

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT  
IMBRUVICA 140 mg, gélules  
boîte 90**

**RCP Tunisie approuvé sur la base du RCP de l'EMA du 15 Septembre 2023**  
(LCM/WM/nouvelles indications LLC pas encore approuvées)

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** IMBRUVICA 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, d'une longueur de 22 mm, portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas 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 LLC** La posologie recommandée pour le traitement de la LLC est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. **Adaptation posologique** Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib (voir rubriques 4.4 et 4.5). La CYP3A4 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 insuffisance cardiaque de grade 2, d'arythmies cardiaques de grade 3, 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), réinstaurer le traitement par IMBRUVICA en suivant les doses recommandées indiquées dans les tableaux ci-dessous. Les modifications de dose recommandées pour les événements non-cardiaques sont décrites ci-dessous :

Événements	Survenue d'une toxicité	Modification de la dose après résolution pour la LLC
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	Première	Reprendre à 420 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 280 mg par jour
	Troisième	Reprendre à 140 mg par jour
Neutropénie de grade 3 ou 4 avec infection ou fièvre	Quatrième	Arrêter IMBRUVICA
Toxicités hématologiques de grade 4		

\* Lors de la reprise du traitement, réinstaurer à la même dose ou à la dose inférieure en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Si la toxicité se reproduit, réduire la dose quotidienne de 140 mg. Les modifications de dose recommandées en cas de survenue d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies cardiaques sont décrites ci-dessous :

Événements	Survenue d'une toxicité	Modification de la dose après résolution pour la LLC
Insuffisance cardiaque de grade 2	Première	Reprendre à 280 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 140 mg par jour
Arythmies cardiaques de grade 3	Première	Reprendre à 420 mg par jour*
	Deuxième	Arrêter IMBRUVICA
Insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4		
	Première	Arrêter IMBRUVICA
Arythmies cardiaques de grade 4		

\* Évaluer le rapport bénéfice/risque avant de réinstaurer le traitement. **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** L'utilisation d'IMBRUVICA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans car son efficacité n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles chez les patients atteints d'un lymphome non Hodgkinien à cellules B matures sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. **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** **Événements 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/mm<sup>3</sup>) 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 doivent 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 tests anormaux de la fonction hépatique, 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'aspergillite, 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 rapportés. 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. **Événements hépatiques** Des cas d'hépatotoxicité, de réaction du virus de l'hépatite B et des cas d'hépatite E, pouvant être chroniques, sont survenus chez des patients traités par IMBRUVICA. Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des événements d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par IMBRUVICA. La fonction hépatique et le statut de l'hépatite virale doivent être évalués avant l'initiation d'un traitement par IMBRUVICA. Les patients doivent être suivis périodiquement pour surveiller les modifications des paramètres de la fonction hépatique durant le traitement. Comme cliniquement indiqué, la mesure de la charge virale et les tests sérologiques indiqués pour une hépatite infectieuse doivent être effectués conformément aux recommandations médicales locales. Pour les patients diagnostiqués avec des événements hépatiques, il doit être envisagé de consulter un médecin spécialisé en hépatologie pour la prise en charge. **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. A l'initiation du traitement puis de façon périodique, surveiller périodiquement 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, une contrôle étroit du traitement anticoagulant doit être conso. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptômes 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 avec l'utilisation d'ibrutinib, avec ou sans fibrillation auriculaire et/ou hypertension concomitantes. Le temps de latence entre le début du traitement à l'ibrutinib et le déclenchement des maladies vasculaires nerveuses centrales ischémiques était dans la plupart des cas 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. **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 symptomatiques d'inflammation systémique extrême. La LHH est caractérisée par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une lymphotriglycéridémie, 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 établi. **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). **Excipients à effet notoire** Chaque gélule contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et est essentiellement sans sodium. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'administration** 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 inhibant 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 [Cmax et l'ASC de 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 de vilvozonazole, autre inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté la Cmax de 6,7 fois et l'ASC de 5,7 fois. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, neflavinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télosazolone, itraconazole, néfazodone, cobicistat, 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 Cmax de 3,4 fois et l'ASC de 3,0 fois. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 (par exemple : fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosampnévir, imatinib, vérapamil, amidarone 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 [Cmax 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 [Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Note** : En Tunisie, IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables survenant le plus fréquemment (> 20 %) ont été diarrhée, neutropénie, douleur musculo-squelettique, hémorragie (par exemple ecchymose), rash, nausées, thrombopénie, arthralgie, et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (> 5 %) ont été neutropénie, lymphocytose, thrombopénie, hypertension et pneumonie. **Tableau des effets indésirables** Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1 981 patients traités par IMBRUVICA dans quatre études cliniques de phase 2 et huit études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités par 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, excepté pour les études avec IMBRUVICA en association avec le vénétoclax, dans lesquelles les patients ont reçu un traitement de durée fixe (études CLL3011 et PCYC-1142-CA). La durée médiane de traitement avec IMBRUVICA obtenue par les données poolées était de 14,7 mois. La durée médiane de traitement dans la LLC/LL était de 14,7 mois (jusqu'à 52 mois), de 11,7 mois dans les LCM (jusqu'à 28 mois), de 21,6 mois dans la MW (jusqu'à 37 mois). 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 (> 1/10), fréquent (> 1/100 < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000 < 1/100), rare (> 1/10 000 < 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. **Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B'**

Classe de système d'organe	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirables	Tous grades (%)	Grade ≥3 (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie <sup>a</sup>	12	7
		Infection des voies respiratoires supérieures	21	1
		Infection cutanée <sup>c</sup>	15	2
	Fréquent	Sepsis <sup>b</sup>	3	3
		Infection des voies urinaires	9	1
	Peu fréquent	Sinusoencéphalite <sup>d</sup>	<1	0
		Infections à <i>Pneumocystis</i> <sup>e</sup>	<1	<1
		Infections à <i>Aspergillus</i> <sup>f</sup>	<1	<1
		Réactivation de l'hépatite B <sup>g</sup>	<1	<1
Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes)	Fréquent	Mélanome cutané <sup>h</sup>	5	1
		Carcinome basocellulaire	3	<1
		Cancer épidermoïde	1	<1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie <sup>a</sup>	39	31
		Thrombopénie <sup>b</sup>	29	8
		Lymphocytose <sup>c</sup>	15	11
	Fréquent	Neutropénie fébrile	4	4
		Leucocytose	4	4
Rare	Syndrome de leucostase	<1	<1	
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse <sup>d</sup>	2	<1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypertension <sup>e</sup>	9	1
		Syndrome de lyse tumorale	1	1
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation vertigineuse	12	<1
		Céphalée	19	1
	Fréquent	Neuropathie périphérique <sup>f</sup>	7	<1
		Accident vasculaire cérébral <sup>g</sup>	<1	<1
		Accident ischémique transitoire	1	<1
Affections oculaires	Fréquent	Accident ischémique <sup>h</sup>	<1	<1
		Vision trouble <sup>i</sup>	6	0
Affections cardiaques	Fréquent	Hémorragie oculaire <sup>j</sup>	<1	0
		Insuffisance cardiaque <sup>k</sup>	2	1
Affections vasculaires	Très fréquent	Fibrillation auriculaire	8	4
		Tachyarythmie ventriculaire <sup>l</sup>	1	<1
	Fréquent	Arthralgie	<1	<1
		Hémorragie <sup>m</sup>	35	1
		Ecchymose <sup>n</sup>	27	<1
		Hypertension <sup>o</sup>	18	8
		Epistaxis	9	<1
		Pétéchie	7	0
		Hématome sous-dural <sup>p</sup>	1	<1
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	47	4
		Vomissement	15	1
		Stomatite <sup>q</sup>	17	1
		Nausée	31	1
		Constipation	16	<1
		Dyspepsie	11	<1
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Insuffisance hépatique <sup>r</sup>	<1	<1
		Rash <sup>s</sup>	34	3
	Fréquent	Urticaire	1	<1
		Erythème	3	<1
		Oncolyse	4	0
Peu fréquent	Angioedème	<1	<1	
	Paniculite <sup>t</sup>	<1	<1	
	Dermatomes neurophiliques <sup>u</sup>	<1	<1	
Rare	Syndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	24	2
		Contractures musculaires	15	<1
		Douleur musculo-squelettique	36	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	19	1
		Œdème périphérique	16	1
Investigations	Très fréquent	Élévation de la créatinine sanguine	10	<1

<sup>1</sup> Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche. <sup>a</sup> Inclut de multiples termes d'effet indésirable. <sup>b</sup> Associée à une perte de vision dans certains cas. <sup>c</sup> Inclut les événements avec une issue fatale. <sup>d</sup> Termes de phase bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection. **Description de certains effets indésirables : Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables** Sur les 1 981 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, neutropénie, rash, thrombopénie et hémorragie. Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 8 % des patients. **Sujets âgés** Sur les 1 981 patients traités par IMBRUVICA, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Les pneumonies de grade 3 ou plus (11 % des patients âgés de > 65 ans versus 4 % des patients de < 65 ans) et les thrombopénies (11 % des patients âgés de > 65 ans versus 5 % des patients de < 65 ans) sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA. **Sécurité à long terme** Les données de sécurité issues d'un traitement à long terme par IMBRUVICA sur 5 ans issues de 1 284 patients (naïfs de traitement LLC/LL n=167, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, en rechute/réfractaire LCM n=370, et MW n=106) 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. La durée, médiane de traitement pour la MW était de 47 mois [0,3-61 mois] avec 78% et 46% de 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], 7% [année 1-2], 9% [année 2-3], 9% [année 3-4], et 9% [année 4-5]; l'incidence globale pour la période de 5 ans était de 11% **Population pédiatrique** L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur les données d'une étude de phase 3 portant sur IMBRUVICA en association avec un schéma contenant rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou un schéma contenant rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RIVIC) en tant que traitement de fond ou sur le traitement de fond seul chez des patients pédiatriques et jeunes adultes (âgés de 3 à 19 ans) atteints d'un lymphome non Hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire (voir rubrique 5.1). Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé dans le cadre de cette étude. **Déclaration des effets indésir**

indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 91 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 13 traitements). A l'inclusion, 58 % des patients avaient au moins une tumeur ≥ 5 cm. Trente-deux pour cent des patients avaient une délétion 17p et 31 % une délétion 11q. La survie sans progression (PFS), évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères IWCLL, a montré une diminution statistiquement significative de 78 % du risque de décès ou de progression chez les patients du bras IMBRUVICA. L'analyse de l'OSa a montré une diminution statistiquement significative de 57 % du risque de décès chez les patients du bras IMBRUVICA. Les résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1112-CA sont décrits dans le Tableau 2. **Tableau 2 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC (étude PCYC-1112-CA)**

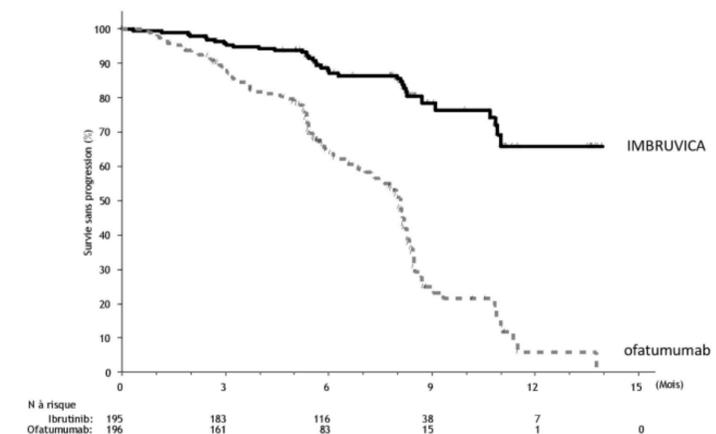
Critère d'efficacité	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Médiane de PFS	Non atteinte	8,1 mois
	HR = 0,215 [IC à 95 % : 0,146 ; 0,317]	
OS <sup>a</sup>	HR = 0,434 [IC à 95 % : 0,238 ; 0,789] <sup>b</sup>	HR = 0,387 [IC à 95 % : 0,216 ; 0,695] <sup>c</sup>
ORR <sup>d, e</sup> (%)	42,6	4,1
ORR incluant le taux de réponse partielle avec lymphocytose <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

PFS = progression-free survival (survie sans progression) ; OS = overall survival (survie globale) ; ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; RP = réponse partielle. <sup>a</sup> Médiane de survie globale non atteinte dans les deux bras. <sup>b</sup> <sup>c</sup> Les patients randomisés dans le bras ofatumumab ont été censurés lorsqu'ils ont, le cas échéant, commencé IMBRUVICA. <sup>d</sup> Analyse de sensibilité dans laquelle les patients du bras ofatumumab ayant changé de bras de traitement n'ont pas été censurés à la date de la première prise d'IMBRUVICA. <sup>e</sup> Selon le comité de revue indépendant. Des tomodensitométries répétées étaient requises pour confirmer la réponse. <sup>f</sup> Toutes les RP atteintes ;  $p < 0,0001$  pour le taux de réponse globale. L'efficacité était similaire parmi tous les sous-groupes étudiés, y compris entre les patients avec et sans délétion 17p, l'existence de la délétion 17 p étant un facteur de stratification pré-établi (Tableau 3).

**Tableau 3 : Analyse en sous-groupe de la PFS (Étude PCYC-1112-CA)**

	N	Hazard Ratio	IC à 95 %
Tous les sujets	391	0,210	(0,143 ; 0,308)
Dél17p			
Oui	127	0,247	(0,136 ; 0,450)
Non	264	0,194	(0,117 ; 0,323)
Maladie réfractaire aux analogues de purine			
Oui	175	0,178	(0,100 ; 0,320)
Non	216	0,242	(0,145 ; 0,404)
Age			
< 65	152	0,166	(0,088 ; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149 ; 0,395)
Nombre de lignes antérieures			
< 3	198	0,189	(0,100 ; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130 ; 0,344)
Masse tumorale			
< 5 cm	163	0,237	(0,127 ; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117 ; 0,311)

Le Hazard Ratio est basé sur des analyses non-stratifiées. La courbe Kaplan-Meier de survie sans progression est décrite dans la **Figure 1**. **Figure 1 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1112-C**



**Population pédiatrique** La sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique d'IMBRUVICA chez des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3 en deux parties, multicentrique, en ouvert (LYM3003) portant sur IMBRUVICA en association avec un schéma contenant rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou un schéma contenant rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RVICI) en tant que traitement de fond La partie 1 de l'étude (21 patients âgés de 3 à 17 ans) a évalué la dose à utiliser dans la partie 2 (51 patients âgés de 3 à 19 ans) (voir rubrique 5.2). Dans la partie 2, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir IMBRUVICA à hauteur de 440 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour (patients âgés de moins de 12 ans) ou de 329 mg/m<sup>2</sup> (patients âgés de 12 ans et plus) avec un traitement de fond ou le traitement de fond seul jusqu'à l'achèvement de 3 cycles de traitement, une greffe, la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La supériorité du critère principal d'évaluation de la survie sans événement (SSE) n'a pas été démontrée, ce qui suggère l'absence de bénéfice supplémentaire de l'ajout de l'ibrutinib au schéma RICE ou RVICI (voir rubrique 4.2). **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** **Absorption** Ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un Tmax 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 ± écart-type). L'administration d'ibrutinib à jeun a résulté en une exposition (ASC<sup>dernier point quantifiable</sup>) 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'ASC<sub>0-24</sub>, l'ASC<sup>dernier point quantifiable</sup> et la C<sub>max</sub>, 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<sub>d,ss/F</sub>) 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** Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition à l'ibrutinib chez des enfants atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire, âgés de 12 ans et plus recevant une dose quotidienne de 329 mg/m<sup>2</sup>, et chez ceux âgés de 3 ans à moins de 12 ans recevant une dose quotidienne de 440 mg/m<sup>2</sup>, se situait généralement dans la plage des expositions observées chez les patients adultes recevant une dose quotidienne de 560 mg. **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<sup>dernier point quantifiable</sup>) 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<sup>non lié, dernier point quantifiable</sup>) 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 était 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 > 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 sternelles) 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Contenu de la gélule Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline Laurilsulfate de sodium (E487) **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 muni d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène. Chaque boîte contient un flacon de 90. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgique **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AMM Tunisie: 15273031H (90 gélules) **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 25 septembre 2018 **10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Tableau A – liste I **11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Novembre 2023 sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament du 15 Septembre 2023.

**imbruvica**<sup>®</sup>  
(ibrutinib) 140 mg

**Johnson & Johnson**  
Innovative Medicine