubrique 4.6).

Chez les lapines gravides, à la dose de 15 mg/kg/jour ou plus, ibrutinib a été associé à des malformations squelettiques (fusion de sternèbres) et, à la dose de 45 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires. Ibrutinib a provoqué des malformations chez les lapins à la dose de 15 mg/kg/jour (approximativement 2,0 fois l'exposition (ASC) chez les patients atteints d'un LCM ayant reçu ibrutinib à la dose journalière de 560 mg et 2,8 fois l'exposition chez les patients atteints d'une LLC ou MW ayant reçu ibrutinib à la dose quotidienne de 420 mg). Par conséquent, la dose fœtale sans effet nocif observé (NOAEL) était de 5 mg/kg/jour (approximativement 0,7 fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour) (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ou les capacités de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles jusqu'à la dose maximale testée, 100 mg/kg/jour (DEH 16 mg/kg/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Laurilsulfate de sodium (E487)

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol (E1520)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD munis d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène.

Chaque boîte contient un flacon de 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

34009 589 027 1 0 : 90 gélules en flacon en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène

34009 589 027 2 7 : 120 gélules en flacon en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

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.