

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrIMBRUVICA®

comprimés d'ibrutinib

Comprimés à 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg, voie orale

capsules d'ibrutinib

Capsules à 140 mg, voie orale

suspension orale d'ibrutinib

Suspension à 70 mg/mL, voie orale

inhibiteur de protéine kinase

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
17 novembre 2014

Date de révision :
1^{er} août 2023

Numéro de contrôle : 266710

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2023-08
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-08
4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-08
4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2022-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies	2021-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	2023-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	2021-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2021-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3. Enfants et adolescents	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	6
1.2 Gériatrie.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration.....	15
4.5 Dose oubliée.....	15
5 SURDOSAGE	15

6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	17
7.1	Populations particulières	25
7.1.1	Femmes enceintes	25
7.1.2	Femmes qui allaitent	25
7.1.3	Enfants et adolescents	25
7.1.4	Personnes âgées	26
8	EFFETS INDÉSIRABLES	26
8.1	Aperçu des effets indésirables	26
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	30
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	50
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	52
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	53
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	60
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	61
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	61
9.4	Interactions médicament-médicament	62
9.5	Interactions médicament-aliment	67
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	67
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	68
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	68
10.1	Mode d'action	68
10.2	Pharmacodynamie	69
10.3	Pharmacocinétique	70
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	74
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	74
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		75
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	75
14	ÉTUDES CLINIQUES	76
14.1	Études cliniques par indication	76
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée auparavant	76
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traitée auparavant	92
	Lymphome à cellules du manteau (LCM)	100

Lymphome de la zone marginale (LZM)	102
Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	104
Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) -- Adultes.....	109
Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) – Patients pédiatriques	110
14.2 Études de biodisponibilité comparatives	112
15 MICROBIOLOGIE	112
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	112
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	115
Mode d'emploi.....	128

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMBRUVICA® (ibrutinib) est indiqué :

- dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.

L'efficacité clinique d'IMBRUVICA® chez les patients adultes atteints de LLC n'ayant jamais été traitée et en présence d'une délétion 17p est basée sur les avantages thérapeutiques observés chez les patients atteints de LLC en présence d'une délétion 17p qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les données d'études cliniques portant sur la LLC n'ayant jamais été traitée auparavant en présence d'une délétion 17p sont très limitées.

- en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.
- en association avec le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant.

Les données d'études cliniques sur IMBRUVICA® en association avec le rituximab chez les patients adultes atteints de LLC en présence d'une délétion 17p sont limitées.

- en association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.
- dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui a fait l'objet d'au moins un traitement antérieur, y compris en présence d'une délétion 17p.
- en association avec la bendamustine et le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui a fait l'objet d'au moins un traitement antérieur.

Les données d'études cliniques sur IMBRUVICA® en association avec la bendamustine et le rituximab chez les patients adultes atteints de LLC en présence d'une délétion 17p sont limitées.

- dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de la zone marginale (LZM) qui nécessitent un traitement systémique et ont reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20.
- dans le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW).

L'efficacité clinique d'IMBRUVICA® est basée sur les taux de réponse observés au cours d'une étude à un seul groupe chez des patients adultes qui avaient reçu au moins un traitement antérieur.

- en association avec le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de MW.

- dans le traitement des patients adultes présentant une maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) réfractaire ou corticodépendante.
- dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de GVH chronique après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Après avoir revu les données, Santé Canada a approuvé IMBRUVICA® pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de GVH chronique après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique (voir [1 INDICATIONS](#) et [14.1 Études cliniques par indication, Maladie chronique du greffon contre l'hôte \[GVH chronique\] – Pédiatrie](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études sur le traitement de patients atteints de cancers à lymphocytes B par IMBRUVICA®, aucune différence globale quant à l'efficacité d'IMBRUVICA® n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Des effets indésirables de grade 3 ou plus, des effets indésirables graves, des effets indésirables entraînant l'abandon du traitement et des effets indésirables mortels sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA® que chez les patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Une étude menée chez 42 patients atteints de GVH chronique traitée par IMBRUVICA® ne comprenait pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer les différences en matière d'efficacité ou d'innocuité entre les personnes âgées (≥ 65 ans) et les patients adultes plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ibrutinib est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament, à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Des événements hémorragiques majeurs, parfois fatals, ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies](#)).
- Il faut envisager de réduire les doses ou d'éviter le traitement par IMBRUVICA® chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).
- Des cas d'arythmies cardiaques ou d'insuffisance cardiaque graves et mortels ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, il faut envisager de réduire les doses ou d'éviter le traitement par IMBRUVICA® (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières et états pathologiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- Dans l'éventualité où un traitement par un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A s'avère nécessaire, il faut envisager un ajustement de la dose (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Adultes

La posologie recommandée d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de LLC ou de MW est de 420 mg une fois par jour. En monothérapie, IMBRUVICA® est administré jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement. En association avec d'autres agents, IMBRUVICA® est administré comme suit :

Chez les patients atteints de LLC jamais traitée auparavant, IMBRUVICA® peut être utilisé en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab, jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement. Pour les renseignements concernant la posologie de l'obinutuzumab ou du rituximab, consulter les monographies de produits correspondantes.

Chez les patients atteints de LLC jamais traitée auparavant, IMBRUVICA® peut être utilisé en association avec le vénétoclax dans le cadre d'un traitement à durée déterminée. IMBRUVICA® doit être administré en monothérapie pendant 3 cycles de traitement (chaque cycle comptant 28 jours), puis en association avec le vénétoclax pendant 12 autres cycles de traitement à partir du cycle 4. Le vénétoclax doit être administré conformément aux directives figurant dans la monographie de ce produit.

Chez les patients atteints de LLC ayant déjà été traitée, IMBRUVICA® peut être utilisé en association avec la bendamustine et le rituximab, jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement. Pour les renseignements concernant la posologie de la bendamustine et du rituximab, consulter les monographies de produits correspondantes.

Chez les patients atteints de MW, IMBRUVICA® peut être utilisé en association avec le rituximab, jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement. Pour des renseignements sur la posologie et l'administration du rituximab, consulter la monographie de produit. Pour la posologie du rituximab utilisée au cours de l'étude clinique pivot, voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Macroglbulinémie de Waldenström \(MW\), Traitement en association](#).

Lorsqu'IMBRUVICA® est administré en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab, envisager d'administrer IMBRUVICA® avant le rituximab ou l'obinutuzumab lorsqu'ils sont administrés le même jour.

La posologie recommandée d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de LCM ou de LZM est de 560 mg une fois par jour jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement.

La posologie recommandée d'IMBRUVICA® chez les patients présentant une GVH chronique est de 420 mg une fois par jour, jusqu'à ce que la GVH chronique progresse, jusqu'à récurrence d'un cancer sous-jacent ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement. Lorsque le traitement pour la GVH chronique n'est plus nécessaire, IMBRUVICA® doit être cessé, selon les résultats de l'évaluation médicale du patient.

Après l'instauration du traitement par IMBRUVICA®, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes, souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez une majorité des patients atteints de LLC et chez certains patients atteints de LCM. Cette lymphocytose observée peut être un effet pharmacodynamique de l'inhibition de l'écotaxie et de l'adhésion cellulaires médiées par la BTK et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Pédiatrie

Les doses recommandées d'IMBRUVICA® en cas de GVH chronique sont de :

- 420 mg par voie orale une fois par jour; chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, et de
- 240 mg/m² par voie orale une fois par jour; chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 12 ans ([Tableau 1](#)).

IMBRUVICA® doit être administré jusqu'à la progression de la GVH chronique, jusqu'à la récurrence d'un cancer sous-jacent ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Lorsque les patients n'ont plus besoin d'un traitement contre la GVH chronique, IMBRUVICA® doit être arrêté en tenant compte de l'évaluation médicale de chaque patient.

La posologie recommandée en fonction de la surface corporelle (SC) chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 12 ans prenant des capsules ou des comprimés IMBRUVICA®, ou la suspension orale IMBRUVICA® est présentée dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 : Posologie recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 12 ans atteints de GVH chronique

	240 mg/m ²	
Intervalle de SC (m ²)	Dose (mg) à administrer si on utilise les capsules ou les comprimés IMBRUVICA®	Volume (mL) à administrer si on utilise la suspension orale IMBRUVICA® à 70 mg/mL
> 0,3 à 0,4	-	1,2
> 0,4 à 0,5	-	1,5
> 0,5 à 0,6	-	1,9
> 0,6 à 0,7	140	2,2
> 0,7 à 0,8	-	2,6
> 0,8 à 0,9	-	2,9
> 0,9 à 1,0	-	3,3
> 1,0 à 1,1	280	3,6
> 1,1 à 1,2	280	4,0
> 1,2 à 1,3	280	4,3
> 1,3 à 1,4	-	4,6
> 1,4 à 1,5	-	5,0
> 1,5 à 1,6	-	5,3
> 1,6	420	6,0

SC = surface corporelle

Voir le Mode d'emploi dans la boîte du produit pour les renseignements sur l'administration, la manipulation et la mise au rebut de la suspension orale IMBRUVICA®.

Ajustement posologique

Le traitement par IMBRUVICA® doit être suspendu en cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2, d'arythmies cardiaques de grade 3, d'effets toxiques non hématologiques de grade 3 ou plus, de neutropénie de grade 3 ou plus accompagnée d'une infection ou d'une fièvre, ou d'effets toxiques hématologiques de grade 4. Une fois les symptômes de toxicité revenus au grade 1 ou au grade initial (rétablissement), reprendre le traitement par IMBRUVICA® à la dose recommandée, conformément aux tableaux ci-dessous.

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'événements non cardiaques sont présentés dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'événements non cardiaques

Événements	Survenue des effets toxiques	Ajustement posologique chez les patients atteints de LLC ou de MW et chez les patients adultes et adolescents (de 12 ans et plus) atteints de GVH chronique après rétablissement	Ajustement posologique chez les patients pédiatriques (de 1 à moins de 12 ans) atteints de GVH chronique après rétablissement	Ajustement posologique chez les patients atteints de LCM/LZM après rétablissement
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4	Première fois*	Reprendre le traitement à 420 mg par jour	Reprendre le traitement à 240 mg/m ² par jour	Reprendre le traitement à 560 mg par jour
Neutropénie de grade 3 ou 4 avec infection ou fièvre	Deuxième fois	Reprendre le traitement à 280 mg par jour	Reprendre le traitement à 160 mg/m ² par jour	Reprendre le traitement à 420 mg par jour
	Troisième fois	Reprendre le traitement à 140 mg par jour	Reprendre le traitement à 80 mg/m ² par jour	Reprendre le traitement à 280 mg par jour
Toxicités hématologiques de grade 4	Quatrième fois	Cesser le traitement par IMBRUVICA®		
* Lors de la reprise du traitement, recommencer à la même dose ou à une dose inférieure en fonction de l'évaluation du rapport risque/bénéfice. Si la toxicité réapparaît, réduire la dose quotidienne.				

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies cardiaques sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies cardiaques

Événements	Survenue des effets toxiques	Ajustement posologique chez les patients atteints de LLC ou de MW et chez les patients adultes et adolescents (de 12 ans et plus) atteints de GVH chronique après rétablissement	Ajustement posologique chez les patients pédiatriques (de 1 à moins de 12 ans) atteints de GVH chronique après rétablissement	Ajustement posologique chez les patients atteints de LCM/LZM après rétablissement
Insuffisance cardiaque de grade 2	Première fois	Reprendre le traitement à 280 mg par jour	Reprendre le traitement à 160 mg/m ² par jour	Reprendre le traitement à 420 mg par jour
	Deuxième fois	Reprendre le traitement à 140 mg par jour	Reprendre le traitement à 80 mg/m ² par jour	Reprendre le traitement à 280 mg par jour
	Troisième fois	Cesser le traitement par IMBRUVICA®		
Arythmies cardiaques de grade 3	Première fois	Reprendre le traitement à 280 mg par jour [†]	Reprendre le traitement à 160 mg/m ² par jour [†]	Reprendre le traitement à 420 mg par jour [†]
	Deuxième fois	Cesser le traitement par IMBRUVICA®		
Insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4 Arythmies cardiaques de grade 4	Première fois	Cesser le traitement par IMBRUVICA®		
† Évaluer le rapport risque/bénéfice avant la reprise du traitement.				

Les ajustements posologiques recommandés en fonction de la surface corporelle (SC) chez les enfants âgés de 1 à moins de 12 ans atteints de GVH chronique prenant des capsules ou des comprimés IMBRUVICA®, ou la suspension orale IMBRUVICA® sont présentés dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4 : Ajustements posologiques recommandés chez les patients pédiatriques de 1 à moins de 12 ans en fonction de la SC

Intervalle de SC (m ²)	160 mg/m ²		80 mg/m ²	
	Dose à administrer si on utilise les capsules ou les comprimés IMBRUVICA [®] (mg)	Volume à administrer si on utilise la suspension orale IMBRUVICA [®] (mL)	Dose à administrer si on utilise les capsules ou les comprimés IMBRUVICA [®] (mg)	Volume à administrer si on utilise la suspension orale IMBRUVICA [®] (mL)
> 0,3 à 0,4	-	0,8	-	0,4
> 0,4 à 0,5	-	1,0	-	0,5
> 0,5 à 0,6	-	1,3	-	0,6
> 0,6 à 0,7	-	1,5	-	0,7
> 0,7 à 0,8	140	1,7	-	0,9
> 0,8 à 0,9	140	1,9	-	1,0
> 0,9 à 1,0	140	2,2	-	1,1
> 1,0 à 1,1	140	2,4	-	1,2
> 1,1 à 1,2	-	2,6	-	1,3
> 1,2 à 1,3	-	2,9	-	1,4
> 1,3 à 1,4	-	3,1	-	1,5
> 1,4 à 1,5	-	3,3	140	1,7
> 1,5 à 1,6	280	3,5	140	1,8
> 1,6	280	4,0	140	2,0

SC = surface corporelle

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A augmente l'exposition à l'ibrutinib (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Éviter l'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A. Dans l'éventualité où un traitement par un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A s'avère nécessaire, se référer aux recommandations sur l'ajustement posologique dans le [Tableau 5](#). Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, recommencer le traitement par IMBRUVICA[®] à la dose précédente si la dose a été modifiée ou le traitement suspendu. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une administration concomitante avec un faible inhibiteur du CYP3A. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de toxicité. Veuillez suivre les directives relatives à l'ajustement posologique, au besoin.

Tableau 5 : Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

Indication	Médicament administré en concomitance	Posologie d'IMBRUVICA® recommandée pour la durée d'un traitement concomitant par inhibiteur du CYP3A ^a
Cancers à lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> Faible inhibiteur du CYP3A 	420 mg ou 560 mg une fois par jour selon l'indication. Aucun ajustement posologique nécessaire.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur modéré du CYP3A 	280 mg une fois par jour pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 	140 mg une fois par jour pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Autres inhibiteurs puissants du CYP3A 	L'utilisation concomitante est à éviter. Un médicament exerçant un effet inhibiteur du CYP3A moins puissant doit être considéré. Si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A s'avère nécessaire pour une courte durée (7 jours ou moins), la prise d'IMBRUVICA® doit être interrompue temporairement, pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
Maladie chronique du greffon contre l'hôte (adultes et patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus)	<ul style="list-style-type: none"> Faible inhibiteur du CYP3A 	420 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique nécessaire.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur modéré du CYP3A 	420 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique nécessaire.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole Posaconazole à des doses inférieures ou égales à 200 mg 2 fois par jour (en suspension) 	280 mg une fois par jour pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazole à 300 mg 1 fois par jour (comprimés à libération retardée) 	140 mg une fois par jour pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazole à des doses supérieures à 200 mg 2 fois par jour (en suspension) ou à 300 mg 1 fois par jour (comprimés à libération retardée)* Autres inhibiteurs puissants du CYP3A 	L'utilisation concomitante est à éviter. Un médicament exerçant un effet inhibiteur du CYP3A moins puissant doit être considéré. Si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A s'avère nécessaire pour une courte durée (7 jours ou moins), la prise d'IMBRUVICA® doit être interrompue temporairement, pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.

Indication	Médicament administré en concomitance	Posologie d'IMBRUVICA® recommandée pour la durée d'un traitement concomitant par inhibiteur du CYP3A ^a
Maladie chronique du greffon contre l'hôte (patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 12 ans)	• Faible inhibiteur du CYP3A	240 mg/m ² une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est requis.
	• Inhibiteur modéré du CYP3A	240 mg/m ² une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est requis.
	• Voriconazole	160 mg/m ² une fois par jour
	• Posaconazole	80 mg/m ² une fois par jour
	• Autres inhibiteurs puissants du CYP3A	L'utilisation concomitante doit être évitée et le choix d'un inhibiteur du CYP3A moins puissant doit être envisagé. Si un inhibiteur puissant du CYP3A s'avère nécessaire pendant une courte durée (7 jours ou moins), la prise d'IMBRUVICA® doit être interrompue temporairement, pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
<p>* Posaconazole à des doses supérieures comprend le posaconazole en suspension à 200 mg trois fois par jour ou à 400 mg deux fois par jour, et le posaconazole en injection IV à 300 mg une fois par jour. ^a Basée sur une combinaison de données observées et des simulations pharmacocinétiques fondées sur la physiologie.</p>		

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Après avoir revu les données, Santé Canada a approuvé IMBRUVICA® pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de GVH chronique après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique (voir [1 INDICATIONS](#)). La dose recommandée est de 420 mg une fois par jour; chez les patients âgés de 12 ans et plus, et 240 mg/m² une fois par jour; chez les patients âgés de 1 à moins de 12 ans (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) pour plus de détails).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire selon l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min). Il faut assurer le maintien d'une bonne hydratation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Insuffisance hépatique

Patients adultes atteints d'affections malignes à lymphocytes B : IMBRUVICA® ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). Si les avantages thérapeutiques l'emportent sur le risque chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), il faut envisager d'abaisser la dose à 140 mg. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe de toxicité.

Patients atteints de GVH chronique : Éviter l'utilisation d'IMBRUVICA® chez les patients ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). La posologie recommandée est de 140 mg par jour chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 à 3 fois la LSN (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). La posologie recommandée est de 80 mg/m² par jour chez les patients âgés de 1 à moins de 12 ans ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 à 3 fois la LSN (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). Les patients doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe de toxicité.

4.4 Administration

Les capsules et comprimés IMBRUVICA® se prennent par voie orale, avec ou sans aliments, avec un verre d'eau à peu près à la même heure chaque jour, une fois par jour. La capsule ou le comprimé IMBRUVICA® doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être ouvert, brisé ou mâché.

Il faut avaler la suspension orale IMBRUVICA®, puis boire de l'eau. Un aidant adulte doit administrer la dose et utiliser uniquement les seringues doseuses pour administration orale qui sont incluses dans l'emballage. Voir le Mode d'emploi dans la boîte du produit pour plus de renseignements sur l'administration de la suspension orale IMBRUVICA®.

IMBRUVICA® ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

4.5 Dose oubliée

Si le patient ne prend pas une dose d'IMBRUVICA® à l'heure prévue, il peut la prendre dès que possible le jour même et reprendre l'horaire régulier le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de doses supplémentaires pour compenser la dose non prise.

5 SURDOSAGE

Les données sur les effets d'une surdose d'IMBRUVICA® sont limitées. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte dans le cadre de l'étude de phase I, au cours de laquelle les patients ont reçu jusqu'à 12,5 mg/kg par jour (1 400 mg/jour). Dans une étude séparée, un sujet sain ayant reçu une dose de 1 680 mg a présenté des augmentations réversibles de grade 4 des enzymes hépatiques [aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)]. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour IMBRUVICA®. Les patients qui ingèrent une dose plus élevée que la dose recommandée doivent être surveillés de près et doivent recevoir un traitement de soutien approprié.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 6 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 140 mg	Croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe de la capsule de couleur blanche est composée de gélatine et de dioxyde de titane (E171). Les capsules portent une inscription à l'encre contenant de l'oxyde de fer noir (E172) et de la gomme-laque.
Orale	Comprimés à 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg	Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et laurylsulfate de sodium. La pellicule des comprimés contient de l'oxyde de fer noir (pour les comprimés à 140 mg, 280 mg et 420 mg), du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, de l'oxyde de fer rouge (pour les comprimés à 280 mg et 560 mg), du talc, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer jaune (pour les comprimés à 140 mg, 420 mg et 560 mg).
Orale	Suspension à 70 mg/mL	Alcool benzylique, acide citrique monohydraté, phosphate disodique, hypromellose, cellulose microcristalline et carmellose sodique, eau purifiée, sucralose.

Comprimés IMBRUVICA® (ibrutinib)

Toutes les teneurs des comprimés IMBRUVICA® sont présentées en plaquettes alvéolées à membrane enfonçable composées de polychlorure de vinyle (PVC), laminées avec du polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE), revêtues d'une feuille d'aluminium et sont offerts dans une boîte de 30 comprimés (chaque boîte contient trois étuis de 10 comprimés).

- Comprimés à 140 mg : comprimé pelliculé jaune-vert à vert, de forme ronde portant l'inscription « ibr » gravée d'un côté et « 140 » de l'autre côté. Chaque comprimé contient 140 mg d'ibrutinib.
- Comprimés à 280 mg : comprimé pelliculé violet, de forme oblongue portant l'inscription « ibr » gravée d'un côté et « 280 » de l'autre côté. Chaque comprimé contient 280 mg d'ibrutinib.
- Comprimés à 420 mg : comprimé pelliculé jaune-vert à vert, de forme oblongue portant l'inscription « ibr » gravée d'un côté et « 420 » de l'autre côté. Chaque comprimé contient 420 mg d'ibrutinib.

- Comprimés à 560 mg : comprimé pelliculé jaune à orange, de forme oblongue portant l'inscription « ibr » gravée d'un côté et « 560 » de l'autre côté. Chaque comprimé contient 560 mg d'ibrutinib.

Capsules IMBRUVICA® (ibrutinib)

Les capsules IMBRUVICA® sont offertes dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 90 capsules.

- Capsules à 140 mg : capsule en gélatine dure et de couleur blanche portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire. Chaque capsule contient 140 mg d'ibrutinib.

Suspension orale IMBRUVICA® (ibrutinib)

La suspension orale IMBRUVICA® est offerte dans un flacon en verre ambré de 150 mL muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants; l'emballage de ce flacon contient également un adaptateur pour le flacon (qui doit être inséré dans le flacon lors de la première utilisation) et deux seringues doseuses réutilisables pour administration orale de 5 mL avec des graduations de 0,1 mL. Les seringues doseuses pour administration orale fournies ne doivent pas être utilisées pour d'autres médicaments.

- Suspension orale à 70 mg/mL : suspension blanche à presque blanche.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Secondes tumeurs primitives

D'après les données regroupées sur l'innocuité, des cancers de la peau autres que le mélanome sont survenus chez 5 % des patients adultes traités par IMBRUVICA® (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables, Cancer de la peau autre que le mélanome](#)). Des affections malignes autres que cutanées sont survenues chez 3 % des patients d'après les données regroupées sur l'innocuité.

Il faut surveiller l'apparition de cancers de la peau autres que le mélanome chez les patients.

Appareil cardiovasculaire

Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque

Des cas d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque graves et fatals sont survenus chez des patients traités par IMBRUVICA®. Les patients atteints d'affections cardiaques comorbides significatives peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des événements indésirables, y compris des événements cardiaques soudains et fatals. Des décès dus à des causes cardiaques ou des décès soudains sont survenus chez 1 % des 4 896 patients qui recevaient IMBRUVICA® dans le cadre des essais cliniques, y compris chez des patients qui recevaient

IMBRUVICA® dans le cadre d'une monothérapie ou de traitements d'association non approuvés.

Des cas de tachyarythmies ventriculaires de grade 3 ou plus, de fibrillation et de flutter auriculaires de grade 3 ou plus ainsi que des cas d'insuffisance cardiaque de grade 3 ou plus ont été signalés respectivement chez 0,2 %, 3,7 % et 1,3 % des 4 896 patients qui recevaient IMBRUVICA® dans le cadre des essais cliniques, y compris chez des patients qui recevaient IMBRUVICA® dans le cadre d'une monothérapie ou de traitements d'association non approuvés. Ces événements sont survenus en particulier chez des patients présentant des infections aiguës ou des facteurs de risque cardiaque comprenant l'hypertension, le diabète sucré et des antécédents d'arythmie cardiaque (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Une évaluation clinique appropriée des antécédents et de la fonction cardiaques doit être effectuée avant l'instauration du traitement par IMBRUVICA®. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes de détérioration clinique de la fonction cardiaque et une prise en charge clinique doit être faite, le cas échéant. Comme indiqué chez tout patient pour qui il existe des préoccupations par rapport à la fonction cardiaque, envisager une évaluation plus approfondie (p. ex. ECG, échocardiogramme). Il faut tenir compte des bénéfices et des risques du traitement par IMBRUVICA® (y compris du risque potentiellement accru d'hémorragie lors de l'utilisation concomitante d'agents anticoagulants ou antiplaquettaires; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies](#)) et suivre les directives relatives à l'ajustement posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Allongement de l'intervalle PR

À l'électrocardiogramme, IMBRUVICA® entraîne un allongement de l'intervalle PR proportionnel à la dose et à la concentration (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La prudence est de mise chez les patients présentant une anomalie préexistante du système de conduction (p. ex. bloc AV marqué du premier degré ou bloc AV du deuxième ou troisième degré, bloc sino-auriculaire) ou des antécédents de troubles du rythme cardiaque (p. ex. tachyarythmie).

Hypertension

D'après les données regroupées sur l'innocuité, une hypertension est survenue chez 18 % des patients adultes traités par IMBRUVICA®. Une hypertension de grade 3 ou 4 est survenue chez 8 % des patients. D'après les données provenant de 1 124 patients, le délai médian avant la survenue était de 5,9 mois (intervalle : 0,3 à 24 mois).

Une augmentation de la prévalence de l'hypertension a été observée au fil du temps lors du traitement par IMBRUVICA®; voir [8.1 Aperçu des effets indésirables. Innocuité à long terme](#) pour obtenir de plus amples renseignements. Après l'instauration du traitement par IMBRUVICA®, surveiller les patients afin de détecter la survenue d'une nouvelle hypertension ou d'une hypertension qui n'est pas adéquatement contrôlée. Ajuster le traitement antihypertenseur existant et/ou instaurer un traitement antihypertenseur, si nécessaire.

Accidents vasculaires cérébraux

Des cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral ischémique, y compris des décès, ont été signalés avec l'utilisation

d'IMBRUVICA[®], avec ou sans fibrillation auriculaire et/ou hypertension concomitantes, bien qu'un lien de causalité avec l'ibrutinib n'ait pas été établi (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Une surveillance régulière et un traitement approprié des affections qui peuvent contribuer à la survenue de ces événements sont recommandés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arythmies cardiaques](#) et [Hypertension](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De la fatigue, des étourdissements et des cas d'asthénie ont été signalés très couramment chez les patients traités par IMBRUVICA[®]. Ces effets doivent donc être pris en considération au moment d'évaluer les capacités d'un patient à conduire ou à utiliser des machines.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA[®] et de médicaments qui exercent un effet inhibiteur puissant ou modéré sur le CYP3A peut augmenter significativement l'exposition à l'ibrutinib. Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont donc à éviter (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il ne faut pas consommer de pamplemousses ni d'oranges de Séville (oranges amères) pendant le traitement par IMBRUVICA[®], puisque ces aliments contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A. Si la prise d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A est nécessaire, se reporter à la section sur l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A pour y lire les recommandations posologiques relatives à IMBRUVICA[®] (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA[®] et de médicaments qui exercent un puissant effet inducteur sur le CYP3A diminue l'exposition à l'ibrutinib; ces médicaments sont donc à éviter (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été rapportés pendant le traitement par IMBRUVICA[®]. Les patients susceptibles de présenter un tel syndrome sont ceux dont la charge tumorale était importante avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit et toute précaution qui s'impose doit être prise.

Appareil digestif

Diarrhée

D'après les données regroupées sur l'innocuité, la diarrhée est survenue chez environ 48 % des patients adultes atteints de cancers à lymphocytes B traités par IMBRUVICA[®]. Parmi ces cas, 4 % étaient de grade 3 ou 4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans le cadre d'une étude menée auprès de 42 patients adultes atteints de GVH chronique traitée par IMBRUVICA[®], des cas de diarrhée ont été rapportés chez 36 % des patients; 10 % des patients présentaient des diarrhées de grade 3 ou 4.

Chez les patients pédiatriques atteints de GVH chronique traités par IMBRUVICA[®], une diarrhée est survenue chez environ 26 % des patients; la diarrhée était de grade 3 ou 4 chez 1 patient (2 %).

Afin de prévenir la déshydratation, il faut administrer des médicaments antidiarrhéiques, des liquides et des solutions électrolytiques au besoin et suivre les directives relatives à l'ajustement posologique d'IMBRUVICA[®], s'il y a lieu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système sanguin et lymphatique

Cytopénies

D'après les données regroupées sur l'innocuité chez des patients adultes traités par IMBRUVICA[®] en monothérapie, des cas de cytopénie de grade 3 ou 4 attribuables au traitement, dont des cas de neutropénie (14 %), de thrombocytopénie (6 %) et d'anémie (6 %), ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut s'assurer de vérifier les formules sanguines complètes des patients mensuellement et ajuster la dose, au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement par IMBRUVICA[®] en monothérapie dans le cadre des études cliniques contrôlées sur la LLC, une augmentation temporaire du nombre de lymphocytes (soit une augmentation ≥ 50 % par rapport aux valeurs de départ et un nombre absolu de lymphocytes supérieur à 5 000/ μ L) s'est produite chez la majorité (de 57 à 69 %) des patients; la lymphocytose s'est résorbée chez la majorité (de 77 à 95 %) de ces patients. Le délai médian avant la survenue d'une lymphocytose liée au traitement était de 1 à 2 semaines, et le délai médian avant sa résolution était de 12 à 14 semaines. Dans une étude portant sur des patients atteints de LLC jamais traitée auparavant recevant IMBRUVICA[®] en association avec l'obinutuzumab, une lymphocytose liée au traitement est survenue chez 7 % des patients; le délai médian avant la survenue d'une lymphocytose liée au traitement était approximativement de 1 semaine et le délai médian avant sa résolution était d'environ 3 semaines; elle s'est résorbée chez tous ces patients. Dans une étude portant sur des patients atteints de LLC ayant reçu un traitement antérieur et recevant IMBRUVICA[®] en association avec la bendamustine et le rituximab (BR), une lymphocytose est survenue chez 7 % des patients; le délai médian avant la survenue d'une lymphocytose liée au traitement était approximativement de 1 semaine et le délai médian avant sa résolution était d'environ 2 semaines; elle s'est résorbée chez 95 % de ces patients.

Dans l'étude clinique sur le LCM, une lymphocytose est survenue chez 35 % des patients; elle s'est résorbée chez 68 % de ces patients. Le délai médian avant la survenue de la lymphocytose liée au traitement était de 1,1 semaine, et le délai médian avant sa résolution était de 8 semaines.

Dans l'essai clinique sur le LZM, une lymphocytose a été observée chez 11 % des patients; cette lymphocytose a disparu chez tous les patients. Le délai médian avant l'apparition de la lymphocytose attribuable au traitement était de 1,1 semaine, avec un délai médian avant sa résolution de 11 semaines.

Des cas de lymphocytose ont été observés chez moins de 1 % des patients atteints de MW traités par IMBRUVICA[®].

La lymphocytose pourrait être un effet pharmacodynamique de l'inhibition de l'écotaxie et de

l'adhésion cellulaires médiées par la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques.

Leucostase

Des cas isolés de leucostase ont été signalés chez les patients traités par IMBRUVICA[®], survenant généralement dans les deux ou trois semaines suivant l'instauration du traitement par IMBRUVICA[®]. Il s'agissait entre autres de cas d'hémorragie intracrânienne, de léthargie, de démarche instable et de céphalées. Un nombre élevé de lymphocytes circulants supérieur à 400 000/ μ L peut être associé à un risque accru de leucostase. Chez les patients qui présentent un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 000/ μ L), il convient d'envisager une interruption temporaire du traitement par IMBRUVICA[®] et de surveiller étroitement l'apparition de signes de leucostase, particulièrement chez les patients dont le nombre de lymphocytes augmente rapidement au-delà de 400 000/ μ L. Il faut en outre offrir des soins de soutien comprenant une hydratation et/ou une cytoréduction, selon ce qui convient le mieux.

Hémorragies

D'après les données regroupées sur l'innocuité, des événements hémorragiques majeurs (grade ≥ 3), y compris des hémorragies intracrâniennes (hématomes sous-duraux, hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes), des saignements gastro-intestinaux, des hématuries et des hémorragies post interventions, sont survenus chez 3 % des patients adultes. Certains cas ont été fatals. Des épisodes de saignements de tout grade, tels que des contusions, une épistaxis et des pétéchies, s'accompagnant ou non d'une thrombocytopenie, ont été rapportés chez 48 % des patients traités par IMBRUVICA[®]. Dans les essais cliniques, une hémorragie oculaire a été signalée chez 0,3 % des patients, une hémorragie rétinienne chez 0,4 % et une hémorragie intravitréenne chez 0,2 %. La BTK est exprimée dans les plaquettes; toutefois, le mécanisme des événements hémorragiques demeure mal compris. D'après les signalements d'événements hémorragiques majeurs provenant des données globales sur l'innocuité de l'ibrutinib au cours des essais cliniques et lors de l'exposition après mise sur le marché, un risque numériquement accru d'hémorragie a été observé chez les patients plus âgés (> 65 ans), les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques, ceux présentant des valeurs initiales diminuées du nombre de thrombocytes, ceux présentant des valeurs initiales augmentées du nombre de lymphocytes, et avec l'utilisation d'anticoagulants et/ou d'antiplaquettaires. Les événements hémorragiques fatals étaient dus à des hémorragies du SNC dans la plupart des cas.

Lors d'une étude *in vitro* évaluant la fonction plaquettaire chez l'humain, il a été démontré que l'ibrutinib avait un effet inhibiteur sur l'agrégation des plaquettes induite par le collagène.

Dans les études cliniques, les patients qui prenaient IMBRUVICA[®] avec des antiplaquettaires ou des anticoagulants ont présenté un risque accru de saignement majeur comparativement aux patients qui ne prenaient pas ces médicaments en même temps. On a observé un risque plus élevé de saignement majeur avec les anticoagulants qu'avec les antiplaquettaires. Les patients qui présentaient des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne ont été exclus des études sur IMBRUVICA[®]. Les patients chez qui un traitement par la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K était nécessaire, ont été exclus de la majorité des essais cliniques. Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints de diathèse hémorragique congénitale.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'IMBRUVICA® à des patients ayant besoin d'anticoagulants ou de médicaments inhibant la fonction plaquettaire. Il faut surveiller la survenue de tous signes et symptômes de saignement. Si un traitement anticoagulant s'impose, il faut envisager une interruption temporaire du traitement par IMBRUVICA® jusqu'à l'obtention d'un effet anticoagulant stable. La prise de suppléments susceptibles d'inhiber l'agrégation plaquettaire, comme de l'huile de poisson, de la graine de lin et des préparations à base de vitamine E, doit être évitée.

Le traitement par IMBRUVICA® ne doit pas être administré pendant au moins 3 à 7 jours avant et après une intervention chirurgicale. Le traitement sera repris au moment jugé opportun par le médecin, selon le type d'intervention et le risque de saignement.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

L'ibrutinib est métabolisé dans le foie. Les patients qui présentaient un taux d'aspartate aminotransférase sérique (ASAT/SGOT) ou d'alanine-aminotransférase sérique (ALAT/SGPT) d'au moins 3,0 fois la LSN ont été exclus des essais cliniques sur IMBRUVICA®. Lors d'une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation significative de l'exposition à l'ibrutinib (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Comme l'insuffisance hépatique peut entraîner une coagulopathie, le risque de saignements associé au traitement par IMBRUVICA® peut être accru chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Patients adultes atteints d'affections malignes à lymphocytes B : IMBRUVICA® ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). Si les avantages thérapeutiques l'emportent sur le risque chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, il faut envisager d'abaisser la dose à 140 mg. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe de toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Patients atteints de GVH chronique : Éviter l'utilisation d'IMBRUVICA® chez les patients ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 3 fois la LSN (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). La posologie recommandée est de 140 mg par jour chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 à 3 fois la LSN (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). La posologie recommandée est de 80 mg/m² par jour chez les patients âgés de 1 à moins de 12 ans ayant un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 à 3 fois la LSN (sauf si d'origine non hépatique ou causé par le syndrome de Gilbert). Les patients doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe de toxicité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Systeme immunitaire

Infections

D'après les données regroupées sur l'innocuité, des infections (notamment des sepsis et des infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez environ 70 % des patients adultes atteints de cancers à lymphocytes B traités par IMBRUVICA[®], dont des infections de grade 3 ou 4 chez environ 18 % des patients, et des infections mortelles chez 1 % des patients. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 42 patients adultes atteints de GVH chronique traitée par IMBRUVICA[®], des infections sont survenues chez 69 % des patients; 31 % des cas étaient de grade 3 ou 4 et 5 % ont été fatals. Chez les enfants atteints de GVH chronique traités par IMBRUVICA[®], des infections sont survenues chez environ 66 % des patients; ces infections étaient de grade 3 ou 4 chez 32 % des patients et mortelles chez 1 patient (2 %).

La plupart des patients qui ont présenté des infections, y compris des infections mortelles, étaient également atteints de neutropénie. On doit surveiller l'apparition d'une fièvre, d'une neutropénie ou d'une infection chez les patients et instaurer un traitement anti-infectieux approprié, au besoin. Il faut envisager un traitement prophylactique conformément aux normes thérapeutiques normales chez les patients qui sont exposés à un plus grand risque d'infections opportunistes. Comme les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent influencer sur l'exposition à l'ibrutinib, les directives relatives à l'ajustement posologique d'IMBRUVICA[®] doivent être suivies, au besoin, pendant un traitement anti-infectieux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été observés chez des patients traités par IMBRUVICA[®], bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout symptôme (frissons, faiblesse, confusion) et un traitement adéquat doit être instauré, au besoin.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été observés chez des patients traités par IMBRUVICA[®], bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme (ictère, douleur abdominale, faiblesse, fatigue, nausée et vomissement) et un traitement adéquat doit être instauré, au besoin.

Surveillance et examens de laboratoire

Les fonctions rénale et hépatique des patients ainsi que leur état de coagulation doivent être évalués avant l'instauration du traitement par IMBRUVICA[®]. Les patients doivent également faire l'objet d'une évaluation afin de déceler une arythmie cardiaque et une insuffisance cardiaque avant l'instauration d'un traitement par IMBRUVICA[®]. Les patients présentant des facteurs de risque cardiaque, des antécédents de fibrillation auriculaire ou atteints d'infections aiguës doivent passer un ECG de référence avant l'instauration d'un traitement par IMBRUVICA[®].

Il faut procéder à un suivi mensuel des formules sanguines complètes des patients traités par IMBRUVICA[®] et surveiller la survenue de symptômes de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque, d'infection, de réactivation du virus de l'hépatite B, de fièvre, de syndrome de lyse

tumorale, d'une hypertension nouvelle ou d'une hypertension qui n'est pas adéquatement contrôlée. Les taux sériques de créatinine doivent être mesurés périodiquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Considérations péri-opératoires

Le traitement par IMBRUVICA® ne doit pas être administré pendant au moins 3 à 7 jours avant et après une intervention chirurgicale, selon le type d'intervention et le risque de saignement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

La clairance rénale de l'ibrutinib est minime. Aucune étude clinique sur la pharmacocinétique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la dose initiale n'a été apporté chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min) ayant participé aux études cliniques. Il faut assurer le maintien d'une bonne hydratation et un suivi périodique des taux sériques de créatinine. On ne dispose pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou les patients sous dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée relative aux effets d'IMBRUVICA® sur la fertilité chez l'être humain n'est disponible. On n'a pas observé d'effets sur la fertilité ou les capacités de reproduction liés à l'utilisation de l'ibrutinib chez les rats mâles ou femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#))

- **Risque tératogène**

D'après les résultats obtenus chez les animaux, IMBRUVICA® pourrait constituer un danger pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes et ne doit pas être administré pendant la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Les femmes aptes à procréer doivent éviter de devenir enceintes et doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant leur traitement par IMBRUVICA® et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

On ne sait pas si l'ibrutinib ou ses métabolites sont présents dans le sperme. Il faut conseiller aux personnes de sexe masculin de ne pas concevoir d'enfant et de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par IMBRUVICA® et au cours des 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Fonction respiratoire

Maladie pulmonaire interstitielle

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle, y compris des cas confirmés par biopsie, ont été signalés chez des patients traités par IMBRUVICA® (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Surveiller les patients afin de détecter des symptômes pulmonaires indiquant une maladie pulmonaire interstitielle. Conseiller aux patients de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire ou toute aggravation de symptômes respiratoires. Si des symptômes apparaissent, interrompre IMBRUVICA®, entreprendre une prise en charge appropriée, considérer les risques et bienfaits d'IMBRUVICA® avant de recommencer le traitement et suivre les directives relatives à l'ajustement posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si une maladie pulmonaire interstitielle est confirmée, arrêter le traitement par IMBRUVICA®. Dans les cas confirmés de maladie pulmonaire interstitielle, il a été signalé que la prise en charge médicale et l'arrêt d'IMBRUVICA® ont permis la guérison.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas d'études pertinentes et bien contrôlées sur IMBRUVICA® chez les femmes enceintes. Dans les études réalisées chez des rates gravides, l'ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantation, à une hausse des malformations viscérales (du cœur et des gros vaisseaux) et à une diminution du poids fœtal. Dans les études menées chez des lapines gravides, l'ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantation et à des malformations osseuses (fusion des sternèbres) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). D'après ces résultats, IMBRUVICA® pourrait constituer un danger pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes.

IMBRUVICA® ne doit pas être administré pendant la grossesse. Si IMBRUVICA® est utilisé durant une grossesse ou si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend IMBRUVICA®, elle doit être informée du danger pour le fœtus.

On ignore si l'ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le sperme. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des condoms s'ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte pendant leur traitement par IMBRUVICA® et au cours des 3 mois suivant la fin du traitement.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et compte tenu du risque d'effets indésirables graves liés à IMBRUVICA® chez les enfants allaités, il faut interrompre l'allaitement pendant le traitement par IMBRUVICA®.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Après avoir revu les données, Santé Canada a approuvé IMBRUVICA® pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de GVH chronique après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique. Voir

8 EFFETS INDÉSIRABLES pour les résultats sur l'innocuité. Le nombre de patients était trop faible pour permettre une exploration significative des différences potentielles en termes d'innocuité entre les sous-groupes d'âge (c.-à-d. ≥ 1 ans à < 6 ans vs ≥ 6 ans à < 12 ans vs ≥ 12 ans).

Santé Canada n'a pas approuvé IMBRUVICA® pour d'autres indications dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

À l'état d'équilibre, les expositions systémiques à l'ibrutinib et au métabolite dihydrodiol étaient plus élevées chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients âgés de moins de 65 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Dans les données regroupées sur l'innocuité, 50 % des patients atteints d'affections malignes à lymphocytes B étaient âgés de 65 ans ou plus. Des cas de pneumonie de grade 3 ou plus sont survenus plus fréquemment (≥ 5 %) chez les patients âgés traités par IMBRUVICA® (9 % des patients âgés de 65 ans ou plus vs 3 % des patients de moins de 65 ans) tout comme des cas de thrombocytopénie de grade 3 ou plus (9 % des patients de 65 ans ou plus vs 4 % des patients de moins de 65 ans). Des événements indésirables graves de grade 3 ou plus ont également été rapportés plus fréquemment chez les patients âgés que chez les sujets plus jeunes (43 % vs 28 %, respectivement), tout comme des événements indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement (14 % vs 9 %, respectivement) et des événements indésirables mortels (6 % vs 2 %, respectivement).

Une étude menée chez 42 patients adultes présentant une GVH chronique traitée par IMBRUVICA® ne comprenait pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aperçu

L'innocuité d'IMBRUVICA® a été évaluée d'après des études de développement clinique terminées ainsi que dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché.

Études portant sur la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® dans le cadre de six études cliniques contrôlées et randomisées (études RESONATE-2 [PCYC-1115-CA], iLLUMINATE [PCYC-1130-CA], ECOG-1912, RESONATE [PCYC-1112-CA], HELIOS [CLL3001] et GLOW [CLL3011]) ainsi que dans deux études cliniques ouvertes à un seul groupe (Études PCYC-1102-CA et CAPTIVATE [PCYC-1142-CA]). Les études incluaient des patients atteints de LLC traités par IMBRUVICA® à 420 mg par jour en monothérapie, en association avec l'obinutuzumab, en association avec le rituximab, en association avec la bendamustine et le rituximab ou en association avec le vénétoclax.

Dans ces études, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été la diarrhée, la neutropénie, la fatigue, la douleur musculosquelettique, l'éruption cutanée, la nausée, la

thrombocytopénie, l'anémie, l'hémorragie (y compris les ecchymoses), l'arthralgie, la céphalée, la toux, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pyrexie et l'hypertension. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, l'hypertension et la pneumonie.

Environ 7 % des patients recevant IMBRUVICA® dans le cadre de ces études ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 0,5\%$) ayant entraîné l'abandon du traitement comprenaient la pneumonie, l'hémorragie, la fibrillation auriculaire, la neutropénie et l'éruption cutanée. Chez environ 9 % des patients, la survenue d'effets indésirables a donné lieu à une réduction de la dose.

Étude portant sur le lymphome à cellules du manteau (LCM)

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® dans le cadre d'une étude clinique à un seul groupe (étude PCYC-1104-CA) qui incluait des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire traités par IMBRUVICA® à 560 mg par jour.

Les effets indésirables survenus le plus souvent ($\geq 20\%$) étaient la diarrhée, la fatigue, les nausées, la dyspnée, la constipation, des infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème périphérique, les vomissements, la perte d'appétit, la toux et la thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade 3/4 survenus le plus souvent ($\geq 5\%$) étaient la neutropénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la pneumonie, la fibrillation auriculaire, la douleur abdominale et la diarrhée.

Dans l'étude PCYC-1104-CA, environ 11 % des patients sous IMBRUVICA® ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables. L'effet indésirable ayant entraîné le plus souvent l'arrêt du traitement était l'hématome sous-dural (1,8 %). Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose sont survenus chez environ 16 % des patients.

Étude sur le lymphome de la zone marginale (LZM)

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® dans une étude clinique à un seul groupe (étude PCYC-1121-CA) qui comprenait 63 patients atteints de LZM qui avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Les effets indésirables le plus fréquemment survenus ($\geq 20\%$) ont été la fatigue, la diarrhée, les ecchymoses, la douleur musculosquelettique, l'anémie, l'hémorragie, l'éruption cutanée, la nausée, la thrombocytopénie, l'arthralgie, l'œdème périphérique, la toux, la dyspnée et les infections des voies respiratoires supérieures (voir [Tableau 15](#)). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment survenus ($\geq 5\%$) ont été l'anémie, la pneumonie et la fatigue.

Treize pour cent des patients ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont entraîné l'arrêt du traitement ont été la diarrhée, la maladie pulmonaire interstitielle (p. ex. pneumopathie inflammatoire, pneumopathie à éosinophiles) et l'éruption cutanée. Des effets indésirables ayant entraîné une baisse de la dose sont survenus approximativement chez 10 % des patients.

Études portant sur la macroglobulinémie de Waldenström (MW)

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition de patients atteints de MW à IMBRUVICA® à raison de 420 mg par jour administrés comme monothérapie ou en association avec du rituximab, dans le cadre d'une étude clinique ouverte à un seul groupe (étude PCYC-1118E) et d'une étude de phase III contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu comportant une sous-étude non randomisée à un seul groupe (étude iNNOVATE [PCYC-1127-CA]).

Les effets indésirables survenus le plus souvent dans les études portant sur la MW ($\geq 20\%$) étaient l'hémorragie (p. ex. des ecchymoses), la diarrhée, la douleur musculosquelettique, les éruptions cutanées, la nausée et la neutropénie. Les effets indésirables de grade 3 et 4 survenus le plus souvent ($\geq 5\%$) étaient la neutropénie, la pneumonie, l'hypertension, la fibrillation auriculaire et la thrombocytopénie.

Dans l'étude PCYC-1118E et l'étude iNNOVATE, 5 % des patients sous IMBRUVICA® ont arrêté le traitement par IMBRUVICA® en raison des effets indésirables. Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose d'IMBRUVICA® sont survenus chez 14 % des patients.

Étude portant sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) – Adultes

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® dans le cadre d'une étude clinique en mode ouvert (étude PCYC-1129-CA) qui incluait des patients adultes présentant une GVH chronique chez qui une corticothérapie de première intention avait échoué et un traitement additionnel s'était avéré nécessaire.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ($\geq 20\%$) lors de l'étude PCYC-1129-CA portant sur la GVH chronique étaient la fatigue, les ecchymoses, la diarrhée, la stomatite, les spasmes musculaires, la nausée, l'hémorragie et la pneumonie. Des effets indésirables de grade 3 et 4 sont survenus chez 45 % des patients. Les effets indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient la fatigue, la diarrhée, la pneumonie, le sepsis et l'hypokaliémie. Une fibrillation auriculaire de grade 3 est survenue chez un patient (2 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 52 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (2 patients ou plus) étaient la pneumonie, le sepsis (choc septique), la cellulite, la céphalée et la pyrexie. Deux événements indésirables mortels sont survenus, soit un cas de pneumonie et un cas d'aspergillose pulmonaire.

Des effets indésirables entraînant l'abandon du traitement sont survenus chez 24 % des patients, les plus fréquents étant la fatigue et la pneumonie. Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose sont survenus chez 26 % des patients.

Études portant sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) – Patients pédiatriques

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® chez les patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de 1 à 22 ans (n = 47) après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique, dans le cadre de l'étude clinique (PCYC-1146-IM) [iMAGINE].

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient la diarrhée, les douleurs abdominales, la stomatite, la pyrexie, la pneumonie et les ecchymoses. Les effets indésirables de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) étaient la stomatite, la pyrexie, la pneumonie, le

sepsis et l'hypokaliémie. Des effets indésirables graves sont survenus chez 64 % des patients.

Onze pour cent des patients recevant IMBRUVICA® dans l'étude iMAGINE ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'abandon du traitement était l'hémorragie (4,3 %). Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez 15 % des patients.

Cancer de la peau autre que le mélanome

L'incidence des cancers de la peau autres que le mélanome chez les patients traités par IMBRUVICA® était d'environ 6 % dans l'ensemble des études pivots de phases II et III menées chez des patients adultes atteints de LLC, LCM, LZM, MW et GVH chronique

Maladie pulmonaire interstitielle

L'incidence de maladie pulmonaire interstitielle chez les patients traités par IMBRUVICA® était de 2 % (0,3 % des cas étaient considérés de grade 3 ou 4, et un seul cas mortel [0,1 %] a été signalé) dans l'ensemble des études pivots de phase II et III chez les patients adultes atteints de LLC, LCM, LZM, MW et GVH chronique.

Fibrillation auriculaire

Dans le cadre des essais cliniques à répartition aléatoire menés chez des patients atteints de LLC, des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA® à 420 mg par jour (8 %; grades 3 et 4, 3 %) que chez les patients recevant les agents de comparaison (1,5 %; grades 3 et 4, 0,4 %).

Dans le cadre d'un essai clinique de phase II à un seul groupe mené auprès de patients atteints de LCM (étude PCYC-1104), des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés chez 10 % (grades 3 et 4, 6 %) des patients traités par IMBRUVICA® à 560 mg par jour.

Dans l'essai clinique à répartition aléatoire mené chez des patients atteints de MW (étude iINNOVATE), des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA® à 420 mg par jour en association avec du rituximab (15 %; grade 3 + 4, 12 %) que chez les patients du groupe comparateur placebo + rituximab (3 %, grade 3+ 4, 1 %). Dans les essais à un seul groupe menés chez des patients atteints de MW (étude PCYC1118E et groupe traité par agent unique dans l'étude iINNOVATE), des cas de fibrillation auriculaire ont été signalés chez 5 % des patients traités par IMBRUVICA® à 420 mg par jour en monothérapie (grade 3 + 4, 2 %).

Innocuité à long terme

Les données relatives à l'innocuité à long terme indiquent qu'il n'y a généralement pas de toxicité cumulative ou unique d'apparition tardive avec un traitement continu par IMBRUVICA®. Les données relatives à l'innocuité à long terme sont basées sur des études menées chez des patients atteints de LLC/lymphome à petits lymphocytes (LPL) (n = 808; 162 patients n'ayant jamais été traités et 646 patients en rechute ou réfractaires) traités par IMBRUVICA® en monothérapie ou en association pendant une période médiane de 51 mois (intervalle de 0,2 à 98 mois); 70 % et 52 % des patients ont reçu le traitement pendant plus de 2 ans et 4 ans, respectivement. Ces données sont également basées sur des études menées chez des patients atteints de LCM (n = 370) traités par IMBRUVICA® pendant une période médiane de

11 mois (intervalle de 0 à 87 mois); 31 % et 17 % des patients ont reçu le traitement pendant plus de 2 ans et 4 ans, respectivement. Le taux de prévalence de l'hypertension a augmenté : années 0-1, 10 % (grade \geq 3 : 4 %); années 1-2, 13 % (grade \geq 3 : 6 %); années 2-3, 19 % (grade \geq 3 : 8 %); années 3-4, 19 % (grade \geq 3 : 9 %); et années 4-5, 21 % (grade \geq 3 : 9 %); l'incidence pour la période de 5 ans était de 20 % (grade \geq 3 : 11 %).

L'innocuité à long terme d'IMBRUVICA[®], y compris son effet sur la croissance, le développement et la reconstitution immunitaire, n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables présentés dans cette section sont des événements indésirables considérés comme étant raisonnablement associés à l'utilisation de l'ibrutinib à la suite d'une évaluation exhaustive des données disponibles sur les événements indésirables. Une relation de cause à effet avec l'ibrutinib ne peut pas être établie de façon fiable dans les cas individuels.

Leucémie lymphoïde chronique n'ayant jamais été traitée auparavant

Monothérapie

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 7](#) ci-dessous correspondent à l'exposition à IMBRUVICA[®] d'une durée médiane de 17,4 mois, ce qui représente environ 2,5 fois l'exposition médiane au chlorambucil (7,1 mois) dans l'étude RESONATE-2 (PCYC-1115-CA). Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 20](#).

Tableau 7 : Effets indésirables[†] signalés au cours de l'étude RESONATE-2

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA [®] (n = 135)		Chlorambucil (n = 132)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	6	1	1	0
Affections oculaires				
Sécheresse oculaire	17	0	5	0
Larmoiement accru	13	0	6	0
Vision trouble	13	0	8	0
Acuité visuelle réduite	11	0	2	0

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® (n = 135)		Chlorambucil (n = 132)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	42	4	17	0
Stomatite*	14	1	4	1
Dyspepsie	11	0	2	0
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Œdème périphérique	19	1	9	0
Infections et infestations				
Infection cutanée*	15	2	3	1
Pneumonie*	14	8	7	4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	36	4	20	0
Arthralgie	16	1	7	1
Spasmes musculaires	11	0	5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyponatrémie	7	3	1	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont les kystes et les polypes)				
Carcinome basocellulaire	9	1	2	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	22	0	15	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	21	4	12	2
Ecchymose*	19	0	7	0
Affections vasculaires				
Hypertension*	14	4	1	0

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

† Sont présentés ici les effets indésirables répondant aux critères suivants : incidence ≥ 10 % dans le groupe IMBRUVICA® et incidence plus élevée d'au moins 5 % par comparaison au groupe chlorambucil, ou effets graves signalés chez au moins 2 % des patients du groupe IMBRUVICA® et incidence plus élevée de plus de 2 % par comparaison au groupe chlorambucil, ou biologiquement plausible. Les patients qui ont présenté plusieurs événements correspondant à un effet indésirable donné ont été comptés une seule fois pour chaque terme relatif à l'effet indésirable. Les événements sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante par rapport aux données du groupe IMBRUVICA®.

Traitement en association avec l'obinutuzumab

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 8](#) ci-dessous correspondent à l'exposition à l'association IMBRUVICA® + obinutuzumab d'une durée médiane de 29,3 mois, ce qui représente environ 5,8 fois l'exposition médiane à l'association chlorambucil + obinutuzumab (5,1 mois) dans l'étude iLLUMINATE (PCYC-1130-CA). Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 21](#).

Tableau 8 : Effets indésirables (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients dans le groupe IMBRUVICA® + obinutuzumab au cours de l'étude iLLUMINATE

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + obinutuzumab (n = 113)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 115)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie*	48	39	64	48
Thrombocytopénie*	36	19	28	11
Anémie	17	4	25	8
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	12	5	0	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	34	3	10	0
Constipation	16	0	12	1
Nausée	12	0	30	0
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Pyrexie	19	2	26	1
Fatigue	18	0	17	2
Œdème périphérique	12	0	7	0
Infections et infestations				
Pneumonie*	16	9	9	3
Infection des voies respiratoires supérieures	14	1	6	0
Infection de la peau*	13	1	3	0
Infection urinaire	12	3	7	1
Rhinopharyngite	12	0	3	0

	IMBRUVICA® + obinutuzumab (n = 113)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 115)	
Classe de systèmes-organes Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Conjonctivite	11	0	2	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Réaction liée à la perfusion	25	2	58	8
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperuricémie	13	1	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	33	1	23	3
Arthralgie	22	1	10	0
Spasmes musculaires	13	0	6	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	12	0	4	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	27	1	12	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	36	3	11	0
Ecchymoses*	32	3	3	0
Affections vasculaires				
Hémorragies*	25	1	9	0
Hypertension*	17	4	4	3

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

Dans le groupe IMBRUVICA® + obinutuzumab, les événements sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante d'effets indésirables.

Traitement en association avec le rituximab

Les effets indésirables énumérés dans le [Tableau 9](#) reflètent l'exposition à IMBRUVICA® en association avec le rituximab pendant une durée médiane de 34,3 mois et l'exposition à l'association fludarabine, cyclophosphamide et rituximab pendant 4,7 mois au cours de l'étude

ECOG-1912. Les résultats hématologiques et biochimiques anormaux sont décrits dans le [Tableau 22](#).

Tableau 9 : Effets indésirables (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients dans le groupe IMBRUVICA® + rituximab dans l'étude ECOG-1912

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + rituximab (n = 352)		Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (n = 158)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	71	7	81	18
Thrombocytopénie*	61	5	77	18
Neutropénie*	54	33	68	49
Affections gastro- intestinales				
Diarrhée	53	4	27	1
Nausée	40	1	64	1
Stomatite*	22	1	8	1
Douleur abdominale*	18	2	9	1
Vomissements	18	2	28	0
Constipation	17	0	32	0
Dyspepsie	14	0	3	0
Reflux gastro-œsophagien	13	0	6	0
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Fatigue	80	2	78	3
Œdème périphérique	28	1	17	0
Pyrexie	27	1	27	1
Douleur	23	2	8	0
Frissons	11	< 1	17	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	29	1	19	2
Infection cutanée*	16	1	3	1
Pneumonie*	11	3	6	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperuricémie	18	1	4	0
Baisse de l'appétit	15	0	20	1
Hypokaliémie	13	1	11	1

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + rituximab (n = 352)		Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (n = 158)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hypoalbuminémie	11	0	8	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	61	5	35	2
Arthralgie	41	5	9	1
Spasmes musculaires	12	0	1	0
Affections du système nerveux				
Céphalée	40	1	27	1
Étourdissements	21	1	13	1
Neuropathie périphérique*	19	1	13	1
Affections psychiatriques				
Insomnie	16	1	19	1
Anxiété	14	< 1	10	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	32	< 1	25	0
Dyspnée	22	2	21	1
Douleur oropharyngée	13	< 1	5	0
Congestion nasale	12	0	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	49	4	29	5
Ecchymoses*	36	1	4	1
Prurit	13	< 1	8	0
Peau sèche	11	< 1	6	0
Affections vasculaires				
Hypertension*	42	19	22	6
Hémorragie*	31	2	8	1

* Englobe plusieurs termes privilégiés correspondant à l'effet indésirable.

Dans l'étude E1912, le recueil de données ne faisait pas de distinction entre les événements indésirables graves et non graves.

Les événements indésirables sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante dans le groupe IMBRUVICA® + rituximab.

Une exposition à IMBRUVICA® + rituximab pendant 4 mois supplémentaires (durée médiane de 38 mois) n'a pas révélé de nouveaux problèmes d'innocuité ou de changements du profil d'innocuité de l'association IMBRUVICA® + rituximab.

Traitement à durée déterminée en association avec le vénétoclax

Les effets indésirables décrits au [Tableau 10](#) ci-dessous reflètent une exposition à IMBRUVICA® + vénétoclax d'une durée médiane de 13,8 mois et une exposition à chlorambucil + obinutuzumab d'une durée médiane de 5,1 mois dans l'étude GLOW (CLL3011), une étude de phase III randomisée et contrôlée par témoin actif. Les anomalies hématologiques et biochimiques sont décrites dans le [Tableau 23](#).

Tableau 10 : Effets indésirables^a (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients atteints de LLC/LPL du groupe traité par IMBRUVICA® + vénétoclax de l'étude à durée déterminée GLOW

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 106) (%)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 105) (%)	
	Tous les grades	Grade ≥ 3	Tous les grades	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie*	42	35	59	51
Anémie*	18	3	18	2
Thrombocytopénie*	14	7	28	21
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	14	7	2	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	51	10	12	1
Nausée	26	0	26	0
Stomatite*	15	0	3	0
Vomissements	14	1	13	0
Constipation	10	0	7	0
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Fatigue	15	1	10	0
Œdème périphérique	15	0	3	0
Infections et infestations				
Infection urinaire	16	2	5	2
Pneumonie*	13	9 ^b	10	6 ^b

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 106) (%)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 105) (%)	
	Tous les grades	Grade ≥ 3	Tous les grades	Grade ≥ 3
Infection des voies respiratoires supérieures	12	0	13	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	13	1	6	1
Hyperphosphatémie	10	1	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	25	3	19	0
Arthralgie	11	1	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	28	7	14	1
Ecchymoses*	23	1	3	0
Affections vasculaires				
Hémorragie*	23	4	5	1
Hypertension*	14	9	5	2

^a Effets indésirables : Événements survenant à une incidence d'au moins 10 % (tous les grades) dans le groupe traité par IMBRUVICA® + vénétoclax.
^b Englobe des événements de grade 5.
* Englobe plusieurs termes privilégiés correspondant à l'effet indésirable.

Un SLT a été rapporté chez 6 patients traités par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab et aucun cas de ce syndrome n'a été rapporté chez les patients traités par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax.

Les effets indésirables décrits au [Tableau 11](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax, avec une durée médiane de 14,1 mois dans l'étude de phase II à un seul groupe (étude CAPTIVATE [PCYC-1142-CA]). Les anomalies hématologiques et biochimiques sont décrites dans le [Tableau 24](#).

Tableau 11 : Effets indésirables^a (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients atteints de LLC/LPL dans l'étude CAPTIVATE^b

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	IMBRUVICA [®] + vénétoclax (n = 323) (%)	
	Tous les grades	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie*	48	38
Thrombocytopénie*	20	4
Affections cardiaques		
Palpitations	11	0
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	67	4
Nausée	44	1
Stomatite*	30	1
Douleur abdominale*	24	1
Vomissements	22	1
Dyspepsie	18	0
Constipation	16	0
Reflux gastro-œsophagien	13	0
Affections générales et anomalies au site d'administration		
Fatigue	26	2
Pyrexie	13	0
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	26	0
Infection cutanée*	20	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique*	41	1
Arthralgie	34	2
Spasmes musculaires	25	0
Affections du système nerveux		
Céphalée	27	1
Étourdissements	16	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	17	0
Douleur oropharyngée	14	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Ecchymoses*	47	0

Classe de systèmes-organes Terme privilégié	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 323) (%)	
	Tous les grades	Grade ≥ 3
Éruption cutanée*	38	3
Peau sèche	11	0
Affections vasculaires		
Hémorragie*	33	1
Hypertension*	17	7

^a Effets indésirables : événements survenant à une incidence d'au moins 10 % (tous les grades).
^b Les données regroupées sur l'innocuité proviennent de la cohorte sous traitement à durée déterminée et des 16 premiers cycles de la cohorte présentant une maladie résiduelle minimale (MRM). Les événements sont classés par classe de système-organes et par fréquence décroissante du terme privilégié de chaque effet indésirable lié au médicament.
* Englobe plusieurs termes privilégiés correspondant à l'effet indésirable.

Dans la cohorte sous traitement à durée déterminée, aucun SLT n'a été rapporté chez les patients traités par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax. Dans la cohorte présentant une maladie résiduelle minimale (MRM), un SLT de grade 3 a été signalé chez 1 patient (0,6 %) traité par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax au cours des 16 premiers cycles.

Leucémie lymphoïde chronique ayant déjà été traitée auparavant

Monothérapie

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 12](#) ci-dessous correspondent à l'exposition à IMBRUVICA® d'une durée médiane de 8,6 mois et à l'exposition à l'ofatumumab d'une durée médiane de 5,3 mois dans le cadre de l'étude RESONATE (PCYC-1112-CA). Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 25](#).

Tableau 12 : Effets indésirables[†] signalés au cours de l'étude RESONATE

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® (n = 195)		Ofatumumab (n = 191)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	23	5	17	8
Neutropénie	22	16	15	14
Thrombocytopénie	17	6	12	4
Lymphocytose	4	2	3	1
Leucocytose	4	3	1	0
Neutropénie fébrile	2	2	3	3

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® (n = 195)		Ofatumumab (n = 191)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	5	3	1	0
Affections oculaires				
Vision trouble	10	0	3	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	48	4	18	2
Nausée	26	2	18	0
Stomatite*	17	1	6	1
Constipation	15	0	9	0
Vomissements	14	0	6	1
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Pyrexie	24	2	15	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	16	1	10	2
Pneumonie*	15	10	13	9
Sinusite*	11	1	6	0
Infection urinaire	10	4	5	1
Infection de la peau*	7	2	3	1
Sepsis*	4	2	4	3
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Hématome sous-dural	1	0	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	28	2	18	1
Arthralgie	17	1	7	0

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® (n = 195)		Ofatumumab (n = 191)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections du système nerveux				
Céphalées	14	1	6	0
Étourdissements	11	0	5	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	9	0	3	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	24	3	13	0
Ecchymose*	21	0	4	0
Pétéchies	14	0	1	0

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

† Sont présentés ici les effets indésirables dont l'incidence était $\geq 10\%$ et plus élevée d'au moins 5% dans le groupe IMBRUVICA® par comparaison au groupe ofatumumab, ou les effets indésirables graves si l'incidence était $\geq 2\%$ et plus élevée d'au moins 2% dans le groupe IMBRUVICA® par comparaison au groupe ofatumumab, ou les effets indésirables biologiquement plausibles. Les patients qui ont présenté plusieurs événements correspondant à un effet indésirable donné ont été comptés une seule fois pour chaque terme relatif à l'effet indésirable. Pour le groupe sous IMBRUVICA®, les événements sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante.

Des cas isolés de leucostase ont été observés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

Traitement en association

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 13](#) ci-dessous correspondent à l'exposition à IMBRUVICA® en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) d'une durée médiane de 14,7 mois et à l'exposition au placebo en association avec BR d'une durée médiane de 12,8 mois au cours de l'étude HELIOS (CLL3001). La bendamustine et le rituximab ont été administrés jusqu'à un maximum de 6 cycles, alors qu'IMBRUVICA® ou le placebo ont été administrés quotidiennement pendant toute la durée de l'étude. Les anomalies hématologiques observées en laboratoire sont décrites au [Tableau 26](#).

Tableau 13 : Effets indésirables[†] signalés au cours de l'étude HELIOS

Classe de systèmes-organes	IMBRUVICA [®] + BR (n = 287)		Placebo + BR (n = 287)	
	Tous les grades %	Grade 3 ou 4 %	Tous les grades %	Grade 3 ou 4 %
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytopénie	31	15	24	15
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	7	3	2	1
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	36	2	23	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	29	2	20	0
Spasmes musculaires	12	< 1	5	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée*	24	3	18	1
Ecchymose*	18	< 1	6	0
Affections vasculaires				
Hypertension*	10	5	5	2

Dans le groupe IMBRUVICA[®] + BR, les événements sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante d'effets indésirables.
[†] Sont présentés ici les effets indésirables répondant aux critères suivants : EI lié au traitement dont l'incidence est ≥ 10 % et est plus élevée d'au moins 5 % dans le groupe IMBRUVICA[®] + BR par comparaison au groupe placebo + BR; EI grave lié au traitement dont l'incidence est ≥ 2 % et est plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe IMBRUVICA[®] + BR par comparaison au groupe placebo + BR.
* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable
< 1 est utilisé pour les fréquences inférieures à 0,5 %.

Lymphome à cellules du manteau

Les effets indésirables figurant au [Tableau 14](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA[®] (560 mg par jour) d'une durée médiane de 8,3 mois au cours de l'étude PCYC-1104-CA. Les patients ont reçu IMBRUVICA[®] jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 27](#).

Tableau 14 : Effets indésirables[†] signalés au cours de l'étude PCYC-1104-CA (n = 111)

		Fréquence	
Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	22	13
	Neutropénie	19	17
	Anémie	18	11
	Neutropénie fébrile	4	4
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	11	6
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	54	5
	Nausée	33	1
	Constipation	29	0
	Vomissements	25	0
	Douleur abdominale	20	5
	Stomatite	14	1
	Dyspepsie	12	0
Affections générales et anomalies au site d'administration	Fatigue	50	5
	Œdème périphérique	26	2
	Pyrexie	19	1
	Asthénie	14	3
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	28	0
	Infection urinaire	16	4
	Sinusite	15	1
	Pneumonie	14	7
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	18	0
	Hématome sous-dural	4	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse de l'appétit	24	2
	Hyperuricémie	17	5
	Déshydratation	14	4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	15	1
	Arthralgie	18	0
	Spasmes musculaires	14	0
	Myalgie	16	0
	Extrémités douloureuses	14	0

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Fréquence	
		Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections du système nerveux	Étourdissements	14	0
	Céphalée	14	0
Affections psychiatriques	Insomnie	11	0
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	5	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	32	4
	Toux	22	0
	Épistaxis	11	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	18	2
	Prurit	11	0
Affections vasculaires	Hypertension	11	5

† Sont présentés ici les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 10 % ou les effets indésirables graves survenus à une fréquence ≥ 2 %.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez environ 60 % des patients (fréquences apparaissant en cours de traitement).

Des cas isolés de leucostase ont été observés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

Lymphome de la zone marginale

Les effets indésirables présentés dans le [Tableau 15](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® avec une durée médiane de traitement de 11,6 mois dans l'étude PCYC-1121-CA. Les patients recevaient IMBRUVICA® jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les anomalies hématologiques observées en laboratoire sont présentées dans le [Tableau 28](#).

Tableau 15 : Effets indésirables (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients atteints de LYM traités par 560 mg d'IMBRUVICA® – Étude PCYC-1121-CA (n = 63)

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	33	14
	Thrombocytopénie*	25	2
	Neutropénie*	8	8
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	43	5
	Nausée	25	0

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
	Dyspepsie	19	0
	Stomatite*	17	2
	Douleur abdominale	16	2
	Constipation	14	0
	Douleur abdominale haute	13	0
	Vomissements	11	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	44	6
	Œdème périphérique	24	2
	Pyrexie	17	2
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	21	0
	Sinusite*	19	0
	Bronchite	11	0
	Pneumonie*	11	10
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse de l'appétit	16	2
	Hyperuricémie	16	0
	Hypoalbuminémie	14	0
	Hypokaliémie	13	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique*	40	3
	Arthralgie	24	2
	Spasmes musculaires	19	3
Affections du système nerveux	Étourdissements	19	0
	Céphalée	13	0
Affections psychiatriques	Anxiété	16	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	22	2
	Dyspnée	21	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses*	41	0
	Éruption cutanée*	29	5
	Prurit	14	0
Affections vasculaires	Hémorragies*	30	0
	Hypertension*	14	5

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

Macroglobulinémie de Waldenström

Monothérapie

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 16](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® (420 mg par jour) d'une durée médiane de 11,7 mois dans l'étude PCYC-1118E. Les patients avaient reçu IMBRUVICA® jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 29](#).

Tableau 16 : Effets indésirables[†] signalés au cours de l'étude PCYC-1118E (n = 63)

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Fréquence	
		Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	25	17
	Thrombocytopénie	17	13
	Anémie	16	3
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	37	0
	Nausée	21	0
	Stomatite*	16	0
	Reflux gastro-œsophagien	13	0
Affections générales et anomalies au site d'administration	Fatigue	21	0
Infections et infestations	Sinusite	19	0
	Infection des voies respiratoires supérieures	19	0
	Pneumonie*	14	6
	Infection cutanée*	14	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	21	0
	Arthropathie	13	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont les kystes et les polypes)	Cancer de la peau*	11	0
Affections du système nerveux	Étourdissements	14	0
	Céphalées	13	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	19	0
	Toux	13	0

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Fréquence	
		Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*	22	0
	Ecchymose*	16	0
	Prurit	11	0

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.
† Sont présentés ici les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 10 % ou les effets indésirables biologiquement plausibles.

Le profil d'innocuité d'IMBRUVICA® chez des patients qui avaient déjà été traités pour une MW et qui n'ont pas répondu à un traitement contenant du rituximab dans le groupe non randomisé traité par monothérapie de la sous-étude de l'essai PCYC-1127-CA (n = 31) concordait avec le profil d'innocuité d'IMBRUVICA® dans l'étude PCYC-1118E.

Traitement en association

Les effets indésirables présentés dans le [Tableau 17](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® + rituximab avec une durée médiane de 25,8 mois et l'exposition au placebo + rituximab avec une durée médiane de 15,5 mois chez des patients atteints de MW dans l'étude iINNOVATE (PCYC-1127-CA). Le rituximab a été administré toutes les semaines pendant 4 semaines consécutives. Deux cycles de traitement ont ainsi été administrés (semaines 1 à 4 et semaines 17 à 20). IMBRUVICA® ou le placebo était administré chaque jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les anomalies hématologiques sont présentées dans le [Tableau 30](#).

Tableau 17 : Effets indésirables signalés au cours de l'étude iINNOVATE^a

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + rituximab (n = 75)		Placebo + rituximab (n = 75)	
	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	19	11	29	17
Neutropénie*	16	12	11	4
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	15	12	3	1
Insuffisance cardiaque congestive	3	3	0	0
Ischémie myocardique	3	1	0	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	28	0	15	1
Nausée	21	0	12	0

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + rituximab (n = 75)		Placebo + rituximab (n = 75)	
	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %
Dyspepsie	16	0	1	0
Affections générales et anomalies au site d'administration				
Œdème périphérique	17	0	12	1
Infections et infestations				
Pneumonie*	19	13	5	3
Infection cutanée*	17	3	3	0
Infection urinaire	13	0	0	0
Bronchite	12	3	7	0
Grippe	12	0	7	1
Gastroentérite	7	3	1	0
Infection des voies respiratoires	7	3	3	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Chute	4	3	4	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	11	0	1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique*	35	4	21	3
Arthralgie	24	3	11	1
Spasmes musculaires	17	0	12	1
Affections psychiatriques				
Insomnie	11	0	4	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	17	0	11	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Ecchymoses*	37	1	5	0
Éruption cutanée*	24	1	11	0

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	IMBRUVICA® + rituximab (n = 75)		Placebo + rituximab (n = 75)	
	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %	Tous les grades %	Grades 3 ou 4 %
Affections vasculaires				
Hémorragie*	32	3	17	3
Hypertension*	20	13	5	4

Les événements sont présentés par classe de systèmes-organes et par fréquence décroissante de l'effet indésirable dans le groupe traité par IMBRUVICA® + rituximab.

^a Effets survenus à une incidence ≥ 10 % et plus élevée d'au moins 5 % dans le groupe traité par IMBRUVICA® + rituximab par comparaison au groupe traité par placebo + rituximab, ou événements indésirables graves survenus à une incidence ≥ 2 % et plus élevée d'au moins 2 % dans le groupe traité par IMBRUVICA® + rituximab comparativement au groupe traité par placebo + rituximab, ou effets indésirables biologiquement plausibles.

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 ont été observées chez 1 % des patients traités par IMBRUVICA® + rituximab et chez 16 % des patients traités par placebo + rituximab.

Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique)

Les effets indésirables décrits dans le [Tableau 18](#) ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA® (420 mg par jour) d'une durée médiane de 4,4 mois dans l'étude PCYC-1129-CA. Les anomalies hématologiques observées en laboratoire figurent dans le [Tableau 31](#).

Tableau 18 : Effets indésirables (tous les grades) signalés chez au moins 10 % des patients adultes présentant une GVH chronique traitée par IMBRUVICA® à 420 mg – Étude PCYC-1129-CA (n = 42)

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	36	10
	Stomatite*	29	2
	Nausée	26	0
	Constipation	12	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	57	12
	Pyrexie	17	5
	Œdème périphérique	12	0

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Infections et infestations	Pneumonie*	21	10
	Infection des voies respiratoires supérieures	19	0
	Sepsis*	10	10
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	17	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	12	7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	29	2
	Douleur musculosquelettique*	14	5
Affections du système nerveux	Céphalées	17	5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	14	0
	Dyspnée	12	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses*	41	0
	Éruption cutanée*	12	0
Affections vasculaires	Hémorragies*	26	0
* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.			

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Maladie chronique du greffon contre l'hôte

Les effets indésirables décrits ci-dessous dans le [Tableau 19](#) reflètent l'exposition à IMBRUVICA® pendant une durée médiane de 7,1 mois (intervalle : 0,2 à 25,9 mois) dans l'étude PCYC-1146-IM chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (voir [14.1 Études cliniques par indication, Maladie chronique du greffon contre l'hôte \[GVH chronique\] – Patients pédiatriques](#)). Les anomalies hématologiques observées en laboratoire sont décrites au [Tableau 32](#).

Tableau 19 : Effets indésirables signalés chez au moins 10 % des patients pédiatriques et jeunes adultes présentant une GVH chronique en rechute ou réfractaire – Étude PCYC-1146-IM (n = 47)

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	Tous les grades (%)	Grade 3 ou plus élevé (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	13	3
Affections cardiaques	Tachycardie sinusale	11	0
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	28	2
	Douleur abdominale*	23	4
	Stomatite*	21	9
	Vomissements	19	2
	Nausée	19	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	30	11
Affections du système immunitaire	Hypogammaglobulinémie*	11	0
Infections et infestations	Pneumonie*	21	11
	Infection cutanée*	17	4
	Sepsis*	11	9
Investigations	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT)	11	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie*	15	6
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique*	15	2
	Arthralgie	13	2
Affections du système nerveux	Céphalées	17	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	19	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymoses*	21	0
	Éruption cutanée*	19	2
	Prurit	13	0
Affections vasculaires	Hémorragie*	17	0
	Hypertension*	11	4

* Englobe plusieurs termes correspondant à l'effet indésirable.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Leucémie lymphoïde chronique n'ayant jamais été traitée auparavant

Monothérapie

Les événements indésirables peu fréquents signalés chez les patients traités par IMBRUVICA® comprenaient :

Affections oculaires : douleur oculaire (6 %), corps flottants (6 %), cataracte (5 %), cécité unilatérale (1 %), hémorragie rétinienne (< 1 %)

Événements hémorragiques majeurs (4 %) : hémorragie cérébrale (< 1 %), hyphéma (< 1 %), hémorragie post-intervention (< 1 %), hémorragie sous-arachnoïdienne (< 1 %), hémorragie sous-durale (< 1 %), hématome traumatique (< 1 %), hémorragie vitrénne (< 1 %)

Cancer de la peau autre que le mélanome : carcinome épidermoïde (4 %)

Traitement en association avec l'obinutuzumab

Les événements indésirables peu fréquents signalés chez les patients traités par IMBRUVICA® + obinutuzumab comprenaient :

Affections cardiaques : arythmies cardiaques (19,5 %, y compris palpitations [6,2 %], bradycardie [4,4 %], tachycardie [2,7 %], syncope [1,8 %])

Affections oculaires : cataracte (8,8 %)

Traitement en association avec le rituximab

Les événements indésirables peu fréquents signalés chez les patients traités par IMBRUVICA® + rituximab comprenaient :

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire (8 %)

Affections oculaires : vision trouble (9 %), hémorragie rétinienne et intravitréenne (< 1 %)

Infections et infestations : sinusite (9 %), infection urinaire (9 %)

Néoplasmes bénins, malins et non précisés : cancer de la peau autre que le mélanome (4 %)

Traitement à durée déterminée en association avec le vénétoclax

Les événements indésirables peu fréquents signalés chez les patients traités par IMBRUVICA® + vénétoclax comprenaient :

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque (1 %)

Affections générales et anomalies au site d'administration : asthénie (6 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie (4 %)

Patients pédiatriques atteints de GVH chronique

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque (1,6 %), tachyarythmie ventriculaire (1,6 %)

Affections oculaires : vision trouble (1,6 %)

Affections gastro-intestinales : constipation (9,7 %), dyspepsie (4,8 %)

Troubles généraux et anomalie au site d'administration : œdème périphérique (6,5 %), fatigue (6,5 %), asthénie (1,6 %)

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures (6,5 %)

Investigations : augmentation de l'AST (9,7 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit (6,5 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasme musculaire (6,5 %)

Affections psychiatriques : insomnie (6,5 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : maladie pulmonaire interstitielle (8,1 %), dyspnée (4,8 %)

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Leucémie lymphoïde chronique n'ayant jamais été traitée auparavant

Monothérapie

Tableau 20 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) observées en laboratoire au cours de l'étude RESONATE-2 (PCYC-1115-CA)

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® n = 135		Chlorambucil n = 132	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	36	0	39	2
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	55	28	67	31
Diminution de la numération plaquettaire ^c	47	7	58	14

^a Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN.

^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < 2,0; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.

^c Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < LIN; Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN, ou < 20 x 10⁹/L.

Traitement en association avec l'obinutuzumab

Tableau 21 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) observées en laboratoire au cours de l'étude iLLUMINATE (PCYC-1130-CA)

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® + obinutuzumab (n = 113)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 115)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	27	0	34	0
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	60	40	74	39
Diminution de la numération plaquettaire ^c	62	22	57	17

^a Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN.

^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < 2,0; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.

^c Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < LIN; Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN, ou < 20 x 10⁹/L.

Traitement en association avec le rituximab

Tableau 22 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) et biochimiques (selon les critères CTCAE) observées en laboratoire au cours de l'étude ECOG-1912

	IMBRUVICA® + rituximab (n = 352)		Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (n = 158)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies hématologiques				
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	26	0	51	2
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	53	30	70	44
Diminution de la numération plaquettaire ^c	43	7	69	25
Anomalies biochimiques^d				
Augmentation de l'AST	25	3	23	< 1
Augmentation de la bilirubine	30	2	15	0
Augmentation de la créatinine	38	1	17	1

^a Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN.
^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < 2,0; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < LIN; Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN, ou < 20 x 10⁹/L.
^d D'après les analyses de laboratoire selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v4.03 du National Cancer Institute.

Traitement à durée déterminée en association avec le vénétoclax

Tableau 23 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) et biochimiques (selon les critères CTCAE) observées en laboratoire au cours de l'étude GLOW (CLL3011)

	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 106) (%)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 105) (%)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Anomalies biochimiques^a				
Augmentation de l'ALT	21	3	25	3
Augmentation de l'AST	22	2	29	3
Augmentation de la bilirubine	34	2	24	1

	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 106) (%)		Chlorambucil + obinutuzumab (n = 105) (%)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Diminution de la clairance de la créatinine	38	5	16	1
Augmentation de la créatinine	31	1	16	0
Hyperkaliémie	29	2	21	1
Hyperuricémie	35	8	18	5
Hypoalbuminémie	34	0	19	2
Hypocalcémie	25	0	29	0
Hypokaliémie	24	3	9	0
Hyponatrémie	24	8	25	1
Anomalies hématologiques				
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	76	42	90	54
Diminution de la numération plaquettaire ^c	49	13	74	31
Diminution du taux d'hémoglobine ^d	36	0	40	0

^a D'après les analyses de laboratoire selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v4.03 du National Cancer Institute.

^b Unités = $\times 10^9/L$; Grade 1 : $\geq 1,5$ à $< 2,0$; Grade 2 : $\geq 1,0$ à $< 1,5$; Grade 3 : $\geq 0,5$ à $< 1,0$; Grade 4 : $< 0,5$.

^c Grade 1 : diminution $\geq 10,5$ % à $< 24,5$ % et $<$ limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution $\geq 24,5$ % à $< 49,5$ % et $<$ LIN; Grade 3 : diminution $\geq 49,5$ % à $< 74,5$ % et $<$ LIN; Grade 4 : diminution $\geq 74,5$ % et $<$ LIN, ou $< 20 \times 10^9/L$.

^d Grade 1 : diminution $\geq 10,5$ % à $< 24,5$ % et $<$ LIN; Grade 2 : diminution $\geq 24,5$ % à $< 49,5$ % et $<$ LIN; Grade 3 : diminution $\geq 49,5$ % à $< 74,5$ % et $<$ LIN; Grade 4 : diminution $\geq 74,5$ % et $<$ LIN.

Tableau 24 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) et biochimiques (selon les critères CTCAE) observées en laboratoire au cours de l'étude CAPTIVATE (PCYC-1142-CA)^a

	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 323) (%)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Anomalies biochimiques^b		
Augmentation de la phosphatase alcaline	22	< 1
Augmentation de l'ALT	20	2
Augmentation de l'AST	23	2
Augmentation de la bilirubine	28	3
Augmentation de la créatinine	20	0
Hyperkaliémie	26	2

	IMBRUVICA® + vénétoclax (n = 323) (%)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Hypernatrémie	43	0
Hyperuricémie	26	26
Hypocalcémie	38	< 1
Hypomagnésémie	32	1
Anomalies hématologiques		
Diminution du nombre de neutrophiles ^c	72	37
Diminution de la numération plaquettaire ^d	60	11
Diminution du taux d'hémoglobine ^e	22	< 1

^a Les données regroupées sur l'innocuité proviennent de la cohorte sous traitement à durée déterminée et des 16 premiers cycles de la cohorte présentant une MRM.

^b D'après les analyses de laboratoire selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v4.03 du National Cancer Institute.

^c Unités = $\times 10^9/L$; Grade 1 : $\geq 1,5$ à $< 2,0$; Grade 2 : $\geq 1,0$ à $< 1,5$; Grade 3 : $\geq 0,5$ à $< 1,0$; Grade 4 : $< 0,5$.

^d Grade 1 : diminution $\geq 10,5$ % à $< 24,5$ % et $<$ limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution $\geq 24,5$ % à $< 49,5$ % et $<$ LIN; Grade 3 : diminution $\geq 49,5$ % à $< 74,5$ % et $<$ LIN; Grade 4 : diminution $\geq 74,5$ % et $<$ LIN, ou $< 20 \times 10^9/L$.

^e Grade 1 : diminution $\geq 10,5$ % à $< 24,5$ % et $<$ LIN; Grade 2 : diminution $\geq 24,5$ % à $< 49,5$ % et $<$ LIN; Grade 3 : diminution $\geq 49,5$ % à $< 74,5$ % et $<$ LIN; Grade 4 : diminution $\geq 74,5$ % et $<$ LIN.

< 1 est utilisé pour les fréquences supérieures à 0 et inférieures à 0,5 %.

Leucémie lymphoïde chronique ayant déjà été traitée auparavant

Monothérapie

Tableau 25 : Anomalies hématologiques (selon les critères de l'IWCLL) observées en laboratoire au cours de l'étude RESONATE (étude PCYC-1112-CA)

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® n = 195		Ofatumumab n = 191	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	36	0	21	0
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	51	23	57	26
Diminution de la numération plaquettaire ^c	52	5	45	10

^a Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN.

^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < 2,0; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.

^c Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < LIN; Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN, ou < 20 x 10⁹/L.

Traitement en association

Tableau 26 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères de l'IWCLL) au cours de l'étude HELIOS (étude CLL3001)

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® + BR (n = 287)		Placebo + BR (n = 287)	
	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	54	2	61	3
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	90	72	88	70
Diminution de la numération plaquettaire ^c	83	33	82	27

^a Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < limite inférieure de la normale (LIN); Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN.

^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < 2,0; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.

^c Grade 1 : diminution ≥ 10,5 % à < 24,5 % et < LIN; Grade 2 : diminution ≥ 24,5 % à < 49,5 % et < LIN; Grade 3 : diminution ≥ 49,5 % à < 74,5 % et < LIN; Grade 4 : diminution ≥ 74,5 % et < LIN, ou < 20 x 10⁹/L.

Lymphome à cellules du manteau

Tableau 27 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères CTCAE) au cours de l'étude PCYC-1104-CA

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® (n = 111)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	39	4
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	46	24
Diminution de la numération plaquettaire ^c	57	14

^a Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80.
^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Unités = 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0.

Lymphome de la zone marginale

Tableau 28 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères CTCAE) au cours de l'étude PCYC-1121-CA

Paramètres de laboratoire	IMBRUVICA® (n = 63)	
	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	43	13
Diminution du taux de neutrophiles ^b	22	13
Diminution de la numération plaquettaire ^c	49	6

^a Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80.
^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Unités = 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0.

Macroglobulinémie de Waldenström

Monothérapie

Tableau 29 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères CTCAE) au cours de l'étude PCYC-1118E

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® (n = 63)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	13	8
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	44	19
Diminution de la numération plaquettaire ^c	43	13

^a Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80.
^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Unités = 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0.

Traitement en association

Tableau 30 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères CTCAE) au cours de l'étude iNOVATE (PCYC-1127-CA)

Paramètre de laboratoire	IMBRUVICA® + rituximab (n = 75) n (%)		Placebo + rituximab (n = 75) n (%)	
	Tous les grades	Grades 3 + 4	Tous les grades	Grades 3 + 4
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	12 (16,0)	1 (1,3)	18 (24,0)	8 (10,7)
Diminution du nombre de neutrophiles ^b	19 (25,3)	7 (9,3)	16 (21,3)	5 (6,7)
Diminution de la numération plaquettaire ^c	17 (22,7)	1 (1,3)	13 (17,3)	4 (5,3)

n : nombre de patients qui ont reçu au moins une dose d'ibrutinib dans chaque population d'analyse.
^a Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80.
^b Unités = x10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Unités = 10⁹/L; Grade 1 : ≥75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0.
 Les anomalies qui se sont aggravées après la première dose de traitement de l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude sont incluses dans ce tableau.

Maladie chronique du greffon contre l'hôte – Adultes

Tableau 31 : Anomalies hématologiques observées en laboratoire (selon les critères CTCAE) chez les patients adultes au cours de l'étude PCYC-1129-CA

Paramètres de laboratoire	IMBRUVICA® (n = 42)	
	Tous les grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Diminution du taux d'hémoglobine ^a	24	2
Diminution du taux de neutrophiles ^b	10	10
Diminution de la numération plaquettaire ^c	33	0

^a Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80.
^b Unités = x 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 1,5 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 1,0 à < 1,5; Grade 3 : ≥ 0,5 à < 1,0; Grade 4 : < 0,5.
^c Unités = 10⁹/L; Grade 1 : ≥ 75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0.

Maladie chronique du greffon contre l'hôte – Patients pédiatriques

Tableau 32 : Anomalies hématologiques et biochimiques observées en laboratoire chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de GVH chronique en rechute ou réfractaire (étude PCYC-1146-IM)

Paramètres de laboratoire	En rechute/réfractaire (n = 47)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Anomalies biochimiques^a		
Augmentation de l'ALT	21	6
Augmentation de la créatinine	43	2
Hypokaliémie	23	4
Hyponatrémie	23	0
Anomalies hématologiques		
Diminution du taux d'hémoglobine ^b	49	13
Diminution de la numération plaquettaire ^c	21	4
^a D'après les analyses de laboratoire selon les critères CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v4.03 du <i>National Cancer Institute</i> . ^b Unités = g/L; Grade 1 : ≥ 100 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 80 à < 100; Grade 3 : < 80. ^c Unités = 10 ⁹ /L; Grade 1 : ≥ 75,0 à < limite inférieure de la normale; Grade 2 : ≥ 50,0 à < 75,0; Grade 3 : ≥ 25,0 à < 50,0; Grade 4 : < 25,0. Des neutropénies de grade 4 sont survenues en cours de traitement chez 4 % des patients.		

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de la surveillance post-commercialisation. Comme ces effets sont signalés spontanément et que la taille de la population concernée n'est pas connue avec précision, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Tableau 33 : Effets indésirables observés après la commercialisation

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections cardiaques	Tachyarythmies ventriculaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Insuffisance cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Affections oculaires	Hémorragie oculaire associée dans certains cas à une perte de vision
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique y compris des événements aigus et/ou fatals (y compris des cas pour lesquels il n'y avait pas d'autres explications claires et pour lesquels les tests de retrait/réintroduction du médicament avaient été positifs)

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
	Cirrhose hépatique
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité
	Maladie pulmonaire interstitielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Infections et infestations	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Réactivation du virus de l'hépatite B (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Infection par le virus de l'hépatite E
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique
	Accident vasculaire cérébral (certains événements ayant entraîné la mort) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Accident ischémique transitoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Accident vasculaire cérébral ischémique (certains événements ayant entraîné la mort) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angio-œdème
	Érythème
	Onychoclasie (fréquemment signalée dans le cadre des essais cliniques)
	Panniculite
	Syndrome de Stevens-Johnson
	Urticaire
	Dermatoses neutrophiliques (dermatose neutrophilique, dermatose aiguë fébrile neutrophilique, pyoderma gangrenosum)
Affections vasculaires	Hémorragies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ibrutinib est métabolisé principalement par l'enzyme 3A du cytochrome P450. L'ibrutinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) *in vitro*. IMBRUVICA® ne doit pas être utilisé avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A. Il faut se référer aux recommandations posologiques si un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 doit être utilisé (voir [4.2 Posologie recommandée et](#)

[ajustement posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés au [Tableau 34](#), au [Tableau 35](#) et au [Tableau 36](#) sont basés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de toxicité. Veuillez suivre les directives relatives à l'ajustement posologique, au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Tableau 34 : Agents susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques d'ibrutinib

Classe/Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib			
Chez des patients atteints de cancers à lymphocytes B			
Inhibiteur modéré du CYP3A (p. ex. érythromycine, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, vérapamil, amiodarone, dronédarone)	ÉC, T	La coadministration d'érythromycine a augmenté la C_{max} , par un facteur de 3,4 et a augmenté l'ASC par un facteur de 3,0. Des simulations suggèrent que le diltiazem pourrait augmenter l'ASC de l'ibrutinib de 5 fois lors d'une administration à jeun.	La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 280 mg pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
Voriconazole	ÉC	Chez les patients atteints de cancers à lymphocytes B, la coadministration de voriconazole a augmenté la C_{max} , par un facteur de 6,7 et a augmenté l'ASC par un facteur de 5,7.	La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 140 mg pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.

Classe/Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Autres inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, itraconazole, cobicistat et posaconazole)	ÉC, T	Chez des sujets en santé, le kétoconazole a entraîné une augmentation de l'exposition à l'ibrutinib, soit une C _{max} et une ASC _{inf} 29 et 26 fois supérieure, respectivement. D'après des simulations menées chez des sujets nourris, le posaconazole peut augmenter l'ASC de l'ibrutinib par un facteur de 7 à 10.	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée et l'utilisation d'un médicament exerçant un effet inhibiteur moins puissant doit être envisagée. Si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A s'avère nécessaire pour une courte période (7 jours ou moins), la prise d'IMBRUVICA® doit être interrompue temporairement, pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.
Chez les patients atteints de GVH chronique			
Inhibiteur modéré du CYP3A (p. ex. érythromycine, ciprofloxacine, fluconazole, imatinib)	C	Chez les patients (de 12 ans et plus) atteints de GVH chronique, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC de 2,2 fois comparativement aux sujets qui n'avaient pas reçu d'inhibiteurs du CYP3A.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Voriconazole Posaconazole à des doses inférieures ou égales à 200 mg 2 fois par jour (suspension)	É	Chez les patients (de 12 ans et plus) atteints de GVH chronique, l'utilisation concomitante d'ibrutinib et de voriconazole ou de posaconazole a entraîné une augmentation de l'ASC de 3,1 fois comparativement aux sujets qui n'avaient pas reçu d'inhibiteurs du CYP3A.	Chez les patients de 12 ans et plus : La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 280 mg pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A. Chez les patients de moins de 12 ans : La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 160 mg/m ² une fois par jour.

Classe/Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Posaconazole à 300 mg 1 fois par jour (comprimés à libération retardée)	T	Des simulations suggèrent une exposition systémique plus élevée avec le posaconazole à 300 mg 1 fois par jour (comprimés à libération retardée) qu'avec le posaconazole à 200 mg 2 fois par jour (suspension) lors d'une administration à jeun.	<p>Chez les patients de 12 ans et plus : La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 140 mg pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.</p> <p>Chez les patients de moins de 12 ans : La dose d'IMBRUVICA® doit être réduite à 80 mg/m² une fois par jour.</p>
Posaconazole à des doses plus élevées ou autres inhibiteurs puissants du CYP3A	T	Des simulations suggèrent que le posaconazole pourrait augmenter l'ASC de l'ibrutinib de 7 à 10 fois lors d'une administration à jeun chez les sujets en santé.	<p>L'utilisation concomitante doit être évitée.</p> <p>Chez les patients de 12 ans et plus : En cas d'utilisation pour une courte période (7 jours ou moins), il faut interrompre temporairement le traitement par IMBRUVICA® pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.</p> <p>Chez les patients de moins de 12 ans : En cas d'utilisation pour une courte période (7 jours ou moins), il faut interrompre temporairement le traitement par IMBRUVICA® pour toute la durée du traitement par l'inhibiteur du CYP3A.</p>
Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'ibrutinib			
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. carbamazépine, rifampicine, phénytoïne et millepertuis commun)	ÉC	L'administration d'IMBRUVICA® avec des inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. la rifampicine) réduit l'exposition plasmatique à l'ibrutinib d'environ 10 fois, et l'exposition au métabolite dihydrodiol d'environ 2,5 fois.	<p>Il faut éviter l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A.</p> <p>Il est recommandé d'envisager l'utilisation d'autres agents dont l'effet inducteur sur le CYP3A est moins important.</p>
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. éfavirenz)	T	Des simulations suggèrent que l'éfavirenz pourrait diminuer jusqu'à 3 fois l'ASC de l'ibrutinib.	Il est recommandé d'envisager l'utilisation d'autres agents dont l'effet inducteur sur le CYP3A est moins important.

Légende : É = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

Tableau 35 : Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'ibrutinib

Classe/Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la glycoprotéine P (P-gp) (p. ex. aliskirène, digoxine, fexofénadine)	T	<p>L'ibrutinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) <i>in vitro</i>. Cependant, il n'existe aucune donnée clinique à ce propos.</p> <p>L'ibrutinib pourrait inhiber la P-gp intestinale à la suite de l'administration d'une dose thérapeutique et modifier l'absorption des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la P-gp.</p>	Afin d'éviter toute interaction possible dans le tractus gastro-intestinal, les substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après IMBRUVICA®.
Substrats de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (p. ex. méthotrexate, topotécan, imatinib)	T	<p>Les études <i>in vitro</i> ont également démontré que l'ibrutinib inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune étude <i>in vivo</i> n'a été réalisée afin de confirmer l'interaction avec ce transporteur.</p> <p>L'ibrutinib pourrait inhiber la BCRP intestinale à la suite de l'administration d'une dose thérapeutique et modifier l'absorption des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la BCRP.</p>	Afin d'éviter toute interaction possible dans le tractus gastro-intestinal, les substrats de la BCRP à marge thérapeutique étroite, tels que le méthotrexate, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après IMBRUVICA®.
Médicaments qui subissent un efflux hépatique induit par la BCRP (p. ex. rosuvastatine)	T	L'ibrutinib pourrait inhiber la BCRP dans le foie et accroître l'exposition aux médicaments qui subissent un efflux hépatique induit par la BCRP.	Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose des médicaments qui subissent un efflux hépatique induit par la BCRP s'ils sont administrés avec IMBRUVICA®, de manière à éviter une augmentation de l'exposition et à réduire le risque d'effets indésirables graves.

Légende : T = théorique

Tableau 36 : Interactions pharmacodynamiques avec les médicaments

Classe/Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants et antiplaquettaires			
Anticoagulants ou médicaments inhibiteurs de la fonction plaquettaire	É	L'utilisation d'IMBRUVICA® peut augmenter le risque de saignement.	Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'IMBRUVICA® (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies).
Médicaments qui allongent l'intervalle PR			
Médicaments qui allongent l'intervalle PR, y compris, mais sans s'y limiter, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques et les glucosides digitaliques, de même que certains antiarythmiques et inhibiteurs de la protéase du VIH.	ÉC	IMBRUVICA® entraîne un allongement de l'intervalle PR.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'IMBRUVICA® (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Légende : É = étude de cas; ÉC = étude clinique

Études sur les interactions médicament-médicament et simulations

Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions médicament-médicament entre l'ibrutinib et des inhibiteurs faibles du CYP3A. Des simulations utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK, pour *physiologically-based pharmacokinetic*) suggèrent que les inhibiteurs faibles du CYP3A (fluvoxamine et azithromycine) pourraient augmenter l'ASC de l'ibrutinib de moins de 2 fois lors d'une administration à jeun.

L'administration concomitante d'IMBRUVICA® et d'inducteurs faibles du CYP3A est possible. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions médicament-médicament entre l'ibrutinib et des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A.

La solubilité de l'ibrutinib dépend du pH; sa solubilité est plus faible à des pH plus élevés. Chez 20 sujets à jeun et en bonne santé, une dose unique de 560 mg d'IMBRUVICA® a été administrée après la prise de 40 mg d'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) une fois par jour pendant 5 jours. Comparativement à l'ibrutinib seul, l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole (une fois par jour) a eu un impact minime sur l'ASC de l'ibrutinib alors que la C_{max} a diminué de 62,50 %. Rien n'indique qu'une C_{max} réduite aurait une signification clinique et les produits médicinaux qui augmentent le pH de l'estomac (p. ex. les inhibiteurs de la pompe à protons) ont été utilisés sans restriction dans les essais cliniques pivots.

In vitro, l'ibrutinib n'a pas modifié significativement la liaison de la warfarine (liée principalement à l'albumine) aux protéines plasmatiques.

Des études *in vitro* ont indiqué que l'ibrutinib est un faible inhibiteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5. Par ailleurs, le métabolite dihydrodiol de l'ibrutinib est un faible inhibiteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6. *In vitro*, l'ibrutinib et son métabolite dihydrodiol sont tout au plus de faibles inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des patients atteints d'affections malignes à lymphocytes B, une dose unique d'ibrutinib à 560 mg n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au midazolam, un substrat du CYP3A4; de même, deux semaines de traitement par l'ibrutinib à une dose quotidienne de 560 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du midazolam ou du bupropion, un substrat du CYP2B6. La même étude a évalué l'effet de deux semaines de traitement par l'ibrutinib sur les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestel). L'ibrutinib a augmenté l'exposition à l'éthinyloestradiol (augmentation de la C_{max} de 1,3 fois et augmentation de l' ASC_{finale} de 1,4 fois), ce qui ne devrait pas diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les études *in vitro* ont montré que l'ibrutinib n'est pas un substrat de la P-gp ni de la BCRP, de la MRP1, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OATP2B1, de l'OCT1, de l'OAT1 ou de l'OAT3, mais est un substrat de l'OCT2. Le métabolite dihydrodiol et d'autres métabolites sont des substrats de la P-gp. Il est peu probable que l'administration d'ibrutinib avec des inhibiteurs de la P-gp ou d'autres transporteurs majeurs entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes.

9.5 Interactions médicament-aliment

Dans un essai croisé comprenant 8 volontaires en santé, 240 mL de jus de pamplemousse ont été donnés le soir précédent et de nouveau 30 minutes avant une dose unique de 140 mg d'IMBRUVICA[®], suivi par un déjeuner classique 30 minutes après l'administration du médicament. Le jus de pamplemousse a augmenté l'exposition (C_{max} et ASC_{finale} de la dose normalisée) de l'ibrutinib d'environ 4 et 2 fois, respectivement. Pendant le traitement par IMBRUVICA[®], il ne faut pas consommer de pamplemousses et d'oranges de Séville (oranges amères), car ces aliments contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les suppléments comme l'huile de poisson, la graine de lin ou les préparations à base de vitamine E doivent par ailleurs être évités, car ils peuvent augmenter le risque de saignement associé à IMBRUVICA[®] (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies](#)).

Lorsque l'ibrutinib est pris avec des aliments, l'ASC et la C_{max} sont respectivement et approximativement 2 fois et jusqu'à 4,5 fois plus élevées que lorsqu'il est administré après un jeûne d'une nuit. L'exposition au métabolite dihydrodiol, lorsque le médicament est pris avec des aliments, est environ 2 fois plus élevée que lorsqu'il est administré après un jeûne d'une nuit (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). IMBRUVICA[®] peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Il faut éviter l'utilisation concomitante du millepertuis commun et d'IMBRUVICA[®], car cette plante médicinale est un puissant inducteur du CYP3A.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Lors d'une étude *in vitro* évaluant la fonction plaquettaire chez l'humain, il a été démontré que l'ibrutinib avait un effet inhibiteur sur l'agrégation des plaquettes induite par le collagène.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ibrutinib est une petite molécule produisant une inhibition ciblée de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). L'ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site de liaison actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition de l'activité enzymatique de cette dernière. La BTK, membre de la famille des Tec kinases, est une molécule des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR). La voie du BCR est impliquée dans la pathogenèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, dont la LLC. En plus du rôle qu'elle exerce dans les voies de signalisation du BCR médiée par les antigènes, la BTK intervient dans les voies de signalisation des récepteurs des chimiokines tels que CXCR4 et CXCR5, qui participent à la circulation et à l'écotaxie des lymphocytes B. Les résultats d'études non cliniques montrent que l'ibrutinib inhibe la prolifération et la survie des lymphocytes B malins, ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat.

L'association à double action de l'ibrutinib et du vénétoclax exerce un effet synergique issu des modes d'action distincts et complémentaires de ces deux agents, ciblant de préférence des compartiments cellulaires distincts et des sous-populations de cellules de LLC de façon à éliminer les cellules de LLC en division et au repos. L'ibrutinib mobilise les cellules de LLC dans le sang périphérique à partir des ganglions lymphatiques et d'autres niches lymphoïdes, ce qui rend ces cellules plus sensibles à l'apoptose induite par le vénétoclax. L'ibrutinib accélère également l'apoptose des cellules de LLC en augmentant leur dépendance à l'égard de la protéine BCL-2, ce qui les rend plus sensibles au vénétoclax. Dans les modèles tumoraux précliniques, l'association de l'ibrutinib et du vénétoclax a entraîné une augmentation de l'apoptose cellulaire et de l'activité antitumorale comparativement à l'un ou l'autre de ces agents utilisé en monothérapie.

L'ibrutinib est également un inhibiteur qui se lie de façon covalente à la kinase des lymphocytes T inducible par l'interleukine-2 (ITK), une enzyme activant les lymphocytes T. Il a été montré que la BTK et l'ITK sont toutes deux essentielles dans la pathogenèse de la GVH chronique.

10.2 Pharmacodynamie

Lymphocytose

Après l'instauration d'IMBRUVICA® en monothérapie dans le cadre des études cliniques contrôlées sur la LLC, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes (soit une augmentation ≥ 50 % par rapport au départ et un nombre absolu supérieur à 5 000/ μL), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, s'est produite chez une majorité (57 à 69 %) des patients. Dans une étude menée chez des patients recevant IMBRUVICA® en association avec BR, une lymphocytose est survenue chez 7 % des patients. Dans une étude menée chez des patients recevant IMBRUVICA® en association avec l'obinutuzumab, une lymphocytose est survenue chez 7 % des patients. Dans l'étude clinique sur le LCM, cet effet est survenu chez certains patients (35 %) traités par IMBRUVICA®. Cette lymphocytose observée pourrait être un effet pharmacodynamique de l'inhibition de l'écotaxie et de l'adhésion cellulaires médiées par la BTK et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques. La lymphocytose survient généralement pendant les toutes premières semaines du traitement par IMBRUVICA® (délai médian de 1 à 2 semaines) et disparaît habituellement dans un délai médian de 12 à 14 semaines chez les patients atteints de LLC, et dans un délai médian de 8 semaines chez les patients atteints de LCM.

Chez certains patients, une augmentation importante du nombre de lymphocytes circulants (p. ex. $> 400\ 000/\mu\text{L}$) a été observée et peut être associée à un risque accru de leucostase.

Aucun cas de lymphocytose n'a été observé chez les patients atteints de MW traités par IMBRUVICA®.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude à double insu, à répartition aléatoire et à quatre permutations portant sur une dose unique, avec contrôle par placebo et agent de comparaison actif a été menée dans le but d'évaluer les effets de doses suprathérapeutiques d'ibrutinib de 840 et de 1 680 mg sur les paramètres des intervalles à l'ECG chez des sujets en santé parmi lesquels 9 ont reçu l'ibrutinib (840 ou 1 680 mg), le témoin négatif (placebo) et l'agent de comparaison actif (moxifloxacine).

L'ibrutinib a entraîné un allongement de l'intervalle PR proportionnel à la dose et à la concentration. En comparaison au placebo, la différence maximale observée dans la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle PR a été de 3,9 ms (IC à 90 % : 0,17 à 7,70) à la dose de 840 mg et de 7,6 ms (IC à 90 % : 3,04 à 12,10) à la dose de 1 680 mg.

L'ibrutinib a aussi entraîné une réduction de la fréquence cardiaque. En comparaison au placebo, la différence maximale observée dans la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la fréquence cardiaque a été de -4,8 bpm (IC à 90 % : -9,08 à -0,54) à la dose de 840 mg et de -5,9 bpm (IC à 90 % : -9,49 à -2,28) à la dose de 1 680 mg.

Dans cette étude, des C_{max} moyennes de 304 ng/mL (intervalle de 60 à 670 ng/mL) et de 719 ng/mL (intervalle de 261 à 1 890 ng/mL) ont été atteintes après l'administration d'une dose unique de 840 mg et de 1 680 mg, respectivement. La C_{max} moyenne à l'état d'équilibre observée chez les sujets ayant reçu des doses quotidiennes de 560 mg était de 164 ng/mL (intervalle de 5,23 à 956 ng/mL).

Selon l'analyse des données de cette étude sur la réponse en lien avec l'exposition, un raccourcissement proportionnel à la concentration de l'intervalle QTcF a été prédit, avec une variation du QTcF estimée de -3,8 ms [IC à 90 % : -5,88 à -1,80] et de -7,1 ms [IC à 90 % : -10,2 à -3,94] aux doses supratherapeutiques de 840 et de 1 680 mg, respectivement.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'ibrutinib est rapidement absorbé après son administration par voie orale (T_{max} médian d'une à deux heures). La biodisponibilité absolue lors d'une administration à jeun ($n = 8$) était de 2,9 % (IC à 90 % : 2,1 à 3,9), et lors de l'association avec un repas, elle était de 7,6 % (IC à 90 % : 6,4 à 9,0). La modélisation pharmacocinétique de population semble indiquer que la pharmacocinétique de l'ibrutinib ne diffère pas significativement chez les patients atteints de différentes hémopathies malignes à cellules B. L'exposition à l'ibrutinib augmente avec des doses allant jusqu'à 840 mg. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ibrutinib à l'état d'équilibre lorsqu'il est administré en monothérapie figurent au [Tableau 37](#). Une variabilité importante d'exposition a été observée entre les patients.

Tableau 37 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ibrutinib à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cancers à lymphocytes B

	ASC _{0-24h}				C _{max}			
	n	Moyenne (ÉT) (ng.h/mL)	Intervalle (ng.h/mL)	CV (%)	n	Moyenne (ÉT) (ng/mL)	Intervalle (ng/mL)	CV (%)
420 mg	71	732 (521)	102 – 2 333	71,1	73	137 (118)	11,2 – 609	86,1
560 mg	43	953 (705)	115 – 3 372	74,0	45	164 (164)	5,23 – 956	99,9

ASC = aire sous la courbe
C_{max} = concentration maximale
ÉT = écart-type
CV = coefficient de variation

L'exposition à l'ibrutinib concordait entre les patients atteints de MW traités par ibrutinib à 420 mg par jour en association avec du rituximab et les patients atteints de cancers à lymphocytes B traités par ibrutinib en agent unique à 420 mg par jour.

Chez les patients présentant une GVH chronique qui recevaient une dose de 420 mg, l'ASC à l'état d'équilibre observé (moyenne ± écart-type) était de 1 159 ± 583 ng.h/mL.

La prise d'ibrutinib avec un déjeuner riche en gras, par rapport à une prise après un jeûne d'une nuit, a donné lieu à une ASC_{finale} et à une C_{max} environ 2 fois et jusqu'à 4,5 fois plus élevées, respectivement. L'exposition au métabolite dihydrodiol, lorsque le médicament est pris avec des aliments, est environ 2 fois plus élevée que lorsqu'il est administré après un jeûne d'une nuit. Le délai avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) passe d'environ 2 heures à 4 heures lorsque le médicament est pris avec des aliments.

Distribution

La liaison de l'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 de distribution (V_d) était 683 L et le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d,éé}/F$) est d'environ 10 000 litres. La liaison du métabolite dihydrodiol aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était de 91 % à une concentration de 475 ng/mL.

La proportion de la fraction libre d'ibrutinib est inversement liée aux concentrations plasmatiques de glycoprotéine α 1-acide et d'albumine chez l'humain. Environ 12 % de la C_{max} et 51 % de l' ASC_{0-72h} de la radioactivité étaient attribuables à la liaison covalente aux protéines plasmatiques chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique de 140 mg d'ibrutinib radio-marqué au ^{14}C . *In vitro*, l'ibrutinib se lie de façon à la fois réversible et covalente à la sérumalbumine humaine, et à un degré moindre, à l' α -1 glycoprotéine acide.

Métabolisme

L'ibrutinib est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P450 en vue de produire un métabolite dihydrodiol dominant ayant une action inhibitrice sur la BTK environ 15 fois plus faible que celle de l'ibrutinib. À l'état d'équilibre, l'exposition systémique au métabolite dihydrodiol correspond à 2,5 fois celle de la molécule mère chez des patients ayant reçu une dose quotidienne de 420 mg. D'autres métabolites circulants importants comprennent le M25 (transformation par ouverture oxydative de la pipéridine suivie d'une oxydation en acide carboxylique), le M34 (transformation par ouverture oxydative de la pipéridine suivie d'une réduction en alcool primaire), M23 (provenant de l'hydrolyse de l'amide) et le M21 (hydroxylation de la fraction phényle, suivie de sulfatation). Les métabolites M23, M25 et M34 exercent une action faible à négligeable sur la BTK et l'activité du métabolite M21 n'a pas été étudiée. À l'état d'équilibre, l'exposition à ces métabolites est inconnue.

Les études *in vitro* semblent indiquer que l'implication du CYP2D6 dans le métabolisme oxydatif de l'ibrutinib est minime. Le résultat d'études *in vitro* sur la cinétique enzymatique a révélé que le taux de métabolisme de l'ibrutinib en son métabolite dihydrodiol par le CYP2D6 recombinant humain était plus bas chez les personnes présentant le phénotype de métaboliseur lent que chez ceux présentant le phénotype de type sauvage. De plus, dans le cadre de l'étude du bilan de masse chez l'humain, deux sujets ayant un génotype de métaboliseur lent du CYP2D6 ont montré un profil pharmacocinétique semblable à celui de quatre métaboliseurs rapides.

Élimination

La clairance intraveineuse était respectivement de 62 et 76 L/h après une administration à jeun et non à jeun. Consécutivement à l'important effet de premier passage, la clairance orale apparente est d'environ 2 000 et 1 000 L/h, respectivement après une administration à jeun et non à jeun.

La demi-vie de l'ibrutinib est de 4 à 6 heures. La demi-vie du métabolite dihydrodiol est de 6 à 11 heures. Comparativement à l'administration d'une dose unique d'ibrutinib, une accumulation de la molécule mère et du métabolite dihydrodiol inférieure au double a été observée à la suite d'une administration de dose quotidienne.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 140 mg d'ibrutinib radio-marqué au ^{14}C à des sujets en bonne santé, environ 90 % de la radioactivité a été excrétée dans les 168 heures, la majorité (80 %) étant excrétée dans les selles, et moins de 10 %, dans l'urine. L'ibrutinib sous forme inchangée représentait environ 1 % du produit radio-marqué excrété dans les selles et n'a pas été retrouvé dans l'urine, le reste de la dose étant excrétée sous forme de métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents :

Patients pédiatriques atteints d'affections malignes à lymphocytes B

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'ibrutinib en association avec un traitement par rituximab, ifosfamidine, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou par rituximab, vincristine, ifosfamidine, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RVICI) ont été évaluées lors de l'étude 54179060LYM3003 (SPARKLE), une étude en deux parties menée chez des enfants et de jeunes adultes (âgés de 3 à 19 ans) atteints de lymphome non hodgkinien à lymphocytes B matures en rechute ou réfractaire. Les résultats de la partie randomisée (partie 2) de l'étude n'ont pas montré de bénéfices supplémentaires sur le plan de l'efficacité lorsque l'ibrutinib était ajouté à un traitement par RICE ou par RVICI.

La pharmacocinétique de l'ibrutinib a été étudiée pendant la partie de préinclusion (partie 1) de cette étude à partir d'un petit nombre d'échantillons pharmacocinétiques recueillis le Jour 1 du Cycle 1, le Jour 7 du Cycle 1 et le Jour 1 du Cycle 2 chez 21 patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans. Une approche pharmacocinétique de population a été utilisée pour l'estimation de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ chez les enfants. Comme aucune relation exposition-réponse n'a été établie entre la pharmacocinétique de l'ibrutinib et un paramètre d'évaluation clinique (ou un paramètre de substitution) évaluant l'efficacité, la plage d'exposition efficace chez les adultes est inconnue. Les expositions systémiques chez les adultes aux doses cliniquement recommandées sont présentées au [Tableau 37](#).

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, une forte variabilité de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ a été observée. En raison de cette variabilité et de la taille limitée de l'échantillon, aucune relation dose-exposition n'a pu être mise en évidence, quel que soit le groupe d'âge. Chez sept patients âgés de 12 à 17 ans qui recevaient une dose quotidienne de 240 ou de 329 mg/m^2 , les valeurs de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ moyenne estimée de l'ibrutinib par dose et par jour d'étude se situaient entre 162 et 745 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ($n = 3-5$ par dose et par jour d'étude). Chez dix patients âgés de 6 à 11 ans qui recevaient une dose quotidienne de 240, 329 ou 440 mg/m^2 , les valeurs de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ moyenne estimée se situaient entre 70 et 399 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ($n = 1-5$ par dose et par jour d'étude). Chez quatre patients âgés de 3 à 5 ans qui recevaient une dose quotidienne de 240, 329 ou 440 mg/m^2 , les valeurs de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ moyenne estimée se situaient entre 129 et 775 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ($n = 1-2$ par dose et par jour d'étude). On a observé des réductions significatives (48 à 74 %) de l' $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ le Jour 7 du Cycle 1 comparativement au Jour 1 du Cycle 1 chez les patients âgés de 6 à 17 ans, sans qu'aucune cause n'ait été établie.

Patients pédiatriques atteints de GVH chronique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de GVH chronique (n = 57) qui recevaient de l'ibrutinib à raison de 240 mg/m² par jour (patients âgés de 1 an à moins de 12 ans) ou 420 mg par jour (patients âgés de 12 ans à moins de 22 ans), la clairance apparente et le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre étaient généralement similaires parmi les tranches d'âge et les intervalles de surface corporelle.

Le schéma posologique pédiatrique recommandé de 420 mg une fois par jour chez les patients âgés de 12 ans à moins de 22 ans a entraîné des expositions médianes se situant généralement dans l'intervalle d'exposition observé chez les patients adultes atteints de GVH chronique (moyenne géométrique [intervalle de prédiction de 95 %] : 975 [252 à 3 767] ng·h/mL). L'ASC_{0-24h} médiane à l'état d'équilibre (intervalle) était de 1 640 ng·h/mL (150 à 4 760 ng·h/mL) chez les patients âgés de 12 à 21 ans (n = 33).

Le schéma posologique pédiatrique recommandé de 240 mg/m² une fois par jour chez les patients âgés de 1 an à moins de 12 ans a entraîné une exposition plus faible avec l'âge et l'exposition médiane était généralement inférieure à l'exposition moyenne observée chez les patients adultes atteints de GVH chronique. L'ASC_{0-24h} médiane à l'état d'équilibre (intervalle) était de 709 ng·h/mL (182 à 1 620 ng·h/mL) chez les patients âgés de 6 à 12 ans (n = 16) et de 416 ng·h/mL (94,6 à 1 630 ng·h/mL) chez les patients âgés de 2 à 5 ans (n = 7). Chez un patient dont l'âge était supérieur à 1 an strict mais inférieur à 2 ans, les données pharmacocinétiques étaient très limitées. L'ASC_{0-24h} moyenne attendue d'après le modèle pharmacocinétique de population pour un patient de 1 an est de 328 ng·h/mL, soit une valeur environ 3 fois inférieure à la moyenne géométrique de l'ASC_{0-24h} chez l'adulte.

- **Personnes âgées** : Les données pharmacocinétiques portant sur les patients ayant reçu une dose quotidienne de 420 mg ont montré une exposition systémique supérieure à l'ibrutinib (ASC 25 % plus élevée et C_{max} 50 % plus élevée) et à son métabolite dihydrodiol (ASC 48 % plus élevée et C_{max} 56 % plus élevée) à l'état d'équilibre chez les patients âgés de 65 ans et plus, comparativement aux sujets de moins de 65 ans.
- **Sexe** : Les données pharmacocinétiques portant sur les patients ayant reçu une dose quotidienne de 420 mg ont montré une exposition au métabolite dihydrodiol à l'état d'équilibre environ 34 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes, tandis que l'exposition à l'ibrutinib était comparable entre les deux sexes. Les données pharmacocinétiques de population ont indiqué que le sexe n'influe pas de manière significative sur l'élimination de l'ibrutinib de la circulation.
- **Insuffisance hépatique** : L'ibrutinib est métabolisé dans le foie. Lors d'une étude sur l'insuffisance hépatique menée chez des patients non atteints de cancer recevant une seule dose de 140 mg d'IMBRUVICA®, l'ASC de l'ibrutinib a été multipliée par 2,7 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6; classe A Child Pugh), par 8,2 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 10; classe B Child Pugh) et par 9,8 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (n = 8; classe C Child Pugh). La fraction libre de l'ibrutinib augmentait également avec le degré de l'insuffisance hépatique : de 3,0 % en cas d'insuffisance hépatique légère, de 3,8 % en cas d'insuffisance hépatique modérée et de 4,8 % en

cas d'insuffisance hépatique sévère, par comparaison à une augmentation de 3,3 % de la valeur plasmatique observée chez des sujets témoins en santé et appariés, participant à cette même étude. On estime que l'augmentation correspondante de l'exposition à l'ibrutinib non lié ($ASC_{\text{non lié, dernier point quantifiable}}$) est multipliée par 4,1 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, par 9,8 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et par 13 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

- **Insuffisance rénale** : Aucune étude clinique n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'ibrutinib est minime, et l'excrétion par voie urinaire de ses métabolites représente moins de 10 % de la dose. On ne dispose pas de données relatives aux patients atteints d'insuffisance rénale grave ou aux patients sous dialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Capsules et comprimés : conserver à une température ambiante entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Suspension orale : conserver à une température ambiante entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver les seringues et le flacon en position verticale dans la boîte d'origine. Jeter le médicament 3 mois après avoir ouvert le flacon pour la première fois.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

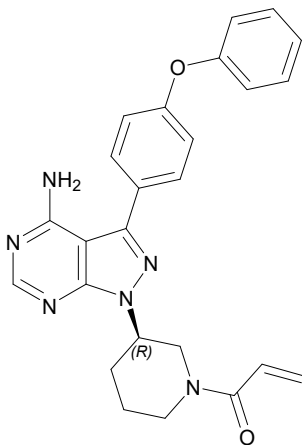
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ibrutinib

Nom chimique : 1 [(3R)-3-[4-amino-3-(4-phénoxyphényl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-pipéridinyl]-2-propén-1-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₂₄N₆O₂ et 440,50 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ibrutinib est un solide cristallin de couleur blanche ou blanchâtre. L'ibrutinib est pratiquement insoluble dans l'eau sur un vaste intervalle de pH (pH de 3 à 8). La substance médicamenteuse comporte un groupe ionisable, la fraction pyrimidine protonée dont le pK_a est de 3,74.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée auparavant

Tableau 38 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M = masculin, F = féminin)
Monothérapie					
RESONATE-2 (PCYC-1115-CA)	Étude de phase III randomisée (1:1), ouverte et contrôlée par témoin actif menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant	IMBRUVICA® (ibrutinib) à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour Chlorambucil ^a	136 133 Total : 269	73 (65-90)	M : 63 % F : 37 %
Traitement en association					
iLLUMINATE (PCYC-1130-CA)	Étude de phase III randomisée (1:1), ouverte et contrôlée par témoin actif menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour + obinutuzumab ^b Chlorambucil ^c + obinutuzumab ^b	113 116 Total : 229	71 (40-87)	M : 64 % F : 36 %
ECOG-1912	Étude de phase III randomisée (2:1), ouverte et contrôlée par témoin actif menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour + rituximab ^d Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR) ^e	354 175 Total : 529	58 (28-70)	M : 67 % F : 33 %

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M = masculin F = féminin)
Traitement à durée déterminée en association					
GLOW (CLL3011)	Étude de phase III randomisée (1:1), ouverte et contrôlée par témoin actif menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour + vénétoclax ^f (15 cycles au total)	106	71 (47-93)	M : 58 % F : 42 %
		Chlorambucil ^c + obinutuzumab ^b (6 cycles au total)	105		
			Total : 211		
CAPTIVATE (PCYC-1142-CA)	Étude de phase II à deux cohortes menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant	Cohorte sous traitement à durée déterminée : IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour + vénétoclax ^f (15 cycles au total)	159	60 (33-71)	M : 67 % F : 33 %
		Cohorte présentant une maladie résiduelle minimale : IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour + vénétoclax ^{f,g} (15 cycles au total)	164	58 (28-69)	M : 63 % F : 37 %
			Total : 323		

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M = masculin F = féminin)
		<p>^a Chlorambucil par voie orale à une dose de départ de 0,5 mg/kg aux Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant au moins 12 cycles, avec la possibilité d'augmenter la dose chez un patient jusqu'à 0,8 mg/kg selon la tolérabilité.</p> <p>^b Obinutuzumab à 1 000 mg par voie intraveineuse aux Jours 1 (ou 100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du premier cycle, suivi par le traitement au premier jour des 5 cycles suivants (6 cycles au total, de 28 jours chacun).</p> <p>^c Chlorambucil par voie orale à une dose de 0,5 mg/kg aux Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant 6 cycles.</p> <p>^d Le rituximab a été commencé au cycle 2 dans le groupe IMBRUVICA® + rituximab.</p> <p>^e La fludarabine a été administrée à une dose de 25 mg/m² et le cyclophosphamide à une dose de 250 mg/m². La fludarabine et le cyclophosphamide ont été administrés aux Jours 1, 2 et 3 des cycles 1 à 6. Le rituximab a été commencé au cycle 1 dans le groupe FCR et 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.</p> <p>^f IMBRUVICA® a été administré en monothérapie pendant 3 cycles, puis en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (comprenant une période d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines). Chaque cycle durait 28 jours. IMBRUVICA® a été administré à raison de 420 mg par jour. Le vénétoclax a été administré tous les jours en commençant par une dose quotidienne de 20 mg pendant 1 semaine, suivie par une dose quotidienne de 50 mg la semaine suivante, de 100 mg la semaine d'après, puis de 200 mg pendant encore une semaine, et enfin à la dose quotidienne recommandée de 400 mg.</p> <p>^g La cohorte présentant une MRM a poursuivi le traitement pendant 1 cycle supplémentaire (cycle 16) au cours duquel la MRM a été évaluée.</p>			

Monothérapie

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® ont été démontrées lors d'un essai contrôlé de phase III, multicentrique, randomisé et ouvert mené chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant, dont 20 présentaient des manifestations cliniques de lymphome à petits lymphocytes (LPL) (étude RESONATE-2 [PCYC-1115-CA]).

Les patients étaient admissibles à l'étude s'ils étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients de 65 à 70 ans devaient présenter au moins l'une des comorbidités suivantes qui pouvaient exclure l'emploi d'une immuno-chimiothérapie composée de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab : clairance de la créatinine < 70 mL/min, numération plaquettaire < 100 000/μL ou hémoglobinémie < 100 g/L, cytopénie auto-immune apparente sur le plan clinique ou indice de performance ECOG de 1 ou 2. Les patients étaient symptomatiques ou asymptomatiques et avaient une maladie active répondant à au moins 1 des critères de nécessité de traitement selon l'*International Workshop on CLL (IWCLL) 2008*. Les patients (n = 269) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® à raison de 420 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, soit du chlorambucil à la dose initiale de 0,5 mg/kg aux Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à concurrence de 12 cycles, avec possibilité d'augmentation de la dose jusqu'à 0,8 mg/kg en fonction de la tolérance du patient. Si la progression de la maladie était confirmée, les patients sous chlorambucil pouvaient passer au traitement par l'ibrutinib. Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI). Les critères secondaires d'évaluation comprenaient le taux de réponse globale (TRG) évalué par le CEI, la survie globale (SG), l'amélioration durable du taux de plaquettes et l'amélioration durable du taux d'hémoglobine.

L'âge médian des sujets était de 73 ans (intervalle de 65 à 90 ans), 63 % d'entre eux étaient des hommes et 91 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG était

de 0 ou 1 chez 91 % des patients et de 2 chez 9 % des patients. Au départ, 45 % des patients étaient atteints d'une LLC de stade clinique avancé (stade de Rai de III ou IV), 35 % avaient au moins une tumeur mesurant 5 cm ou plus, 39 % étaient anémiques, 23 % étaient thrombocytopéniques, 65 % présentaient un taux de β 2-microglobuline > 3 500 μ g/L, 47 % présentaient une clairance de la créatinine < 60 mL/min, 20 % présentaient une délétion 11q et parmi les sujets dont le statut mutationnel *IgHV* (partie variable du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines) était connu (n = 200), 59 % avaient un *IgHV* non muté.

Après un suivi d'une durée médiane de 18,4 mois, la SSP a été évaluée par le CEI d'après les critères de l'IWCLL. Cette évaluation a montré une réduction statistiquement significative (de 84 %) du risque de décès ou de progression de la maladie dans le groupe sous IMBRUVICA®. L'analyse de la SG a démontré une réduction statistiquement significative (de 84 %) du risque de décès parmi les patients sous IMBRUVICA®. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le [Tableau 39](#) et les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression et la survie globale sont présentées respectivement dans la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#).

Tableau 39 : Résultats de l'étude RESONATE-2 menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® n = 136	Chlorambucil n = 133
Survie sans progression ^a		
Médiane	Non atteinte	18,9 mois (IC à 95 % : 14,1 à 22,0)
<i>Hazard ratio</i> (HR)	0,16 (IC à 95 % : 0,091 à 0,28); $p < 0,0001$	
Taux de réponse globale ^{a,b}		
Réponse complète + réponse partielle	82,4 %	35,3 %
Valeur p	$p < 0,0001$	
Survie globale		
Médiane	Non atteinte	Non atteinte
HR	0,16 (IC à 95 % : 0,048 à 0,56); $p < 0,005$	
^a D'après l'évaluation du CEI.		
^b Une nouvelle tomodensitométrie était requise pour confirmer la réponse.		

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude RESONATE-2

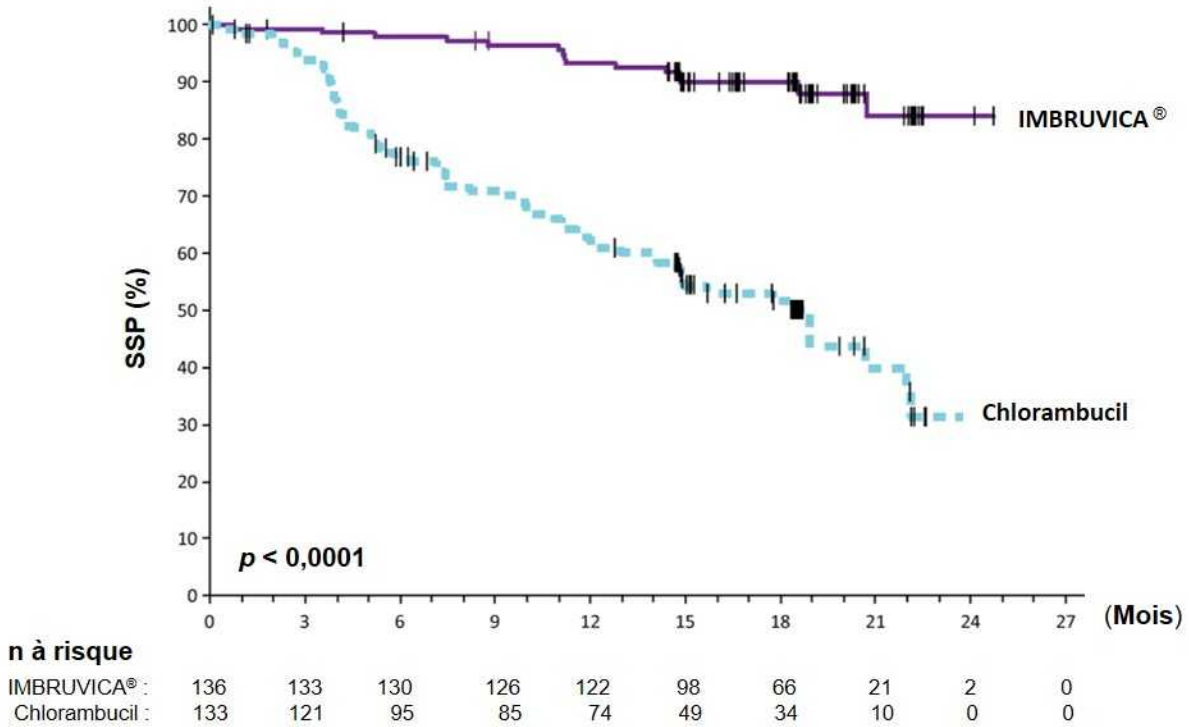
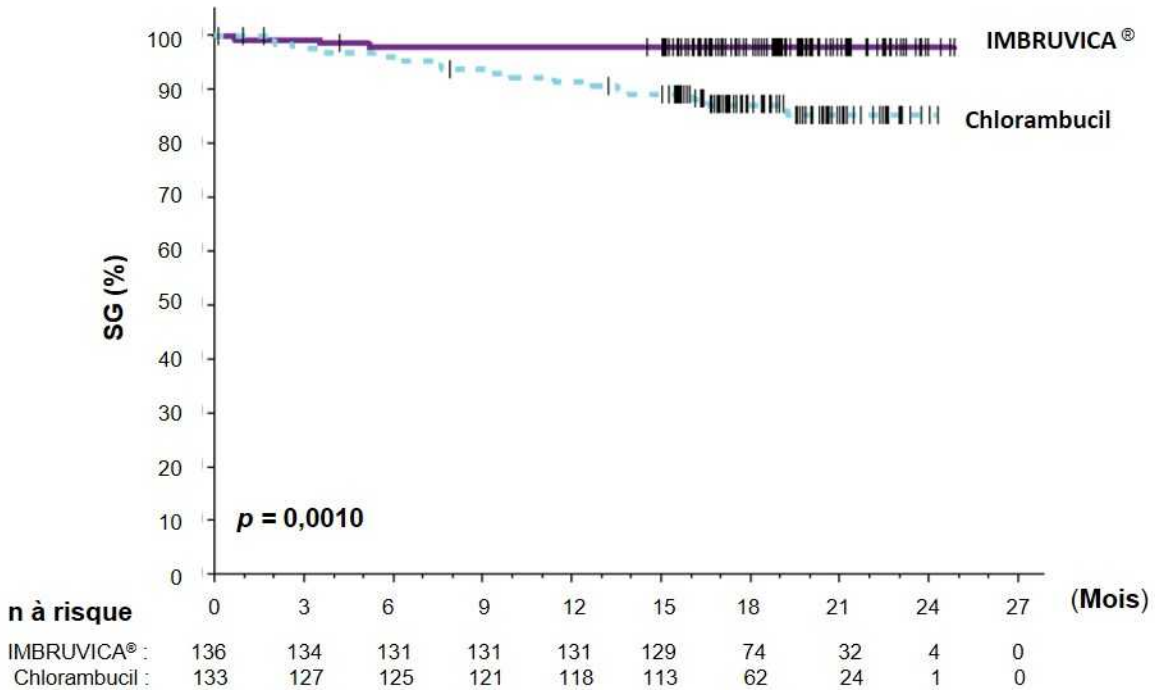


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en IDT) dans l'étude RESONATE-2



La SSP était similaire dans tous les sous-groupes examinés, entre autres selon que la maladie était plus ou moins avancée (stade de Rai de 0-II ou de III-IV; facteur de stratification préétabli), que l'indice de performance ECOG fût de 0-1 ou 2 (facteur de stratification préétabli), que l'âge des patients était < 70 ans ou ≥ 70 ans, que la lymphadénopathie était importante ou non (< 5 cm ou ≥ 5 cm), qu'une cytopénie ait été présente ou non au début de l'étude, que les patients présentaient ou non une délétion 11q, que les patients étaient porteurs du gène *IgHV* muté ou non muté, et que le taux de départ de β2-microglobuline était ≤ 3,5 mg/mL ou > 3,5 mg/mL.

Dans la population en intention de traiter, les patients dont le nombre de plaquettes ou le taux d'hémoglobine a augmenté de façon durable étaient significativement plus nombreux dans le groupe sous IMBRUVICA® que dans le groupe sous chlorambucil : 27 % vs 11 % ($p = 0,0009$) pour les plaquettes; 46 % vs 20 % ($p < 0,0001$) pour l'hémoglobine. Chez les patients qui présentaient une cytopénie au début de l'étude, ceux du groupe IMBRUVICA® étaient significativement plus nombreux que ceux du groupe chlorambucil à avoir obtenu une amélioration des paramètres hématologiques : 77 % vs 43 % ($p = 0,0054$) pour les plaquettes; 84 % vs 46 % ($p < 0,0001$) pour l'hémoglobine.

Pendant le suivi médian de 48 mois (suivi global de 55 mois) de l'étude RESONATE-2 et de son étude de prolongation, la SSP médiane évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte dans le groupe IMBRUVICA®, et était de 15 mois (IC à 95 % : 10,22 à 19,35) dans le groupe chlorambucil; (HR = 0,14 [IC à 95 % : 0,090 à 0,21]). La SSP estimée à 4 ans était de 73,9 % dans le groupe IMBRUVICA® et de 15,5 % dans le groupe chlorambucil, respectivement. L'estimation du taux repère de SG (estimation de Kaplan-Meier) à 48 mois était de 85,5 % dans le groupe IMBRUVICA® et de 75,6 % dans le groupe chlorambucil, indépendamment des 54,9 % des patients qui étaient passés du groupe chlorambucil à un traitement par l'ibrutinib.

Traitement en association avec l'obinutuzumab

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients atteints de LLC jamais traitée auparavant ont été démontrées dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé (étude iLLUMINATE [PCYC-1130-CA]).

L'étude iLLUMINATE, une étude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte et contrôlée comparant IMBRUVICA® en association avec l'obinutuzumab au chlorambucil en association avec l'obinutuzumab a été menée auprès de patients atteints de LLC jamais traitée auparavant, y compris 15 patients ayant des manifestations cliniques de LPL. Les patients étaient symptomatiques ou asymptomatiques et avaient une maladie active répondant à au moins 1 des critères de nécessité de traitement selon l'IWCLL 2008. Les patients inscrits à l'étude étaient âgés de 65 ans ou plus ou avaient moins de 65 ans et présentaient des maladies concomitantes, une fonction rénale réduite déterminée par une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min, ou une délétion 17p/mutation de la protéine tumorale 53 (TP53). Les patients ($n = 229$) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® à raison de 420 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, soit du chlorambucil à raison de 0,5 mg/kg aux Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant 6 cycles. Dans les deux groupes, les patients ont reçu de l'obinutuzumab à raison de 1 000 mg les Jours 1, 8 et 15 du cycle 1, puis le premier jour des 5 cycles suivants (un total de 6 cycles de 28 jours chacun). La première dose d'obinutuzumab était divisée et administrée comme suit : 100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), d'après les critères de l'IWCLL (*International Workshop on CLL*). À la suite de la progression de la maladie, confirmée par un CEI, les patients dans le groupe chlorambucil + obinutuzumab pouvaient passer au traitement par l'ibrutinib en monothérapie en traitement de deuxième intention.

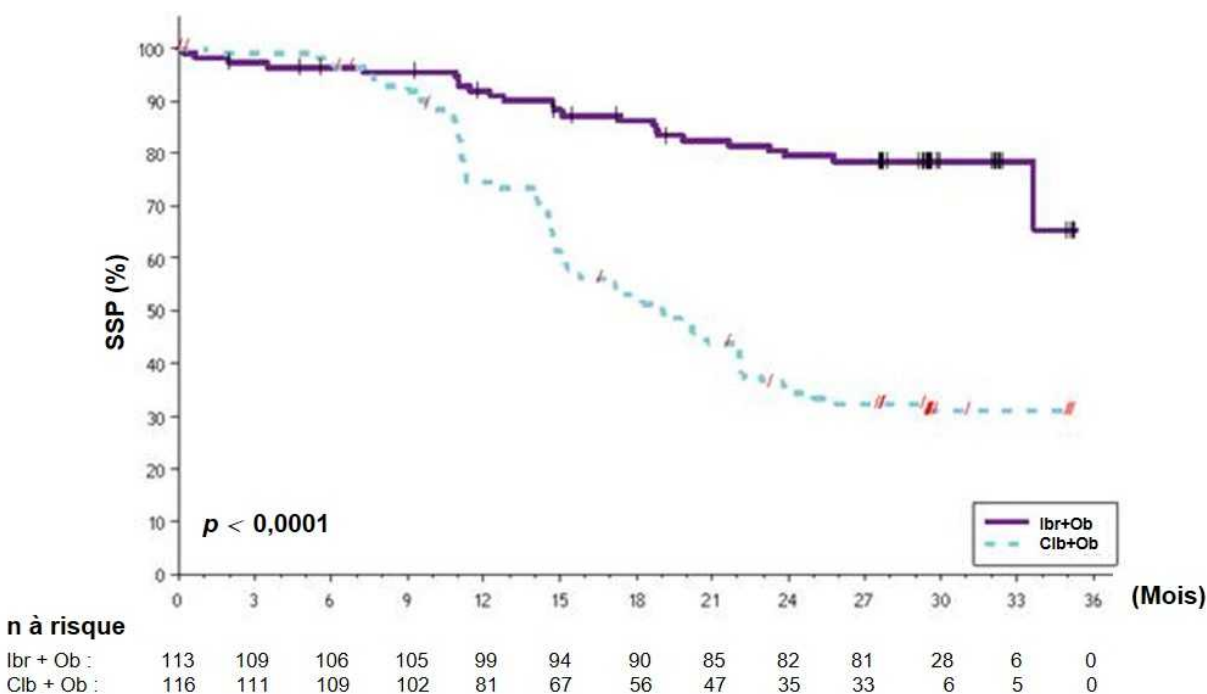
L'âge médian des sujets était de 71 ans (intervalle de 40 à 87 ans), 64 % d'entre eux étaient des hommes et 96 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG de tous les patients était de 0 (48 %) ou 1-2 (52 %). Au départ, 52 % des patients étaient atteints d'une LLC de stade clinique avancé (stade de Rai de III ou IV), 32 % présentaient une masse tumorale importante (≥ 5 cm), 44 % étaient anémiques, 22 % étaient thrombocytopéniques, 28 % présentaient une clairance de la créatinine < 60 mL/min, et avaient un score médian à l'échelle CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) de 4 (intervalle de 0 à 12). Au départ, 18 % des patients présentaient une délétion 17p/mutation TP53, 15 % présentaient une délétion 11q et parmi les sujets dont le statut mutationnel *IgHV* était connu (n = 214), 57 % avaient un *IgHV* non muté.

La survie sans progression (SSP) évaluée par un CEI a montré une réduction statistiquement significative de 77 % du risque de décès ou de progression de la maladie dans le groupe IMBRUVICA®. Avec un suivi d'une durée médiane de 31 mois, la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe IMBRUVICA® + obinutuzumab et était de 19 mois dans le groupe chlorambucil + obinutuzumab. Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude PCYC-1130-CA sont présentés dans le [Tableau 40](#) et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée à la [Figure 3](#).

Tableau 40 : Résultats de l'étude iLLUMINATE menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® + obinutuzumab n = 113	Chlorambucil + obinutuzumab n = 116
Survie sans progression^a		
Nombre d'événements (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	19,0 (15,1 à 22,1)
HR (IC à 95 %)	0,23 (0,15 à 0,37)	
Taux de réponse globale^a		
(%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP ^c	69,0	65,5
IC = intervalle de confiance; HR = <i>hazard ratio</i> ; RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière; RP = réponse partielle; RPn = réponse partielle nodulaire. Taux de réponse globale : RC + RCi + RPn + RP. ^a Évaluée par un CEI. ^b Comprend 1 patient dans le groupe IMBRUVICA® + obinutuzumab ayant présenté une RCi. ^c RP = RP + RPn.		

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude iLLUMINATE



Chez la population à haut risque (patients présentant soit une délétion 17p/mutation TP53, soit une délétion 11q, soit un gène *IgHV* non muté), le *HR* de la SSP était de 0,15 (IC à 95 % [0,09 à 0,27]), ce qui correspond aux autres sous-groupes examinés. Dans cette population, la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe IMBRUVICA® + obinutuzumab et était de 14,7 mois dans le groupe chlorambucil + obinutuzumab.

La SSP était similaire dans tous les sous-groupes examinés, y compris chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux de 65 ans ou plus, les patients présentant ou non une délétion 17p/mutation TP53, les patients présentant ou non une délétion 11q, les patients présentant un *IgHV* muté ou non muté, les patients présentant une maladie avancée ou non (stade de Rai 0-II et stade III-IV), les patients présentant une lymphadénopathie importante ou non (<5 cm et ≥ 5 cm) et les patients avec ou sans détérioration des capacités fonctionnelles (indice de performance ECOG 0 et 1-2).

Traitement en association avec le rituximab

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® en association avec le rituximab chez les patients atteints de LLC jamais traitée auparavant ont été démontrées dans un essai contrôlé randomisé (ECOG-1912).

L'essai ECOG-1912, une étude de phase III, randomisée, multicentrique, ouverte et contrôlée comparant un traitement par IMBRUVICA® en association avec le rituximab [IR] à une immunochimiothérapie par fludarabine, cyclophosphamide et rituximab [FCR], a été mené chez des patients âgés de 70 ans ou moins atteints de LLC active (signes pathologiques symptomatiques/objectifs nécessitant un traitement) jamais traitée auparavant; parmi ces

patients, 63 présentaient un tableau clinique de LPL. Les patients avec une délétion 17p étaient exclus. Au début de l'étude, tous les patients présentaient une clairance de la créatinine > 40 mL/min. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit un traitement par IR, soit un traitement par FCR. IMBRUVICA® a été administré à raison de 420 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La fludarabine a été administrée à raison de 25 mg/m² et le cyclophosphamide à raison de 250 mg/m², les Jours 1, 2 et 3 des cycles 1 à 6. Le rituximab a été instauré au cycle 2 chez le groupe sous IR et au cycle 1 chez le groupe sous FCR. Il a été administré à raison de 50 mg/m² le Jour 1 du premier cycle, de 325 mg/m² le Jour 2 du premier cycle et de 500 mg/m² le Jour 1 des 5 cycles subséquents, pour un total de 6 cycles. Chaque cycle comptait 28 jours. Le critère d'évaluation principal était la SSP, telle qu'évaluée par un comité d'examen indépendant en fonction des critères de l'IWCLL.

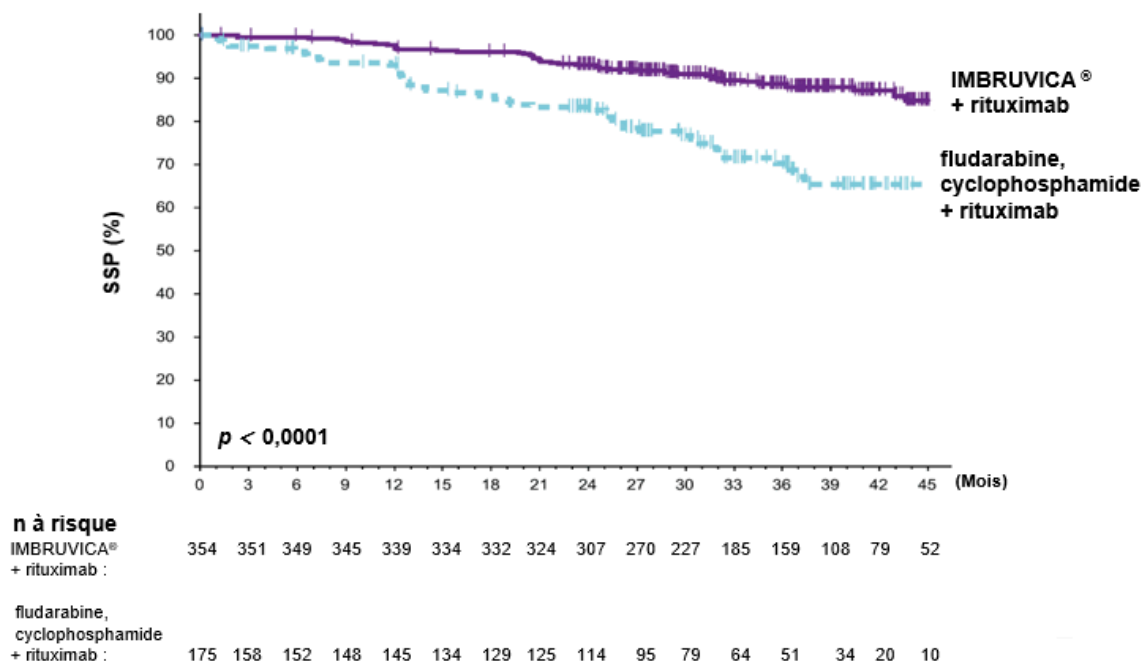
L'âge médian était de 58 ans (intervalle : 28 à 70 ans), 67 % des patients étaient de sexe masculin et 90 % étaient caucasiens. L'indice de performance ECOG initial de tous les patients était de 0-1 (98 %) ou de 2 (2 %). Au départ, 43 % des patients avaient une LLC de stade III ou IV selon la classification de Rai, 37 % présentaient une masse ganglionnaire de 5 cm ou plus et 59 % avaient des facteurs de risque élevé (mutation du gène TP53, délétion 11q ou *IgHV* non muté). Au départ, 6 % des patients présentaient une mutation du gène TP53 (76 % non muté, 18 % avec statut mutationnel inconnu), 22 % avaient une délétion 11q et 53 % étaient porteurs du gène *IgHV* non muté (21 % muté, 26 % avec statut mutationnel inconnu).

Avec un suivi médian de l'étude de 37 mois, la SSP évaluée par un CEI indiquait une réduction statistiquement significative de 66 % du risque de décès ou de progression de la maladie dans le groupe IMBRUVICA® par rapport au groupe FCR. Le [Tableau 41](#) montre les résultats d'efficacité de l'étude ECOG-1912 et les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont illustrées à la [Figure 4](#).

Tableau 41 : Résultats de l'étude ECOG-1912 menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

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)
Médiane (IC à 95 %), mois	NÉ (49,4 à NÉ)	NÉ (47,1 à NÉ)
HR (IC à 95 %)	0,34 (0,22 à 0,52)	
Valeur <i>p</i> ^a	< 0,0001	
^a Valeur <i>p</i> provenant d'un test de Mantel-Haenzel non stratifié. HR = <i>hazard ratio</i> ; NÉ = non évaluable, IC = intervalle de confiance		

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude ECOG-1912



Les résultats pour la SSP étaient uniformes parmi tous les sous-groupes prédéterminés.

Critères secondaires clés prédéterminés :

Avec un suivi médian durant l'étude de 49 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte avec un total de 23 décès : 11 (3 %) dans le groupe IMBRUVICA® plus rituximab et de 12 décès (7 %) dans le groupe FCR.

Dans la population à haut risque (mutation TP53, délétion 11q ou *IgHV* non muté), on a observé une réduction statistiquement significative de la progression de la maladie avec un HR de SSP de 0,23 [IC à 95 % (0,13 à 0,40)], $p < 0,0001$.

Traitement à durée déterminée en association avec le vénétoclax

L'efficacité et l'innocuité d'un traitement à durée déterminée par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant ont été démontrées dans le cadre de deux études cliniques : une étude randomisée et contrôlée de phase III (GLOW [CLL3011]) et une étude multicentrique à deux cohortes de phase II (CAPTIVATE [PCYC-1142-CA]).

Étude GLOW (CLL3011)

L'étude GLOW, une étude de phase III randomisée et ouverte comparant IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax au chlorambucil en association avec l'obinutuzumab, a été menée chez des patients atteints de LLC active jamais traitée auparavant qui étaient âgés de 65 ans ou plus et chez des patients adultes de moins de 65 ans ayant obtenu un score supérieur à 6 à l'échelle CIRS ou présentant une clairance de la créatinine égale ou supérieure à 30 et inférieure à 70 mL/min, dont 14 patients ayant des manifestations cliniques de LPL. Les patients présentant une délétion 17p ou des mutations connues du gène TP53 ont été exclus de l'étude. Les patients (n = 211) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax soit le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab. Les patients du groupe de traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax ont reçu IMBRUVICA® en monothérapie pendant 3 cycles, puis en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (comprenant une période d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines). Chaque cycle durait 28 jours. IMBRUVICA® a été administré à raison de 420 mg par jour. Le vénétoclax a été administré tous les jours en commençant par une dose quotidienne de 20 mg pendant 1 semaine, suivie par une dose quotidienne de 50 mg la semaine suivante, de 100 mg la semaine d'après, puis de 200 mg pendant encore une semaine, et enfin à la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Les patients randomisés dans le groupe de traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab ont été traités pendant 6 cycles. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1 000 mg les Jours 1, 8 et 15 du cycle 1 (la dose pouvait être de 100 mg le Jour 1 et de 900 mg le Jour 2). Au cours des cycles 2 à 6, l'obinutuzumab a été administré à raison de 1 000 mg le Jour 1. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg de poids corporel les Jours 1 et 15 des cycles 1 à 6. Les patients chez qui la progression de la maladie était confirmée d'après les critères de l'IWCLL au terme de l'un ou l'autre des traitements à durée déterminée pouvaient recevoir IMBRUVICA® en monothérapie.

L'âge médian des patients était de 71 ans (intervalle de 47 à 93 ans), 58 % d'entre eux étaient des hommes et 96 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG des patients était de 0 (35 %), de 1 (53 %) ou de 2 (12 %). Au départ, 18 % des patients présentaient une délétion 11q et 52 % avaient un gène *IgHV* non muté. Les motifs d'instauration du traitement de la LLC invoqués le plus fréquemment étaient les suivants : signes généraux (59 %), insuffisance médullaire progressive (48 %), lymphadénopathie (36 %), splénomégalie (28 %) et lymphocytose progressive (19 %). Au moment de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale, 25 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Après les trois cycles initiaux de traitement par IMBRUVICA® en monothérapie, 2 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Une charge tumorale était définie comme élevée en présence de tout ganglion lymphatique égal ou supérieur à 10 cm ou en présence de tout ganglion lymphatique égal ou supérieur à 5 cm et d'un nombre absolu de lymphocytes égal ou supérieur à $25 \times 10^9/L$.

Le critère d'évaluation principal de l'étude GLOW était la SSP, telle qu'évaluée par un CEI en fonction des critères de l'IWCLL. Une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SSP a été observée dans le groupe sous traitement à durée déterminée par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax comparativement au groupe de traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab (HR = 0,22; IC à 95 % : 0,13 à 0,36; $p < 0,0001$), ce qui représente une réduction de 78 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax.

Des améliorations ont aussi été démontrées au regard du taux de négativité de la MRM dans la moelle osseuse et du taux de RC, deux des principaux critères d'évaluation secondaires de l'étude. Le taux de négativité de la MRM dans la moelle osseuse, tel qu'évalué au moyen d'un

test de séquençage de nouvelle génération, était significativement plus élevé dans le groupe de traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax que dans le groupe de traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab (55,7 % vs 21,0 %, respectivement; $p < 0,0001$). Le traitement à durée déterminée par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax s'est traduit par un taux de RC (proportion de patients présentant une RC ou une RCi) significativement plus élevé d'après l'évaluation réalisée par un CEI comparativement au traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab (38,7 % vs 11,4 %, respectivement; $p < 0,0001$).

Les résultats relatifs à l'efficacité notés dans le cadre de l'étude CLL3011 (étude GLOW) après un suivi médian de 28 mois sont présentés dans le [Tableau 42](#), et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP ainsi que les taux de négativité de la MRM sont présentés respectivement dans la [Figure 5](#) et le [Tableau 43](#).

Tableau 42 : Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude CLL3011 (étude GLOW) chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Critère d'évaluation ^a	IMBRUVICA® + vénétoclax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Médiane (IC à 95 %), mois	NÉ (31,2 à NÉ)	21,0 (16,6 à 24,7)
HR (IC à 95 %)	0,22 (0,13 à 0,36)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Taux de réponse complète (%)^c	38,7	11,4
IC à 95 %	(29,4 à 48,0)	(5,3 à 17,5)
Valeur p^d	< 0,0001	
Taux de réponse globale (%)^e	86,8	84,8
IC à 95 %	(80,3 à 93,2)	(77,9 à 91,6)
Valeur p	0,6991	

^a D'après l'évaluation réalisée par un CEI.

^b Valeur p provenant d'un test de Mantel-Haenszel stratifié selon le statut mutationnel *IgHV* (muté vs non muté vs non disponible) et la présence d'une délétion 11q (oui vs non).

^c Comprend trois patients du groupe de traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax ayant présenté une réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière (RCi).

^d Valeur p provenant d'un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel.

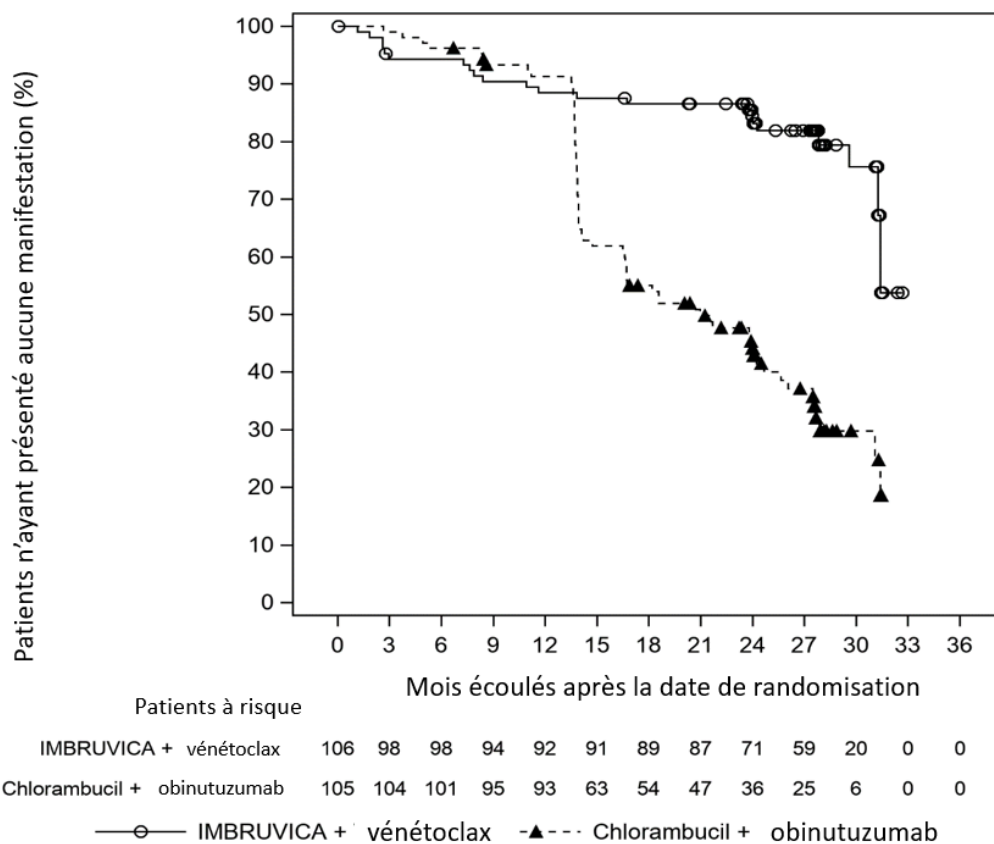
^e Réponse globale = RC + RCi + RPn + RP.

RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière;

HR = *hazard ratio*; CEI = comité d'examen indépendant; NÉ = non évaluable; RPn = réponse partielle nodulaire;

RP = réponse partielle.

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant dans l'étude CLL3011 (étude GLOW)



L'effet sur la SSP du traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax comparativement au traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab a été uniforme parmi tous les sous-groupes prédéterminés, y compris la population à haut risque (patients présentant une mutation du gène *TP53*, une délétion 11q ou un gène *IgHV* non muté), le HR de la SSP s'établissant à 0,23 (IC à 95 % [0,13 à 0,41]).

Le suivi médian ayant été de 28 mois, les données sur la survie globale n'étaient pas matures et indiquaient 23 décès en tout : 11 (10,4 %) dans le groupe de traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax et 12 (11,4 %) dans le groupe de traitement par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab.

Tableau 43 : Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant dans l'étude CLL3011 (étude GLOW)

	Test de séquençage de nouvelle génération ^a		Cytométrie en flux ^b	
	IMBRUVICA® + vénétoclax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105	IMBRUVICA® + vénétoclax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Taux de négativité de la MRM				
Moelle osseuse, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC à 95 %	(46,2 à 65,1)	(13,2 à 28,7)	(59,0 à 76,8)	(14,8 à 30,9)
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001	
Sang périphérique, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC à 95 %	(50,1 à 68,8)	(30,6 à 49,4)	(72,6 à 87,8)	(37,1 à 56,2)
Valeur p	0,0055		< 0,0001	

Valeur p provenant d'un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel. Toutes les valeurs p sont nominales, sauf celle du taux de négativité de la MRM dans la moelle osseuse évalué au moyen d'un test de séquençage de nouvelle génération, principale méthode d'analyse de la MRM et premier critère secondaire clé de l'étude GLOW. Tous les résultats de MRM sont dérivés d'échantillons obtenus auprès d'au moins 80 % des participants.

^a En fonction d'un seuil de 10^{-4} dans un test de séquençage de nouvelle génération (clonoSEQ).

^b La MRM a été évaluée par cytométrie en flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse dans un laboratoire central. La valeur seuil de négativité était < 1 cellule de LLC par 10 000 leucocytes ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalle de confiance

Trois mois après la fin du traitement, les taux de négativité de la MRM dans le sang périphérique était de 54,7 % (58/106) selon un test de séquençage de nouvelle génération et de 61,3% (65/106) selon la cytométrie en flux chez les patients traités par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax; aux temps d'évaluation correspondants, ces taux étaient de 39,0 % (41/105) selon un test de séquençage de nouvelle génération et de 41,0 % (43/105) selon la cytométrie en flux chez les patients traités par chlorambucil en association à de l'obinutuzumab. À trois mois après la fin du traitement, 56 patients du groupe de traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax qui présentaient une MRM négative dans le sang périphérique selon un test de séquençage de nouvelle génération avaient fait de l'objet de prélèvement d'échantillons de moelle osseuse appariés; 52 de ces patients (92,9 %) présentaient une MRM négative à la fois dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse.

Douze mois après la fin du traitement, les taux de négativité de la MRM mesurés dans le sang périphérique au moyen d'un test de séquençage de nouvelle génération et par cytométrie en flux étaient respectivement de 49,1 % (52/106) et de 54,7 % (58/106) chez les patients traités par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax et, aux temps d'évaluation correspondants, de 12,4 % (13/105) et de 16,2 % (17/105) respectivement chez les patients traités par le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab.

Étude CAPTIVATE (PCYC-1142-CA)

L'étude CAPTIVATE, une étude de phase II multicentrique et à deux cohortes, a permis d'évaluer une stratégie d'interruption de traitement selon la maladie résiduelle minimale (MRM) et un traitement à durée déterminée par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax chez des patients adultes âgés de 70 ans ou moins atteints de LLC active jamais traitée auparavant. L'étude a été menée auprès de 323 patients. De ce nombre, 159 ont suivi un traitement à durée déterminée où ils ont reçu IMBRUVICA® en monothérapie pendant 3 cycles, puis en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (comprenant une période d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines). Chaque cycle durait 28 jours. IMBRUVICA® a été administré à raison de 420 mg par jour. Le vénétoclax a été administré tous les jours en commençant par une dose quotidienne de 20 mg pendant 1 semaine, suivie par une dose quotidienne de 50 mg la semaine suivante, de 100 mg la semaine d'après, puis de 200 mg pendant encore une semaine, et enfin à la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Les patients chez qui la progression de la maladie était confirmée d'après les critères de l'IWCLL au terme du traitement à durée déterminée pouvaient de nouveau recevoir IMBRUVICA® en monothérapie.

Dans la cohorte sous traitement à durée déterminée, l'âge médian des patients était de 60 ans (intervalle de 33 à 71 ans), 67 % d'entre eux étaient des hommes et 92 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG des patients était de 0 (69 %) ou de 1 (31 %). Parmi les patients participant à l'étude, 146 étaient atteints de LLC et 13 de LPL. Au départ, 13 % des patients présentaient une délétion 17p, 18 % une délétion 11q, 17 % une délétion 17p ou une mutation du gène *TP53*, 56 % un gène *IgHV* non muté et 19 % un caryotype complexe. Les motifs d'instauration du traitement de la LLC invoqués le plus fréquemment étaient les suivants : lymphadénopathie (65 %), lymphocytose progressive (51 %), splénomégalie (30 %), fatigue (24 %), insuffisance médullaire progressive se manifestant par de l'anémie et/ou une thrombocytopénie (23 %) et sueurs nocturnes (21 %). Au moment de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale, 21 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Après trois cycles de traitement initiaux par IMBRUVICA® en monothérapie, 1 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Une charge tumorale était définie comme élevée en présence de tout ganglion lymphatique égal ou supérieur à 10 cm ou en présence de tout ganglion lymphatique égal ou supérieur à 5 cm et d'un nombre absolu de lymphocytes égal ou supérieur à $25 \times 10^9/L$.

Le principal critère d'évaluation dans la cohorte sous traitement à durée déterminée, soit le taux de RC évalué par l'investigateur, était de 55,3 % (IC à 95 % : 47,6 à 63,1) pour tous les participants. Le taux de RC; d'après l'évaluation d'un CEI pour tous les participants dans la cohorte sous traitement à durée déterminée était de 59,7 % pour l'ensemble des patients (IC à 95 % : 52,1 à 67,4) et de 61,0 % (IC à 95 % : 52,8 à 69,2) pour les participants ne présentant pas de délétion 17p. Selon l'évaluation de l'investigateur, le taux de réponse globale, critère d'évaluation secondaire, était de 96,2 % pour l'ensemble des participants.

Les résultats relatifs à l'efficacité notés dans le cadre de l'étude PCYC-1142-CA après un suivi médian de 28 mois sont présentés dans le [Tableau 44](#) et les taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM) sont présentés dans le [Tableau 45](#).

Tableau 44 : Résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude PCYC-1142-CA (CAPTIVATE; cohorte sous traitement à durée déterminée)^a chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Critère d'évaluation ^a	IMBRUVICA® + vénétoclax	
	Sans délétion 17p (n = 136)	Tous (n = 159)
Taux de réponse complète, n (%)	76 (55,9)	88 ^b (55,3)
IC à 95 % (%)	(47,5 à 64,2)	(47,6 à 63,1)
Durée médiane de la RC, mois (intervalle) ^c	NÉ (0,03+ à 24,9+)	NÉ (0,03+ à 24,9+)
Taux de réponse globale, n (%)^d	130 (95,6)	153 (96,2)
IC à 95 % (%)	(92,1 à 99,0)	(93,3 à 99,2)
Meilleure réponse globale		
RC	74 (54,4)	83 (52,2)
RCi	2 (1,5)	5 (3,1)
RPn	1 (0,7)	1 (0,6)
RP	53 (39,0)	64 (40,3)

^a D'après l'évaluation de l'investigateur.

^b Comprend cinq patients ayant présenté une réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière (RCi).

^c Le signe « + » indique une observation censurée.

^d Réponse globale = RC + RCi + RPn + RP.

RC = réponse complète; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière;

RPn = réponse partielle nodulaire; RP = réponse partielle; NÉ = non évaluable; ND = non disponible.

Tableau 45 : Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant dans l'étude PCYC-1142-CA (CAPTIVATE, cohorte sous traitement à durée déterminée)

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® + vénétoclax	
	Sans délétion 17p (n = 136)	Tous (n = 159)
Taux de négativité de la MRM		
Moelle osseuse, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC à 95 %	(53,6 à 69,9)	(52,1 à 67,4)
Sang périphérique, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC à 95 %	(69,3 à 83,6)	(70,2 à 83,3)

La MRM a été évaluée par cytométrie en flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse dans un laboratoire central. La valeur seuil de négativité était < 1 cellule de LLC par 10 000 leucocytes (< 1 × 10⁴).

Tous les résultats liés à la MRM étaient dérivés d'échantillons obtenus chez au moins 80 % des patients.

IC = intervalle de confiance

Trois mois après la fin du traitement par IMBRUVICA® plus vénétoclax, le taux de négativité de la MRM chez tous les sujets était de 56,6 % (90/159) dans le sang périphérique et de 52,2 % (83/159) dans la moelle osseuse; chez les sujets sans délétion 17p, ce taux de négativité était de 57,4% (78/136) dans le sang périphérique et de 54,4 % (74/136) dans la moelle osseuse. Lors de cette évaluation, 84 patients qui présentaient une MRM négative dans le sang périphérique avaient des échantillons de moelle osseuse appariés; 76 d'entre eux (90 %)

présentaient une MRM négative dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse.

Cas de LLC avec délétion 17p/mutation du gène TP53 dans l'étude CAPTIVATE (PCYC-1142-CA)

Chez les patients de la cohorte sous traitement à durée déterminée présentant une délétion 17p et/ou une mutation du gène TP53 (n = 27 dont n = 20 présentaient une délétion 17p), le taux de réponse globale d'après l'évaluation réalisée par un CEI était de 96,3 %; le taux de RC était de 55,6 % et la durée médiane de la réponse complète n'a pas été atteinte (intervalle : 4,3 à 22,6 mois). Le taux de négativité de la MRM chez les patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation du gène TP53 trois mois après la fin du traitement était de 40,7 % dans la moelle osseuse et de 59,3 % dans le sang périphérique.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant déjà été traitée auparavant

Tableau 46 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la LLC ayant déjà été traitée auparavant

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Monothérapie					
RESONATE (PCYC-1112-CA)	Étude de phase III randomisée (1:1), ouverte et contrôlée par témoin actif menée chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traitée	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour	195	67 (30-88)	M : 68 % F : 32 %
		Ofatumumab ^a	196		
			Total : 391		
PCYC-1102-CA	Étude de phase Ib/II menée chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traitée	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour	51	68 (37-82)	M : 73 % F : 27 %

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Traitement en association					
HELIOS (CLL3001)	Étude de phase III randomisée (1:1), en double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traitée	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour + bendamustine et rituximab (BR) ^b	289	64 (31-86)	M : 66 % F : 34 %
		Placebo + BR ^b	289		
			Total : 578		
<p>^a Ofatumumab jusqu'à 12 doses (300/2 000 mg).</p> <p>^b Les patients recevaient l'association BR pendant un maximum de six cycles de 28 jours. La dose de bendamustine était de 70 mg/m² administrée par voie intraveineuse pendant une période de 30 minutes au cours du cycle 1 (les Jours 2 et 3) et des cycles 2 à 6 (les Jours 1 et 2) jusqu'à 6 cycles. Le rituximab a été administré à la dose de 375 mg/m² au cours du premier cycle (le Jour 1) et à la dose de 500 mg/m² au cours des cycles 2 à 6 (Jour 1).</p>					

Monothérapie

L'innocuité et l'efficacité d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de LLC qui ont reçu au moins un traitement antérieur ont été démontrées lors d'un essai contrôlé et randomisé (étude RESONATE [PCYC-1112-CA]) et d'un essai non contrôlé (étude PCYC-1102-CA).

L'étude RESONATE était une étude de phase III multicentrique, randomisée et ouverte comparant IMBRUVICA® à l'ofatumumab a été menée chez des patients atteints de LLC ayant reçu un traitement antérieur, y compris 18 patients ayant des manifestations cliniques de LPL. Les patients étaient admissibles à l'étude s'ils n'avaient pas répondu à un traitement antérieur, s'ils avaient présenté une rechute à la suite d'une réponse à un traitement antérieur, ou s'ils répondaient aux critères de l'IWCLL de 2008 relatifs à une maladie évolutive nécessitant un traitement après au moins un traitement antérieur et qui ne pouvaient pas être traités ou traités de nouveau par des analogues des purines. Les patients (n = 391) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® à raison de 420 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, soit l'ofatumumab pour un maximum de 12 doses (300/2 000 mg). Parmi les patients randomisés pour recevoir l'ofatumumab, 57 sont passés à IMBRUVICA® après progression de la maladie. L'âge médian des sujets était de 67 ans (intervalle de 30 à 88 ans), 68 % d'entre eux étaient des hommes et 90 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG de tous les patients était de 0 ou 1. L'intervalle médian entre le diagnostic et le début de l'étude était de 91 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (allant de 1 à 13 traitements). Au départ, 58 % des patients avaient au moins une tumeur mesurant 5 cm ou plus; 32 % étaient atteints d'une LLC avec une délétion 17p, 50 % présentaient une délétion 17p/mutation TP53, 31 % présentaient une délétion 11q et parmi les sujets dont le statut mutationnel *IgHV* était connu (n = 266), 68 % avaient un *IgHV* non muté.

Après un suivi d'une durée médiane de 9,6 mois dans le groupe sous ibrutinib et de 9,2 mois dans le groupe sous ofatumumab, la SSP a été évaluée par un CEI d'après les critères de l'IWCLL de 2008. Cette évaluation a montré une réduction statistiquement significative de 78 %

du risque de décès ou de progression de la maladie dans le groupe sous IMBRUVICA®. De la même manière, l'analyse de la SG a montré une réduction statistiquement significative de 57 % du risque de décès parmi les patients sous IMBRUVICA®. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés dans le [Tableau 47](#) et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et la SG sont présentées respectivement dans la [Figure 7](#) et la [Figure 8](#).

Tableau 47 : Résultats de l'étude RESONATE menée chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traitée auparavant

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® n = 195	Ofatumumab n = 196
Survie médiane sans progression	Non atteinte	8,1 mois
	HR = 0,22 [IC à 95 % : 0,15 à 0,32]	
Survie globale ^a	HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,24 à 0,79] ^b	
	HR = 0,39 [IC à 95 % : 0,22 à 0,70] ^c	
Taux de réponse globale ^{d,e}	42,6 %	4,1 %
Taux de réponse globale comprenant la réponse partielle avec lymphocytose (RPL) ^d	62,6 %	4,1 %
^a SG médiane non atteinte dans aucun des deux groupes. ^b Les patients randomisés pour recevoir l'ofatumumab et dont la maladie a progressé ont été censurés au moment de l'instauration du traitement par l'ibrutinib, le cas échéant. ^c Analyse de sensibilité dans laquelle les patients du groupe ofatumumab ayant changé de traitement n'ont pas été censurés à la date de l'administration de la première dose d'IMBRUVICA®. ^d D'après l'évaluation réalisée par le comité d'examen indépendant. Une deuxième tomographie était requise pour confirmer la réponse. ^e Toutes les réponses partielles obtenues; aucun patient n'a obtenu une réponse complète. $p < 0,0001$ pour le taux de réponse globale (TRG).		

L'efficacité était similaire dans tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients atteints d'une LLC en présence ou non d'une délétion 17p (facteur de stratification prédéterminé), chez ceux atteints d'une LLC en présence ou non d'une délétion 11q, chez les patients présentant un *IgHV* muté ou non muté (sous-groupes non prédéterminés), chez les patients atteints d'un cancer réfractaire ou non à un traitement antérieur par des analogues des purines, chez les patients dont la maladie avait atteint ou non un stade avancé (stade de Rai de 0 à II ou stade III à IV), et chez les patients présentant ou non une lymphadénopathie importante (< 5 cm ou ≥ 5 cm) ([Figure 6](#)).

Figure 6 : Analyse de la survie sans progression par sous-groupe réalisée par un CEI (étude RESONATE; 420 mg)

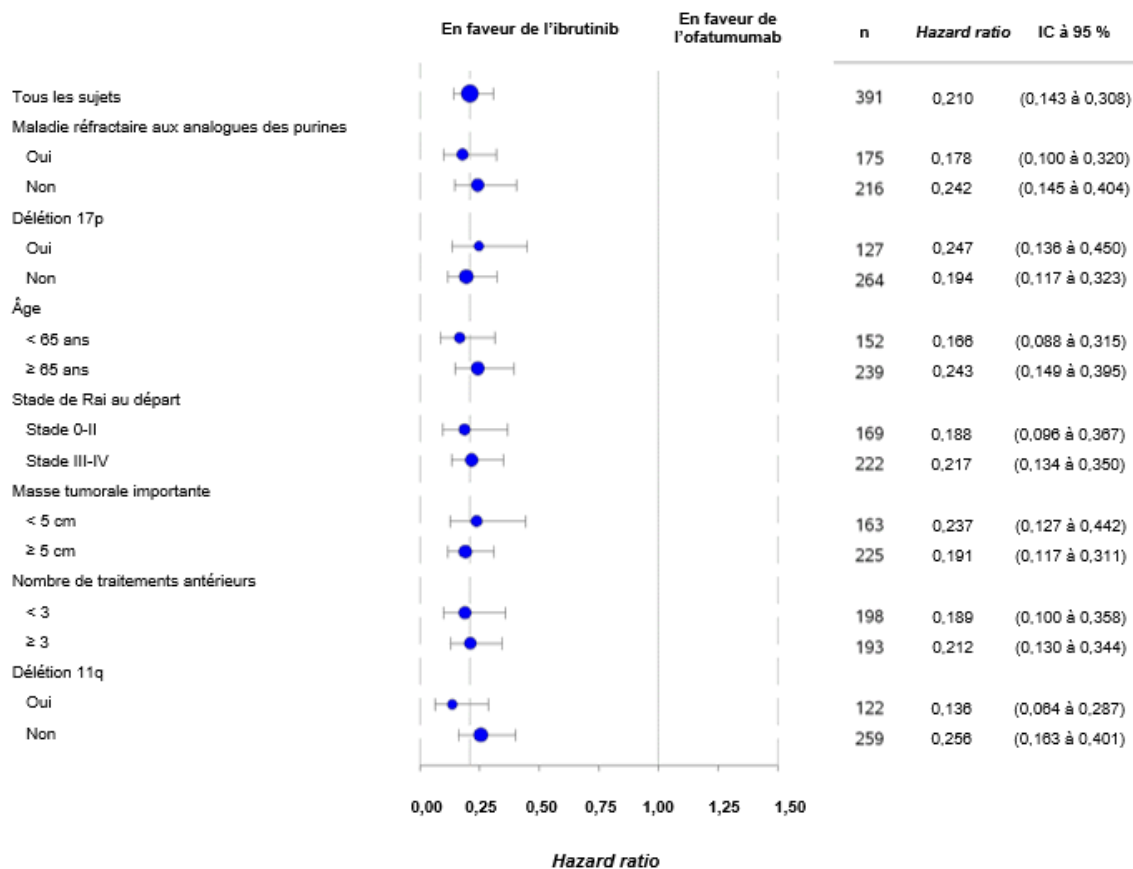


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude RESONATE

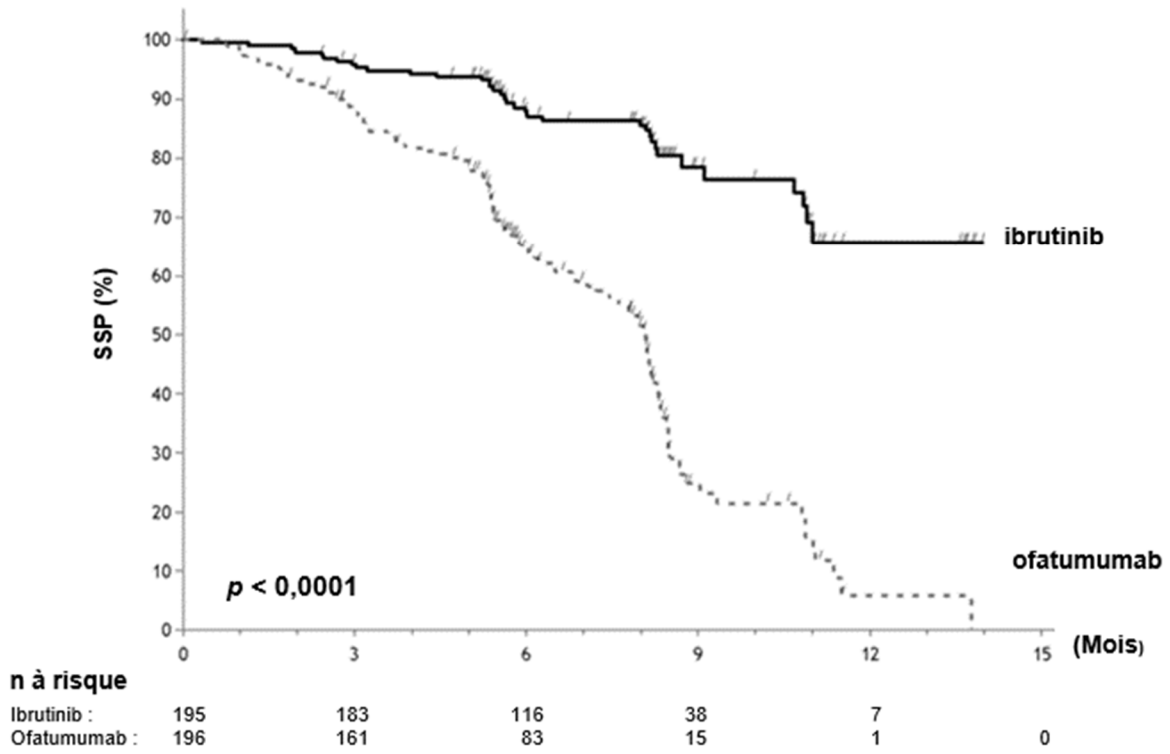
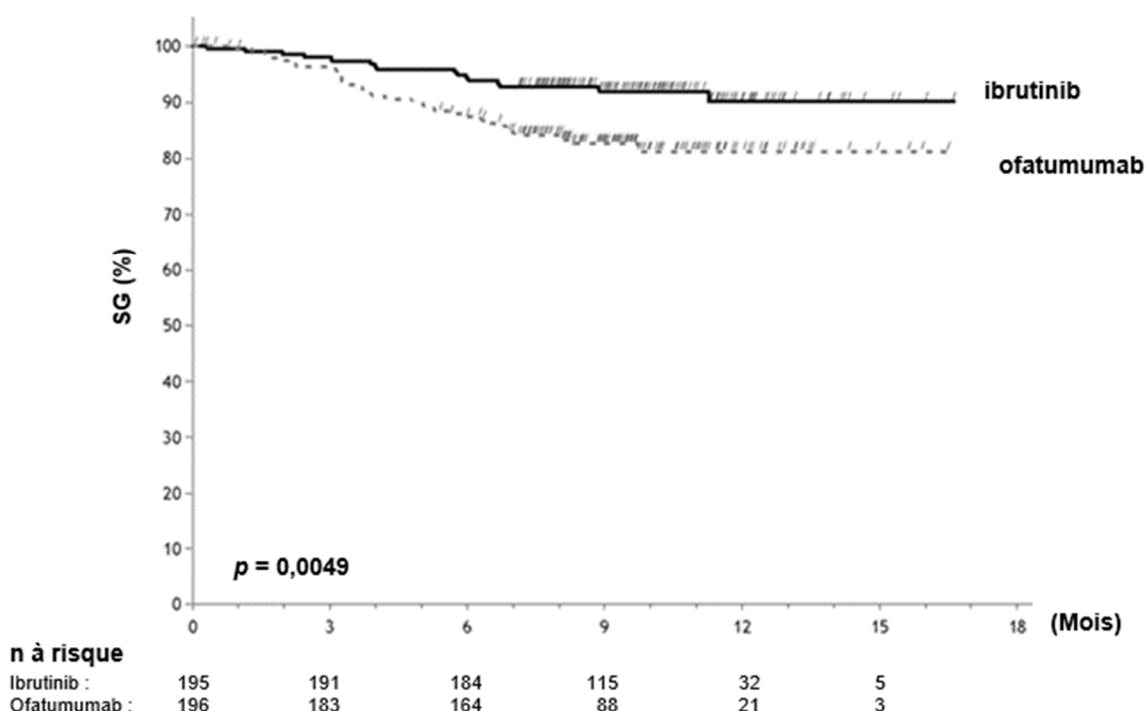


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en IDT) dans l'étude RESONATE



Après un suivi médian de 65 mois, la SSP médiane évaluée par l'investigateur d'après les critères de l'IWCLL était de 44,1 mois (IC à 95 % : 38,47 à 56,18) dans le groupe sous IMBRUVICA® et de 8,1 mois (IC à 95 % : 7,79 à 8,25) dans le groupe sous ofatumumab (HR = 0,15; IC à 95 % : 0,11 à 0,20). La SG médiane était de 67,7 mois (IC à 95 % : 61,0 à valeur non estimable) dans le groupe IMBRUVICA® et de 65,1 mois (IC à 95 % : 50,6 à valeur non estimable) dans le groupe ofatumumab (HR = 0,81; IC à 95 % : 0,60 à 1,10). La SG médiane dans le groupe ofatumumab inclut des données provenant de 133 patients (67,9 %) qui étaient passés à un traitement par l'ibrutinib. Le TRG (selon l'investigateur) était de 87,7 % dans le groupe IMBRUVICA® et de 22,4 % dans le groupe ofatumumab.

L'étude PCYC-1102-CA était une étude ouverte multicentrique menée chez 51 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire, ayant connu un échec thérapeutique à au moins un traitement antérieur, y compris 3 patients ayant des manifestations cliniques de LPL. Les caractéristiques démographiques et initiales des patients étaient similaires à celles des patients de l'étude RESONATE. À une durée médiane de suivi de 16,4 mois, les taux de réponse (TRG et TRG avec RPL) étaient similaires à ceux observés dans l'étude PCYC-1112-CA. Le délai médian (intervalle) avant d'atteindre la réponse initiale était de 1,8 mois (1,4 à 12,2 mois).

L'étude RESONATE a été menée auprès de 127 patients atteints de LLC avec délétion 17p. L'âge médian des sujets était de 67 ans (intervalle de 30 à 84 ans), 62 % d'entre eux étaient des hommes et 88 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG de tous les patients était de 0 ou 1. La SSP et le TRG ont été évalués par un CEI. Les résultats

relatifs à l'efficacité chez les patients atteints de LLC en présence d'une délétion 17p sont présentés au [Tableau 48](#).

Tableau 48 : Résultats de l'étude RESONATE menée chez des patients atteints de LLC en présence d'une délétion 17p et ayant déjà été traités

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® n = 63	Ofatumumab n = 64
Survie médiane sans progression	Non atteinte	5,8 mois
	HR = 0,25 [IC à 95 % : 0,14 à 0,45]	
Taux de réponse globale ^a	47,6 %	4,7 %
Taux de réponse globale comprenant la RPL	66,7 %	4,7 %
^a Évalué par un comité d'examen indépendant. Réponses partielles seulement; aucun patient n'a obtenu une réponse complète. HR = <i>hazard ratio</i> .		

Avec un suivi médian de 65,8 mois de l'étude RESONATE (suivi global de 73,9 mois), la SSP médiane des patients présentant une délétion 17p, évaluée par l'investigateur d'après les critères de l'IWCLL, était de 40,6 mois (IC à 95 % : 25,36 à 44,55) dans le groupe IMBRUVICA® et de 6,2 mois (IC à 95 % : 4,63 à 8,11) dans le groupe ofatumumab, respectivement; HR = 0,12 (IC à 95 % : 0,073 à 0,21). Le TRG évalué par l'investigateur chez les patients qui présentaient une délétion 17p dans le groupe IMBRUVICA® était de 88,9 % comparativement à 18,8 % dans le groupe ofatumumab.

Traitement en association

L'innocuité et l'efficacité d'IMBRUVICA® en association avec BR chez les patients atteints de LLC antérieurement traitée ont été démontrées dans un essai randomisé et contrôlé (étude HELIOS [CLL3001]).

L'étude HELIOS, une étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo comparant IMBRUVICA® en association avec BR à un placebo en association avec BR, a été menée auprès de patients atteints de LLC antérieurement traitée sans délétion 17p, y compris 64 patients ayant des manifestations cliniques de LPL. Les patients (n = 578) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® à 420 mg par jour soit un placebo en association avec BR jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'obtention d'effets toxiques inacceptables. Les patients ont reçu BR pour un maximum de six cycles de 28 jours. La bendamustine a été administrée par perfusion IV à 70 mg/m² pendant 30 minutes au cycle 1 (Jours 2 et 3) et aux cycles 2 à 6 (Jours 1 et 2) pour un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à une dose de 375 mg/m² au cours du premier cycle (Jour 1) et 500 mg/m² au cours des cycles 2 à 6 (Jour 1). Quatre-vingt-dix patients randomisés pour recevoir le placebo en association avec BR sont passés à IMBRUVICA® après progression de la maladie confirmée par un CEI. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle de 31 à 86 ans), 66 % d'entre eux étaient des hommes et 91 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG de tous les patients était de 0 ou 1. L'intervalle médian entre le diagnostic et le début de l'étude était de 5,9 ans, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (fourchette de 1 à 11 traitements). Au départ, 56 % des patients avaient au moins une tumeur mesurant 5 cm ou plus, 26 % avaient une délétion 11q et parmi les sujets dont le statut mutationnel *IgHV* était connu (n = 519), 81 % avaient un *IgHV* non muté.

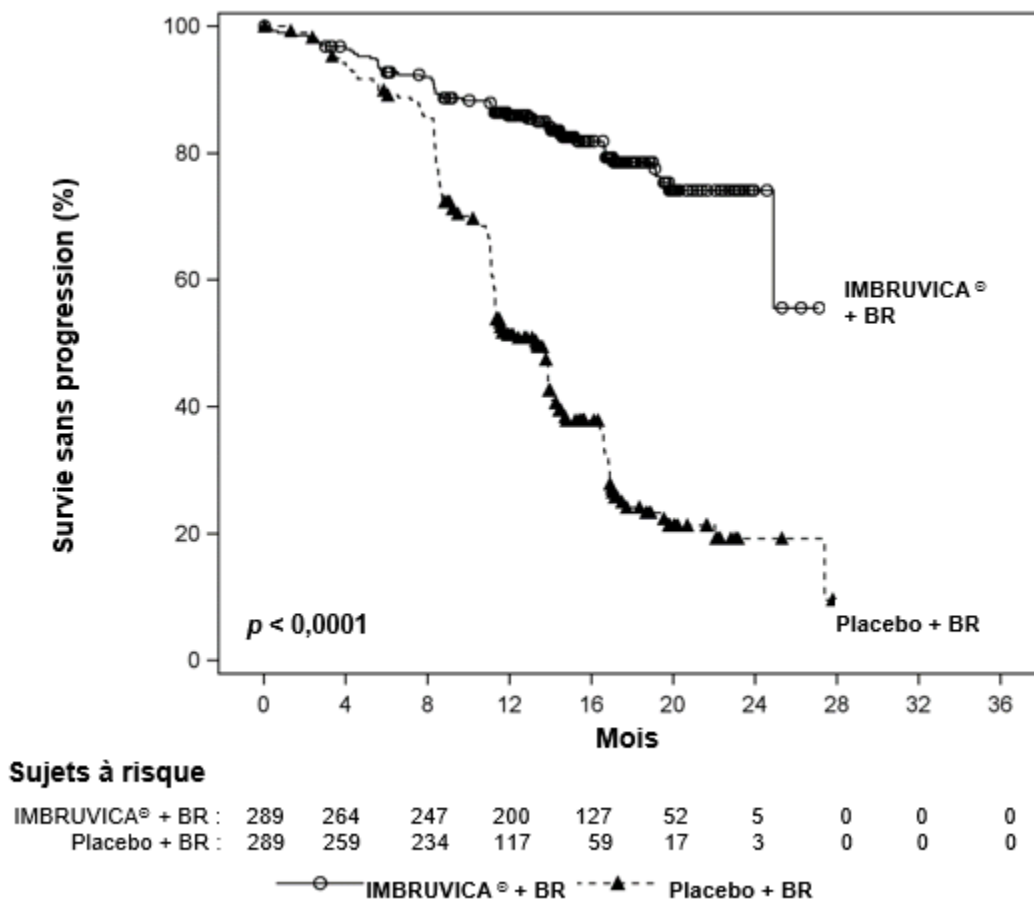
À une durée médiane de traitement de 14,7 mois dans le groupe IMBRUVICA® en association avec BR et de 12,8 mois dans le groupe placebo en association avec BR, la SSP évaluée par un CEI d'après les critères de l'IWCLL a montré une réduction statistiquement significative de 80 % du risque de décès ou de progression de la maladie. Les résultats relatifs à l'efficacité dans l'étude HELIOS sont présentés dans le [Tableau 49](#), et les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont présentées à la [Figure 9](#).

Tableau 49 : Résultats de l'étude HELIOS menée chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traités

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® + BR n = 289	Placebo + BR n = 289
Survie médiane sans progression	Non atteinte	13,3 mois
	HR = 0,20 [IC à 95 % : 0.15 à 0.28]	
Taux de réponse globale*	82,7 %	67,8 %
Taux de réponse globale comprenant la RPL	83,4 %	67,8 %
* D'après l'évaluation réalisée par un comité d'examen indépendant, TRG (RC, RCi, RPn, RP). RC = Réponse complète; RCi = Réponse complète avec récupération incomplète de la moelle épinière; RP = Réponse partielle; RPn = Réponse partielle nodulaire.		

L'efficacité était similaire dans tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients atteints d'une LLC en présence ou non d'une délétion 11q, chez les patients présentant un *IgHV* muté ou non muté, chez les patients atteints d'un cancer réfractaire ou non à un traitement antérieur par des analogues des purines, chez les patients dont la maladie avait atteint ou non un stade avancé (stade de Rai de 0 à II ou stade III à IV), chez les patients présentant ou non une lymphadénopathie importante (< 5 cm ou ≥ 5 cm), chez les patients de moins de 65 ans ou de 65 ans ou plus, et chez les patients avec une ou plusieurs lignes de traitement antérieures.

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude HELIOS



Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Tableau 50 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur le LCM

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PCYC-1104-CA	Étude ouverte de phase II menée chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire	IMBRUVICA® à raison de 560 mg par voie orale, une fois par jour	111	68 (40-84)	M : 77 % F : 23 %

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire ont été démontrées dans le cadre d'un essai multicentrique de phase II à un seul groupe (PCYC-1104-CA).

Les patients à l'étude avaient reçu au moins 1, mais pas plus de 5, schémas thérapeutiques antérieurs pour le LCM, et n'avaient pas réussi à obtenir de réponse documentée au moins partielle au traitement le plus récent, ou avait présenté une progression documentée de la maladie après celui-ci. L'âge médian était de 68 ans (fourchette : 40 à 84 ans), 77 % étaient des hommes et 92 % étaient blancs. La durée médiane depuis le diagnostic était de 42 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (fourchette : 1 à 5 traitements). Au départ, 39 % des patients présentaient une masse tumorale importante (≥ 5 cm), 49 % avaient obtenu un score de risque élevé à l'Index pronostique international du lymphome à cellules du manteau (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index-MIPI*) simplifié, 72 % présentaient une atteinte avancée (atteinte extraganglionnaire et/ou médullaire) et 15 % avaient une histologie blastique au dépistage.

IMBRUVICA® a été administré par voie orale à raison de 560 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La réponse tumorale a été évaluée en fonction des critères révisés de l'*International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était le taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur. Le [Tableau 51](#) montre les réponses à IMBRUVICA® après une durée médiane de suivi de 26,7 mois.

Tableau 51 : Résultats de l'étude PCYC-1104-CA menée chez des patients atteints de LCM

TRG (RC + RP) (IC à 95 %)	66,7 % (57,1 à 75,3 %)
RC	22,5 %
RP	44,1 %
n = 111 IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; TRG = taux de réponse globale; RP = réponse partielle.	

Le délai médian avant la réponse initiale était de 1,9 mois, et la durée médiane de la réponse était estimée à 17,5 mois. Les données d'efficacité ont été évaluées plus en profondeur par un CEI et ont démontré un TRG de 69 %, avec 25 % de RC et 43 % de RP.

La réponse globale à IMBRUVICA® semble être indépendante des traitements antérieurs (bortézomib, lénalidomide), des facteurs pronostiques, de l'importance de la masse tumorale, de l'histologie blastique, du sexe et de l'âge.

Lymphome de la zone marginale (LZM)

Tableau 52 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur le LZM

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PCYC-1121-CA	Étude de phase II ouverte menée chez des patients atteints de LZM et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique	IMBRUVICA® à raison de 560 mg par voie orale, une fois par jour	60	66 (30-92)	M : 43 % F : 57 %

L'innocuité et l'efficacité d'IMBRUVICA® ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase II, multicentrique, à un seul groupe (PCYC-1121-CA), menée chez des patients atteints de LZM qui avaient déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique, y compris un traitement à base d'un anti-CD20.

L'analyse de l'efficacité portait sur 60 patients avec 3 sous-types de LZM : LZM de type MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses; n = 30), LZM ganglionnaire (n = 17) et LZM splénique (n = 13). L'âge médian était de 66 ans (fourchette : 30 à 92 ans), 57 % étaient des femmes et 85 % étaient blancs. Au début de l'étude, 92 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 8 % avaient un indice de 2. Le délai médian depuis le diagnostic était de 3,7 années et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (fourchette : 1 à 9 traitements).

IMBRUVICA® a été administré par voie orale à raison de 560 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le principal critère d'évaluation dans cette étude était le TRG selon l'évaluation d'un CEI basée sur les critères révisés de l'*International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Le [Tableau 53](#) montre les réponses à IMBRUVICA® et la durée de la réponse d'après l'évaluation d'un CEI.

Tableau 53 : Résultats de l'étude PCYC-1121-CA menée chez des patients atteints de LZM

	Total (N = 60)*
TRG (RC +RP) (%)	48,3
IC à 95 % (%)	(35,3 à 61,7)
Réponse complète (RC) (%)	3,3
Réponse partielle (RP) (%)	45,0
Durée médiane de la réponse, mois (intervalle)	NA (16,7 à NA)
*L'efficacité dans la population : tous les patients qui avaient une maladie mesurable au départ selon l'évaluation d'un CEI ont reçu au moins une dose d'IMBRUVICA® et ont eu au moins 1 évaluation de la maladie adéquate faite après le début de l'étude. IC = intervalle de confiance; NA = non atteinte. Suivi médian de 19,4 mois.	

Le délai médian avant la réponse initiale était de 4,5 mois (intervalle : 2,3 à 16,4 mois). La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte selon l'évaluation d'un CEI (intervalle : 16,7 à non atteinte), avec 62 % des répondeurs vivants et sans progression de la maladie à 18 mois. La réponse globale à IMBRUVICA® semble être uniforme parmi les sous-groupes examinés comprenant les sous-types de LZM, le nombre de traitements antérieurs (1, 2, ≥ 3), la présence ou l'absence de maladie extraganglionnaire, l'existence ou non d'un envahissement de la moelle osseuse, l'indice de performance ECOG initial (0, ≥ 1), le sexe et l'âge.

Macroglobulinémie de Waldenström (MW)

Tableau 54 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la MW

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Monothérapie					
PCYC-1118E	Étude ouverte de phase II menée chez des patients atteints de MW ayant déjà été traitée	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour	63	63 (44-86)	M : 76 % F : 24 %
iNNOVATE (PCYC-1127-CA)	Groupe de la sous-étude non randomisée menée chez des patients atteints de MW ayant déjà été traitée et évaluant la monothérapie	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour	31	67 (47-90)	M : 64 % F : 36 %
Traitement en association					
iNNOVATE (PCYC-1127-CA)	Étude de phase III randomisée (1:1) en double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de MW	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour + rituxumab ^a	75	69 (36-89)	M : 66 % F : 34 %
		Placebo + rituxumab ^a	75		
			Total : 150		
^a Rituximab administré par voie intraveineuse une fois par semaine à la dose de 375 mg/m ² pendant 4 semaines consécutives (semaines 1 à 4) suivi par un second cycle de traitement hebdomadaire par rituximab pendant 4 semaines consécutives (semaines 17 à 20).					

Monothérapie

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de MW (lymphome lymphoplasmocytaire excréant des IgM) ont été évaluées dans un essai à un seul groupe (étude PCYC-1118E) et dans le groupe non randomisé traité par monothérapie de la sous-étude (étude iNNOVATE [PCYC-1127-CA]).

L'étude PCYC-1118E était un essai ouvert, multicentrique, à un seul groupe comprenant 63 patients atteints de MW et ayant reçu au moins un traitement antérieur. L'âge médian des patients était de 63 ans (intervalle de 44 à 86 ans), 76 % d'entre eux étaient des hommes et 95 % étaient blancs. Au début de l'étude, l'indice de performance ECOG de tous les patients était de 0 ou 1. L'intervalle médian entre le diagnostic et le début de l'étude était de 74 mois, et

le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (de 1 à 11 traitements). Au début de l'étude, la valeur médiane d'IgM sérique était de 3,5 g/dL (intervalle de 0,7 à 8,4 g/dL), la valeur médiane de β 2-microglobuline était de 3,9 mg/L (intervalle de 1,4 à 14,2 mg/L), et 60 % des patients étaient anémiques (hémoglobine \leq 110 g/L).

IMBRUVICA® a été administré en monothérapie par voie orale à raison de 420 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le principal critère d'évaluation dans cette étude était le TRG, défini comme une réponse minimale ou meilleure (une réponse minimale était définie par une réduction \geq 25-49 % des taux sériques d'IgM monoclonaux), selon l'évaluation de l'investigateur. Le TRG et la durée de réponse ont été évalués en utilisant les critères adoptés du *Third International Workshop of Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)*.

Après un suivi d'une durée médiane de 14,8 mois, le TRG évalué par l'investigateur était de 87,3 % (Tableau 55). Les résultats relatifs à l'efficacité ont également été évalués par un CEI et ont montré un TRG de 82,5 % (Tableau 55).

Tableau 55 : Résultats de l'étude PCYC-1118E menée chez des patients atteints de MW

Critère d'évaluation	Évaluation par l'investigateur	Évaluation par le CEI
TRG (IC à 95 %)	87,3 % (76,5 % à 94,4 %)ª	82,5 % (70,9 % à 90,9 %)
RC	0 %	0 %
TBRP	14,3 %	11,1 %
RP	55,6 %	50,8 %
RM	17,5 %	20,6 %
Durée médiane de la réponse, mois (intervalle)	NA (0,03+ à 18,8+)ª	NA (2,43 à 18,8+)
Délai médian avant la réponse, mois (intervalle)	1,0 (0,7 à 13,4)ª	1,0 (0,7 à 13,4)
n = 63		
ª critère d'évaluation principal; º critère d'évaluation secondaire. IC = intervalle de confiance; RM = réponse minimale; NA = non atteinte; RP = réponse partielle; TBRP = très bonne réponse partielle; TRG = RM + RP + TBRP.		

La réponse globale à IMBRUVICA® était uniforme parmi tous les sous-groupes examinés, y compris le nombre de traitements antérieurs (1-2 et > 2), l'indice de performance ECOG au début de l'étude, le taux d'hémoglobine au début de l'étude (\leq 110 g/L et > 110 g/L), le taux d'IgM au début de l'étude (< 40 g/L et \geq 40 g/L) et le taux de β 2-microglobuline au début de l'étude (\leq 3 mg/L et > 3 mg/L), le sexe et l'âge.

Le groupe non randomisé traité par monothérapie dans la sous-étude de l'étude iNOVATE incluait 31 patients atteints de MW traitée antérieurement qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur contenant du rituximab et qui recevaient IMBRUVICA® en monothérapie. L'âge médian était de 67 ans (fourchette : 47 à 90 ans). Au départ, 81 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 19 % avaient un indice de performance ECOG de 2. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (fourchette : 1 à 7 traitements). Le taux de réponse globale semblait correspondre à celui observé dans l'étude PCYC-1118E.

Traitement en association

L'innocuité et l'efficacité d'IMBRUVICA® en association avec du rituximab ont été évaluées au cours d'une étude contrôlée de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique (étude iNNOVATE [PCYC-1127-CA]) chez des patients atteints de MW préalablement traitée ou non.

Les patients (n = 150) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit IMBRUVICA® à 420 mg une fois par jour en association avec du rituximab, soit un placebo en association avec du rituximab, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le rituximab a été administré par voie intraveineuse chaque semaine à une dose de 375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives (semaines 1 à 4) suivi d'un second cycle de traitement hebdomadaire par rituximab pendant 4 semaines consécutives (semaines 17 à 20).

L'âge médian était de 69 ans (fourchette : 36 à 89 ans), 66 % étaient des hommes et 79 % étaient blancs. Au départ, 93 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 7 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 2. Quarante-cinq pour cent des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur et 55 % des patients avaient déjà été traités. Le temps médian depuis le diagnostic était de 52,6 mois (patients non traités auparavant = 6,5 mois et patients traités antérieurement = 94,3 mois). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (fourchette : 1 à 6 traitements) chez les patients qui avaient reçu un traitement antérieur. Au début de l'étude, la valeur médiane d'IgM sérique était de 3,2 g/dL (intervalle : 0,6 à 8,3 g/dL), la valeur médiane de β 2 microglobuline était de 3,7 mg/L (intervalle : 1,4 à 27,9 mg/L), 63 % des patients étaient anémiques (hémoglobine \leq 11 g/dL), les mutations MYD88 L265P étaient présentes chez 77 % des patients et absentes chez 13 % des patients, les mutations CXCR4 WHIM (verruques, hypogammaglobulinémie, infections, myélokathexis) étaient présentes chez 33 % des patients et absentes chez 58 % des patients et 9 % des patients n'étaient pas évaluable quant à la présence de la mutation MYD88 ou de la mutation CXCR4. Les deux mutations MYD88 L265P et CXCR4 WHIM étaient absentes chez 13 % des patients.

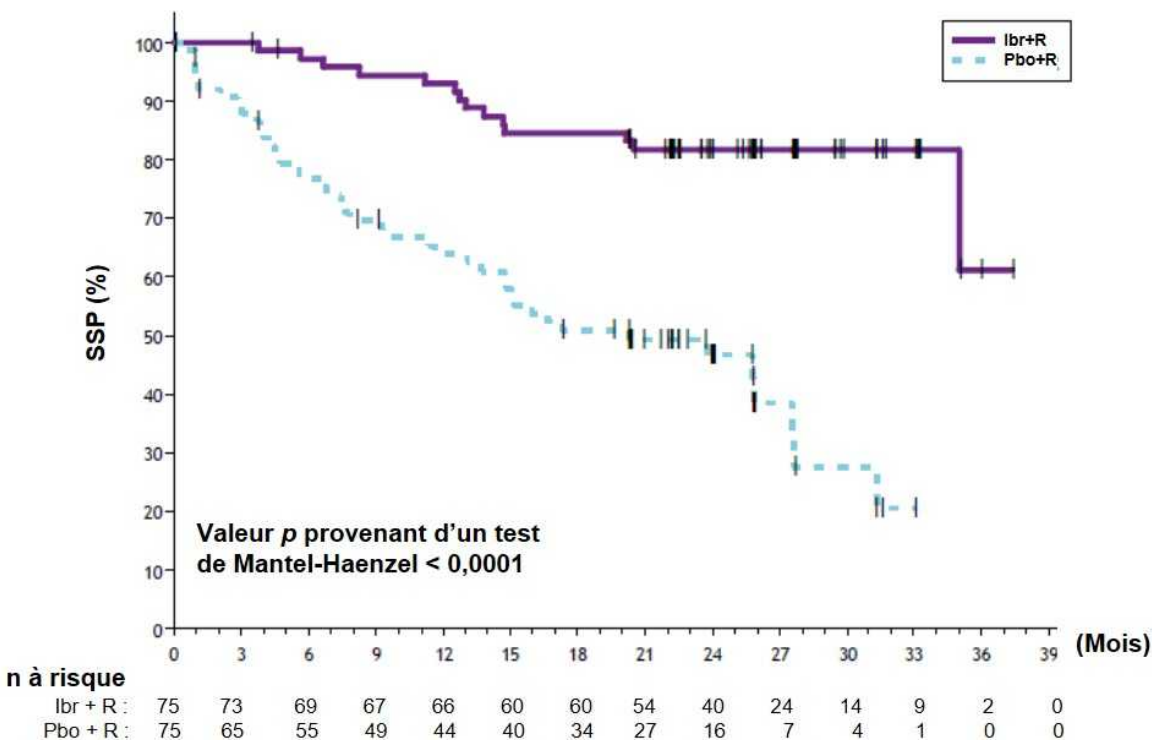
Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par un CEI et les évaluations de l'efficacité étaient basées sur les critères modifiés consensuels de réponse du Sixth IWWM. Les résultats relatifs à l'efficacité (basés sur l'évaluation d'un CEI) pour la population globale dans l'étude iNNOVATE à un temps médian de l'étude de 26,5 mois sont présentés dans le [Tableau 56](#) et la courbe Kaplan-Meier pour la SSP est présentée à la [Figure 10](#).

Tableau 56 : Résultats de l'étude iNNOVATE menée chez des patients atteints de MW

Critère d'évaluation	IMBRUVICA® + rituximab n = 75	Placebo + rituximab n = 75
Survie sans progression^a		
Nombre d'événements	14 (18,7 %)	42 (56,0 %)
Médiane, mois	Non atteinte (35,0; NE)	20,3 (IC à 95 % : 13,7 à 27,6)
HR	0,20 (IC à 95 % : 0,11 à 0,38); $p < 0,0001$	
Taux de réponse (RC, TBRP, RP)^b	54 (72,0 %)	24 (32,0 %)
Rapport des taux	2,299 (IC à 95 % : 1,592 à 3,319); $p < 0,0001$	
Durée médiane de la réponse, mois (intervalle)	Non atteinte (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Taux de réponse clinique (RC, TBRP, RP, RM)^b	69 (92,0 %)	35 (46,7 %)
Rapport des taux	2,001 (IC à 95 % : 1,554 à 2,576); $p < 0,0001$	
RC	2 (2,7 %)	1 (1,3 %)
TBRP	17 (22,7 %)	3 (4,0 %)
RP	35 (46,7 %)	20 (26,7 %)
RM	15 (20,0 %)	11 (14,7 %)
IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; HR = <i>hazard ratio</i> ; RM = réponse minime; NE = non évaluable; RP = réponse partielle; TBRP = très bonne réponse partielle. ^a selon le CEI. ^b la valeur p associée avec le taux de réponse était $< 0,0001$.		

La durée médiane de la réponse clinique n'a pas été atteinte dans le groupe IMBRUVICA® + rituximab et était de 24,8 mois dans le groupe placebo + rituximab. La proportion de patients présentant une amélioration durable du taux d'hémoglobine (définie comme une augmentation ≥ 2 g/dL par rapport au départ indépendamment de la valeur initiale, ou une augmentation jusqu'à un taux > 11 g/dL avec une amélioration $\geq 0,5$ g/dL si la valeur initiale était ≤ 11 g/dL) était de 73,3 % dans le groupe IMBRUVICA® + rituximab et de 41,3 % dans le groupe placebo + rituximab, avec un rapport des taux égal à 1,774 (IC à 95 % : 1,311 à 2,400), $p < 0,0001$.

Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population en IDT) dans l'étude iNOVATE



Une poussée tumorale sous la forme d'une augmentation du taux d'IgM est survenue chez 8 % des patients dans le groupe traité par IMBRUVICA® + rituximab et chez 46,7 % des patients dans le groupe traité par le placebo + rituximab.

Les *hazard ratios* de la SSP chez les patients qui avaient ou non été préalablement traités étaient respectivement de 0,165 (IC à 95 % : 0,075 à 0,363) et de 0,337 (IC à 95 % : 0,120 à 0,948). Un effet du traitement en faveur d'IMBRUVICA® + rituximab a été observé dans les sous-groupes examinés, y compris les sous-groupes définis selon la présence ou non des mutations MYD88 L265P, selon le sexe et selon l'âge (< 65 et ≥ 65).

Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) -- Adultes

Tableau 57 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la GVH chronique

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PCYC-1129-CA	Étude ouverte de phase Ib/II menée chez des patients atteints de GVH chronique	IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale, une fois par jour	42	56 (19-74)	M : 52 % F : 48 %

L'efficacité et l'innocuité d'IMBRUVICA® chez les patients présentant une GVH chronique ont été évaluées dans le cadre d'un essai ouvert, multicentrique, à un seul groupe mené chez 42 patients présentant une GVH chronique et nécessitant un traitement additionnel à la suite de l'échec de la corticothérapie de première intention (étude PCYC-1129-CA).

L'âge médian des patients était de 56 ans (intervalle de 19 à 74 ans), 52 % d'entre eux étaient des hommes, 93 % étaient blancs et 60 % des patients avaient un indice de Karnofsky inférieur ou égal à 80. Les cancers sous-jacents qui ont mené le plus souvent à la transplantation étaient la leucémie lymphoïde aiguë, la leucémie myéloïde aiguë et la LLC. L'intervalle médian entre le diagnostic et le début de l'étude était de 14 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs contre la GVH chronique était de 2 (de 1 à 3 traitements). La majorité des patients (88 %) avait au moins 2 organes touchés au départ, les plus courants étant la bouche (86 %), la peau (81 %) et le tractus gastro-intestinal (33 %). La dose quotidienne médiane de corticostéroïde en fonction du poids corporel initial était de 0,3 mg/kg/jour et 52 % des patients recevaient au départ des immunosuppresseurs en concomitance en plus d'une corticothérapie générale. La durée médiane d'exposition était de 4,4 mois (intervalle de 0,2 à 14,9; moyenne de 6,6 mois) et 12 patients (28,6 %) continuaient le traitement au moment de l'analyse.

IMBRUVICA® a été administré par voie orale à raison de 420 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable ou la récurrence d'un cancer sous-jacent. Le principal critère d'évaluation dans cette étude était le meilleur TRG d'après l'évaluation de l'investigateur, utilisant la version 2005 des critères de réponse du groupe consensuel des *National Institutes of Health* (NIH), avec deux modifications conformément à la version mise à jour de 2014. Après un suivi d'une durée médiane de 13,9 mois, le meilleur TRG a été de 66,7 %. Les réponses ont été constatées dans l'ensemble des organes touchés par la GVH chronique (peau, bouche, tractus gastro-intestinal et foie). Le taux de réponse soutenue obtenu pour ≥ 20 semaines a été de 71 % pour les répondeurs. La dose médiane de corticostéroïde a été diminuée au fil du temps pour l'ensemble de la population traitée, passant de 0,31 mg/kg/jour au départ à 0,14 mg/kg/jour à la semaine 48, et 5 patients ont pu cesser complètement la corticothérapie en cours de réponse. Deux patients répondeurs ont cessé de prendre le traitement par l'ibrutinib, car leur état ne requérait plus de traitement. Des analyses exploratoires portant sur le niveau de gêne causé par les symptômes rapporté par les patients ont montré une baisse d'au moins 7 points à l'échelle de Lee relative aux symptômes de la GVH chronique chez 43 % (18/42) des patients et chez 24 % (10/42) des patients à au moins deux visites consécutives. Les résultats relatifs à l'efficacité d'après l'évaluation de l'investigateur sont présentés au [Tableau 58](#).

Tableau 58 : Résultats de l'étude PCYC-1129-CA menée chez des patients atteints de GVH chronique

	Total (n = 42)
Taux de réponse globale (TRG) (%)	66,7
IC à 95 %	(50,5 à 80,4)
Réponse complète (RC) (%)	21,4
Réponse partielle (RP) (%)	45,2
Taux de réponse soutenue* (%)	71,4

IC = intervalle de confiance
 * Le taux de réponse soutenue est défini par la proportion de patients qui ont obtenu une RC ou une RP (n = 28) maintenue pendant au moins 20 semaines.

Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) – Patients pédiatriques

Tableau 59 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients pédiatriques et jeunes adultes de l'étude clinique sur la GVH chronique

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
iMAGINE (PCYC-1146-IM)	Étude de recherche de dose de phase I/II, ouverte et multicentrique, menée chez des patients atteints de GVH chronique modérée ou sévère après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique	Patients âgés de 12 ans et plus : IMBRUVICA® à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour Patients pédiatriques de moins de 12 ans : IMBRUVICA® à raison de 240 mg/m ² par voie orale une fois par jour	47	13,0 (1 à 19)	M : 70,2 % F : 29,8 %

L'innocuité et l'efficacité d'IMBRUVICA® chez les patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de 1 à moins de 22 ans atteints d'une GVH chronique modérée ou sévère, comme définie par les critères de réponse 2014 du projet d'élaboration d'un consensus des National Institutes of Health (NIH), ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique iMAGINE (PCYC-1146-IM) de phase I/II, ouverte, multicentrique et à un seul groupe. L'étude comprenait 47 patients après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique antérieures ([Tableau 59](#)).

Tous les patients avaient un taux de plaquettes égal ou supérieur à 30 x 10⁹/L, un nombre absolu de neutrophiles égal ou supérieur à 1,0 x 10⁹/L, un taux d'AST ou d'ALT égal ou inférieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine totale égal ou inférieur à 1,5 fois la LSN et une clairance estimée de la créatinine égale ou supérieur à 30 mL/min. Les patients étaient exclus si l'atteinte génito-urinaire d'un seul organe était la

seule manifestation de GVH chronique. IMBRUVICA® était administré à raison de 420 mg par voie orale une fois par jour chez les patients âgés de 12 ans et plus et à raison de 240 mg/m² par voie orale une fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans, jusqu'à la progression de la GVH chronique, la récurrence d'une affection maligne sous-jacente ou la survenue d'une toxicité inacceptable. IMBRUVICA® pouvait être arrêté après une réponse des symptômes de la GVH chronique et le retrait d'autres immunosuppresseurs systémiques. L'étude permettait de poursuivre le traitement avec d'autres immunosuppresseurs systémiques par rapport au début de l'étude, ainsi que le traitement auxiliaire et les soins de soutien pour la GVH chronique. Une augmentation temporaire de la dose des immunosuppresseurs concomitants était également autorisée pour la prise en charge des poussées de la GVH chronique.

Sur les 47 patients atteints de GVH chronique en rechute ou réfractaire, l'âge médian était de 13 ans (intervalle : 1 à 19 ans), 36 % étaient blancs, 9 % étaient noirs et 55 % étaient d'autres origines ethniques ou d'origines ethniques non rapportées.. Le délai médian depuis le diagnostic initial de la GVH chronique était de 16,1 mois et le nombre médian de schémas thérapeutiques antérieurs contre la GVH chronique était de 2 (fourchette de 1 à 12). La majorité des patients (75 %) présentaient une maladie sévère au départ. Vingt-neuf (62 %) patients recevaient au moins un immunosuppresseur systémique concomitant.

Le suivi médian pendant l'étude était de 20 mois. L'efficacité d'IMBRUVICA® a été établie en fonction du taux de réponse globale jusqu'à la semaine 25. La réponse globale comprenait la réponse complète et la réponse partielle évaluées en utilisant les critères de réponse 2014 du projet d'élaboration d'un consensus du *National Institutes of Health* (NIH). Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 60](#).

Tableau 60 : Résultats d'efficacité chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'une GVH chronique^a en rechute ou réfractaire dans l'étude PCYC-1146-IM

	Total (n = 47)
TRG jusqu'à la semaine 25 (%)	28 (60 %)
IC à 95 % (%)	(44 à 74)
Réponse complète (RC) (%)	2 (4 %)
Réponse partielle (RP) (%)	26 (55 %)

IC = intervalle de confiance; TRG = taux de réponse globale

^a Évaluation de la réponse par l'investigateur selon les critères de réponse 2014 du projet d'élaboration d'un consensus des NIH. Huit patients supplémentaires ont obtenu une réponse (Toute RP) après la semaine 25.

Chez les patients atteints d'une GVH chronique en rechute ou réfractaire qui ont obtenu une réponse globale jusqu'à la semaine 25, le délai médian de la première réponse était de 0,9 mois (intervalle : de 0,9 à 6,1 mois). La durée médiane de la réponse était de 5,3 mois (IC à 95 % : 2,8 à 8,8) lorsqu'elle était calculée à partir de la première réponse jusqu'à la progression depuis le nadir dans n'importe quel organe, jusqu'au décès ou jusqu'au recours à de nouveaux traitements systémiques contre la GVH chronique. Lorsque la durée médiane de la réponse était calculée à partir de la première réponse jusqu'à la progression par rapport au début de l'étude, jusqu'au décès ou jusqu'au recours à de nouveaux traitements systémiques contre la GVH chronique, elle était de 14,8 mois (IC à 95 % : 4,6, NE). Lorsque la durée médiane de la réponse était calculée à partir de la première réponse jusqu'au décès ou jusqu'au recours à de nouveaux traitements systémiques, elle était de 14,8 mois (IC à 95 % :

4,6, NE).

Les résultats pour ce qui est de la réponse reposent sur des analyses exploratoires de la gêne liée aux symptômes selon les patients. Ces analyses ont montré une diminution d'au moins 7 points du score sommaire global à l'échelle des symptômes de Lee jusqu'à la semaine 25 chez 50 % (13/26) des patients âgés de 12 ans et plus.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Les comprimés IMBRUVICA® ont été évalués dans le cadre d'études de biodisponibilité. L'exposition à l'ibrutinib (C_{\max} et ASC_{finale}) est comparable après une dose unique de 1 x 140 mg d'IMBRUVICA® sous forme de comprimés ou de capsules. Dans une étude similaire comparant des doses à 560 mg d'ibrutinib (1 comprimé à 560 mg ou 4 capsules à 140 mg), l' ASC_{finale} était comparable pour les deux formes pharmaceutiques et la C_{\max} était 28 % plus faible pour les comprimés IMBRUVICA® à 560 mg par comparaison aux capsules. La différence entre les C_{\max} pour les doses à 560 mg (comprimés vs capsules) n'est pas considérée comme étant significative sur le plan clinique.

La biodisponibilité relative a été évaluée après l'administration orale d'une dose unique de suspension par rapport à l'administration de capsules. La biodisponibilité selon l' ASC_{finale} était comparable pour la suspension d'ibrutinib et les capsules d'ibrutinib à 140 mg lors d'une administration à jeun. À la suite de l'administration d'une dose unique de 560 mg à jeun, les IC à 95 % se situaient dans les limites de bioéquivalence, soit de 80,00 à 125,00 tandis que la C_{\max} était 35,6 % plus faible pour la suspension. Cette différence sur le plan de la C_{\max} n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'effet des aliments sur la formulation de la suspension était environ d'un facteur 2 lorsque la suspension était administrée 2 heures après un petit-déjeuner riche en matières grasses.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Chez les rats et les chiens, les organes lymphoïdes et le tractus gastro-intestinal ont été identifiés comme organes/tissus cibles de la toxicité. D'autres changements histopathologiques ont été observés dans le pancréas et les os des rats, mais pas chez les chiens.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines menées sur des rats et des chiens. On a constaté que l'ibrutinib entraîne des effets gastro-intestinaux (selles molles, diarrhée et/ou inflammation) chez les rats à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 16 mg/kg par jour, et chez les chiens à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 32 mg/kg par jour (≥ 4 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Les effets sur le tissu lymphoïde (déplétion lymphoïde) sont aussi survenus chez les rats à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 28 mg/kg par jour, et chez les chiens à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 32 mg/kg par jour (≥ 4 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Chez les rats, une atrophie

modérée des cellules acineuses du pancréas a été observée après 13 semaines d'administration à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 16 mg/kg par jour (≥ 8 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Une raréfaction légère de l'os trabéculaire et cortical a été observée chez les rates ayant été exposées durant 13 semaines à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 16 mg/kg par jour (≥ 8 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Toutes les manifestations notables chez les rats et les chiens ont été complètement ou partiellement corrigées après des périodes de rétablissement allant de 6 à 13 semaines.

Dans une étude de toxicité à doses répétées effectuée sur une période de 6 mois chez des rats, des effets sur le pancréas (hémorragie ou atrophie acineuse minime à faible) ont été observés à doses équivalentes chez l'humain ≥ 4 mg/kg par jour ($\geq 2,4$ fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Ces effets ont été considérés comme non indésirables en raison d'un manque de données probantes relatives à une perturbation fonctionnelle. Dans une étude de toxicité à doses répétées effectuée sur une période de 9 mois chez des chiens, des effets sur le tissu lymphoïde (déplétion lymphoïde minime dans les plaques de Peyer et/ou déplétion lymphoïde minime à faible avec congestion des sinus dans les ganglions lymphatiques périphériques) ont été observés à des doses équivalentes chez l'humain ≥ 16 mg/kg par jour ($\geq 0,3$ fois l'exposition clinique humaine à une dose de 420 mg par jour selon l'ASC). Ces manifestations chez le rat et le chien ont été complètement ou partiellement corrigées après une période de rétablissement d'un mois.

Cancérogénicité : L'ibrutinib n'a pas été carcinogène lors de l'étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques (Tg. rasH2) à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour entraînant des expositions approximativement 23 (mâles) à 37 (femelles) fois plus grandes que l'exposition chez les humains recevant une dose de 560 mg par jour.

Génotoxicité : L'ibrutinib ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une série de tests *in vitro* comprenant le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) et le test d'aberrations chromosomiques. L'ibrutinib n'a pas entraîné d'effet clastogène au cours du test du micronoyau érythrocytaire *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans les études générales de toxicologie menées sur des rats et des chiens, l'administration orale de l'ibrutinib n'a pas entraîné d'effets indésirables sur les organes reproducteurs.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, l'ibrutinib administré oralement avant la cohabitation et durant l'accouplement et l'implantation n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les capacités reproductives chez les mâles ou les femelles jusqu'à la dose maximale testée soit 100 mg/kg par jour (environ 8 fois la dose clinique quotidienne de 420 mg selon l'ASC chez les mâles et 30 fois cette dose chez les femelles).

Les effets sur le développement embryofœtal de l'ibrutinib ont été étudiés sur des rates gravides auxquelles on a administré des doses de 10, 40 et 80 mg/kg par jour par voie orale pendant l'organogenèse. À une dose de 80 mg/kg par jour (environ 18 fois l'ASC de l'ibrutinib et 9,1 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol, comparativement aux patients recevant la dose quotidienne de 420 mg), l'ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantation et à une hausse des malformations viscérales (du cœur et des gros vaisseaux). À une dose ≥ 40 mg/kg par jour (au moins 7,3 fois environ l'ASC de l'ibrutinib et 3,9 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol, comparativement aux patients recevant une dose quotidienne de 420 mg), l'ibrutinib a été associé à une diminution du poids fœtal. La dose sans effet nocif

observé (DSENO) sur le développement embryofœtal chez le rat était de 10 mg/kg par jour (1,9 fois l'ASC de l'ibrutinib et 1,0 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant 420 mg par jour).

L'ibrutinib a été administré par voie orale à des lapines gravides au cours de la période d'organogenèse, à raison de 5, de 15 et de 45 mg/kg/jour. À une dose \geq 15 mg/kg/jour (\geq 2,8 fois l'ASC de l'ibrutinib et \geq 1,4 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant 420 mg par jour), l'ibrutinib a été associé à des malformations osseuses (fusion des sternèbres). À la dose de 45 mg/kg/jour (6,9 fois l'ASC de l'ibrutinib et 4,6 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant 420 mg par jour), il a été associé à une augmentation des pertes post-implantation. La toxicité chez la mère (c.-à-d., consommation alimentaire réduite et perte de poids) était évidente à 45 mg/kg/jour. La DSENO sur le développement embryofœtal chez le lapin était de 5 mg/kg/jour (1,1 fois l'ASC de l'ibrutinib et 0,4 fois l'ASC du métabolite dihydrodiol chez les patients recevant 420 mg par jour).

Fonction cardiovasculaire : Les effets aigus d'un traitement par ibrutinib sur la fonction cardiovasculaire ont également été évalués chez des chiens, à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg. Un ralentissement de la fréquence cardiaque et une hausse de la tension artérielle ont été observés à des doses \geq 24 mg/kg (\geq 7,2 fois l'exposition humaine à une dose de 420 mg par jour selon la C_{max}). Aucun allongement lié au traitement de l'intervalle QT_c n'a été observé, quelle que soit la dose. Un raccourcissement de l'intervalle QT_c a été observé à une dose de 150 mg/kg (\geq 5,6 fois l'exposition humaine à une dose de 420 mg par jour, selon la C_{max}).

SNC et fonction respiratoire : Chez les rats, aucun effet aigu lié à l'ibrutinib n'a été observé sur le SNC ou sur la fonction respiratoire à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (environ 22 fois l'exposition humaine à une dose de 420 mg par jour selon la C_{max}).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

PrIMBRUVICA®

comprimés d'ibrutinib

capsules d'ibrutinib

suspension orale d'ibrutinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **IMBRUVICA®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **IMBRUVICA®** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de saignements majeurs, parfois fatals, ont été signalés.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose ou ne pas prescrire **IMBRUVICA®** si vous avez des problèmes de foie.
- Des problèmes cardiaques sévères comme une arythmie (rythme cardiaque irrégulier) ou une insuffisance cardiaque ont été signalés. Dans certains cas, ces problèmes peuvent entraîner le décès.

Pourquoi utilise-t-on IMBRUVICA®?

IMBRUVICA® est utilisé pour traiter les adultes atteints de :

- **leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**
 - qui n'ont jamais été traités auparavant, y compris ceux présentant une délétion chromosomique spécifique appelée délétion 17p. Chez ces patients, **IMBRUVICA®** peut être utilisé seul ou en association avec l'obinutuzumab, le rituximab ou le vénétoclax administré par voie orale.
 - qui ont reçu au moins un traitement antérieur, y compris ceux présentant une délétion 17p. Chez ces patients, **IMBRUVICA®** peut être utilisé seul ou en association avec la bendamustine et le rituximab.
- **lymphome à cellules du manteau (LCM) :** qui ont déjà été traités, mais qui présentent une récurrence de la maladie ou qui n'ont pas répondu au traitement.
- **lymphome de la zone marginale (LZM) :** qui ont reçu au moins un traitement antérieur à base d'un anticorps. Cet anticorps agit contre le cancer et est appelé anti-CD20. **IMBRUVICA®** est utilisé chez ces patients lorsqu'ils ont besoin d'un traitement médicamenteux et non d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale.
- **macroglobulinémie de Waldenström (MW) :** chez ces patients, **IMBRUVICA®** peut être utilisé seul ou en association avec du rituximab.

- **maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique)** : en l'absence d'une réponse à un traitement de première intention par corticostéroïdes et lorsqu'un traitement additionnel est nécessaire.

IMBRUVICA® est également utilisé pour traiter les enfants âgés de 1 an et plus atteints de :

- **maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique)** : ces patients ont déjà reçu au moins une ligne de traitement qui n'a pas été efficace.

On ignore si IMBRUVICA® est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans qui présentent une autre maladie.

Comment IMBRUVICA® agit-il?

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

Lorsqu'IMBRUVICA® et le vénétoclax sont utilisés ensemble pour traiter des adultes atteints de LLC, on pense que l'association de ces deux médicaments exerce un double effet, à savoir déloger les cellules cancéreuses des zones où elles se développent et se cachent et les pousser dans la circulation sanguine. Ceci permet de tuer les cellules cancéreuses de manière ciblée.

Quels sont les ingrédients d'IMBRUVICA®?

Ingrédient médicamenteux : ibrutinib

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et laurylsulfate de sodium. La pellicule des comprimés contient : oxyde de fer noir (pour les comprimés à 140 mg, 280 mg et 420 mg), polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge (pour les comprimés à 280 mg et 560 mg), talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (pour les comprimés à 140 mg, 420 mg et 560 mg).

Capsules : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe de la capsule blanche contient : gélatine et dioxyde de titane. L'encre sur les capsules contient : oxyde de fer noir et gomme-laque.

Suspension orale : alcool benzylique, acide citrique monohydraté, phosphate disodique, hypromellose, cellulose microcristalline et carmellose sodique, eau purifiée, sucralose.

IMBRUVICA® se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg

Capsules à 140 mg

Suspension orale à 70 mg/mL

N'utilisez pas IMBRUVICA® dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'ibrutinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou composant du contenant. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IMBRUVICA®.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser IMBRUVICA®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des saignements ou des bleus inhabituels ou si vous prenez des médicaments qui augmentent le risque de saignements, comme l'aspirine, des anti-inflammatoires (p. ex. ibuprofène, naproxène et autres), la warfarine, l'héparine ou d'autres médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots de sang (p. ex. dabigatran, rivaroxaban, apixaban), ou tout supplément qui augmente le risque de saignements, comme de l'huile de poisson, de la graine de lin ou de la vitamine E.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère, ou si vous avez l'un des symptômes suivants : battements de cœur rapides ou irréguliers, sensation de tête légère, étourdissements, essoufflement, gêne à la poitrine, jambes enflées, ou évanouissement.
- si vous avez une maladie cardiaque ou présentez un risque accru de maladie cardiaque (p. ex. si vous avez du diabète).
- si vous avez une tension artérielle élevée.
- si vous avez une infection.
- si vous avez eu une hépatite B (une infection virale du foie).
- avez des problèmes de foie ou de reins. Certains troubles du foie pourraient vous empêcher de prendre ce médicament.
- si vous prévoyez subir une intervention médicale, chirurgicale ou dentaire. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'arrêter de prendre IMBRUVICA® pendant une courte période de temps.

Autres mises en garde

Problèmes cardiaques : IMBRUVICA® peut causer des problèmes cardiaques comme une **arythmie** (rythme cardiaque irrégulier) ou une **insuffisance cardiaque**. Ces problèmes cardiaques peuvent être sévères et entraîner le décès. Les risques sont plus élevés si vous avez déjà des problèmes cardiaques (problèmes de rythme ou insuffisance cardiaque), une tension artérielle élevée ou un diabète. Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous pour plus d'information à ce sujet et sur d'autres effets secondaires graves.

Tests et examens avant et durant le traitement : Durant les premières semaines de traitement, les tests de laboratoire pourraient indiquer que votre sang contient plus de globules blancs (appelés lymphocytes). Ceci est attendu et pourrait persister pendant quelques semaines ou quelques mois. Cela ne signifie pas nécessairement que votre cancer du sang s'aggrave. Votre professionnel de la santé vérifiera votre nombre de cellules sanguines avant et durant le traitement. Dans de rares cas, votre professionnel de la santé pourrait devoir vous prescrire un autre médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de la signification de vos résultats.

Votre professionnel de la santé surveillera votre cœur avant l'instauration du traitement par IMBRUVICA® et pendant le traitement. Votre professionnel de la santé surveillera aussi votre tension artérielle pendant le traitement et pourrait avoir besoin de vous prescrire un autre médicament pour contrôler votre tension artérielle.

IMBRUVICA® peut avoir un effet sur certaines analyses sanguines. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez IMBRUVICA® chaque fois que vous avez des prises de sang.

IMBRUVICA® et aliments : Durant la période de traitement par IMBRUVICA®, ne prenez pas IMBRUVICA® avec du pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères); ceci veut dire ne pas les manger, ni en boire le jus ni prendre de suppléments qui pourraient en contenir. Ces produits peuvent augmenter les concentrations d'IMBRUVICA® dans votre sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

• Femmes :

- IMBRUVICA® peut nuire à l'enfant à naître.
- Il ne faut pas devenir enceinte pendant la prise d'IMBRUVICA®. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces durant le traitement par IMBRUVICA® et pendant les 3 mois qui suivent la dernière dose d'IMBRUVICA®.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez avoir un enfant, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre IMBRUVICA®.
- Informez votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez IMBRUVICA®.

• Hommes :

- Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par IMBRUVICA® et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Utilisez des condoms et ne faites pas de dons de sperme durant le traitement et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Si vous planifiez concevoir un enfant, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre IMBRUVICA®.
- Un homme qui a des relations sexuelles avec une femme enceinte doit porter un condom durant le traitement et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par IMBRUVICA®.

Conduite et utilisation de machines : Vous pourriez vous sentir fatigué ou étourdi après avoir pris IMBRUVICA®, ce qui pourrait perturber votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé au sujet de votre capacité à conduire et à utiliser des outils et des machines pendant que vous prenez IMBRUVICA®.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec IMBRUVICA® :

- médicaments appelés antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes (clarithromycine, ciprofloxacine, érythromycine, rifampicine);
- médicaments contre les infections dues à des champignons (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole);
- médicaments contre l'infection par le VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, cobicistat, fosamprenavir, éfavirenz);
- médicament pour prévenir les nausées et les vomissements (aprépitant);
- médicaments appelés inhibiteurs de kinase pour le traitement d'autres cancers (crizotinib, imatinib);
- médicaments appelés inhibiteurs des canaux calciques pour traiter l'hypertension, les douleurs thoraciques, les battements cardiaques irréguliers et d'autres problèmes cardiaques (diltiazem, vérapamil);
- médicaments appelés statines pour traiter un taux élevé de cholestérol (rosuvastatine);
- médicaments pour le cœur/antiarythmiques (amiodarone, dronédarone);
- médicaments qui pourraient augmenter le risque de saignement, dont :
 - aspirine et anti-inflammatoires, tels qu'ibuprofène ou naproxène.
 - anticoagulants comme la warfarine, l'héparine ou d'autres médicaments utilisés pour les caillots sanguins comme le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban.
 - suppléments comme l'huile de poisson, la vitamine E ou la graine de lin.
- médicaments utilisés pour prévenir les crises convulsives ou pour traiter l'épilepsie, ou encore médicaments utilisés pour traiter une affection douloureuse du visage appelée névralgie faciale (carbamazépine et phénytoïne);
- médicament pour traiter l'hypertension (aliskirène);
- médicament pour traiter les symptômes d'allergie (fexofénadine);
- médicament pour traiter le cancer (topotécan);
- médicament à base de plante utilisé pour traiter la dépression (millepertuis commun).

Si vous prenez de la digoxine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques, ou du méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter d'autres cancers ou pour réduire l'activité du système immunitaire (p. ex. pour la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis), vous devez les prendre au moins 6 heures avant ou après la prise d'IMBRUVICA®.

Comment utiliser IMBRUVICA®?

- Prenez IMBRUVICA® exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez IMBRUVICA® à peu près à la même heure chaque jour.
- Buvez beaucoup de liquide pour demeurer bien hydraté pendant votre traitement par IMBRUVICA®; ceci contribuera à maintenir le bon fonctionnement de vos reins.
- Ne prenez pas IMBRUVICA® avec du jus de pamplemousse.
- **Capsules ou comprimés :** Avalez les capsules ou les comprimés IMBRUVICA® entiers, avec un verre d'eau. Il ne faut pas ouvrir, briser ou mâcher les capsules ou comprimés IMBRUVICA®.

- **Suspension orale :**
 - Consultez le Mode d'emploi pour des instructions détaillées.
 - Avalez la suspension orale IMBRUVICA[®], puis buvez de l'eau.
 - Un adulte doit se charger de donner la dose à un enfant. Pour mesurer la dose appropriée, utilisez uniquement les seringues doseuses réutilisables pour administration orale fournies dans la boîte.

Dose habituelle

Adultes

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** 420 mg une fois par jour
- **Macroglobulinémie de Waldenström (MW) :** 420 mg une fois par jour
- **Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) :** 420 mg une fois par jour
- **Lymphome à cellules du manteau (LCM) :** 560 mg une fois par jour
- **Lymphome de la zone marginale (LZM) :** 560 mg une fois par jour

Enfants et adolescents (1 an et plus)

- **Maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique)**
 - 12 ans et plus : 420 mg une fois par jour
 - 1 an à moins de 12 ans : comme indiqué par votre professionnel de la santé

Votre professionnel de la santé peut décider que vous devez prendre une dose plus faible si vous avez des problèmes de foie ou si vous prenez certains médicaments. Votre professionnel de la santé peut aussi diminuer votre dose si vous présentez des effets secondaires.

Pour le traitement de la LLC et de la MW, votre professionnel de la santé peut prescrire IMBRUVICA[®] seul ou en association avec d'autres traitements.

IMBRUVICA[®] est administré en traitement quotidien continu, ce qui signifie que vous devez le prendre tous les jours jusqu'à ce que votre maladie ne réponde plus au traitement ou que vous manifestiez des effets secondaires inacceptables. Ne modifiez pas votre dose d'IMBRUVICA[®] et n'arrêtez pas votre traitement à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.

Si votre professionnel de la santé vous a dit de prendre IMBRUVICA[®] en association avec le vénétoclax par voie orale, IMBRUVICA[®] vous sera donné dans le cadre d'un traitement à durée déterminée allant jusqu'à 15 mois.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'IMBRUVICA[®], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'IMBRUVICA® et que vous vous en apercevez le jour même, prenez-la immédiatement. Prenez la dose suivante d'IMBRUVICA® le lendemain à la même heure que d'habitude. Ne prenez pas de doses supplémentaires d'IMBRUVICA® pour remplacer une dose oubliée. Contactez votre professionnel de la santé en cas de doute.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IMBRUVICA®?

Lorsque vous prenez IMBRUVICA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé. Consultez également l'encadré Mises en garde et précautions.

- Lymphocytose : une augmentation du nombre de globules blancs, plus précisément de lymphocytes, peut être rapportée dans les résultats de vos tests sanguins (voir **Autres mises en garde**). On s'attend à cette augmentation du nombre de globules blancs au cours des premières semaines de traitement; cette augmentation peut durer trois mois ou plus. Cette augmentation peut parfois être grave et entraîner une agglomération des cellules (leucostase). Votre professionnel de la santé surveillera le nombre de cellules sanguines. Demandez à votre professionnel de la santé ce que signifient vos résultats d'analyse sanguine.
- Diarrhée : une hausse de la fréquence des selles molles ou liquides pourrait se produire. Si votre diarrhée persiste plus d'une semaine, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un traitement pour prendre en charge la diarrhée comme un liquide et des sels de remplacement ou un autre médicament. Contactez votre professionnel de la santé si la diarrhée persiste.
- Infections virales, bactériennes ou à champignons : ces infections peuvent être graves et entraîner le décès. Contactez votre professionnel de la santé si vous présentez une fièvre, des frissons, une faiblesse, de la confusion, des courbatures, des symptômes de rhume ou de grippe, une sensation de fatigue ou d'essoufflement, ou tout autre signe ou symptôme d'une infection possible.
- Fatigue, manque d'énergie, anxiété, difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- Rhume, toux, nez bouché ou infection du nez, des sinus ou de la gorge
- Frissons
- Courbatures, douleurs ou spasmes musculaires, douleurs articulaires
- Maux de tête, étourdissements, faiblesse, anxiété
- Éruption cutanée, démangeaisons, peau sèche, infection de la peau
- Inflammation du tissu adipeux (gras) situé sous la peau
- Nausées, bouche ou gorge douloureuse, constipation, vomissements, perte d'appétit, douleur à l'estomac, indigestion, plaies dans la bouche
- Changements affectant les ongles, par exemple ongles des mains et des pieds cassants

IMBRUVICA® peut entraîner l'obtention de résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand faire des analyses sanguines et vous en expliquera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Neutropénie (faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs) : fièvre, frissons ou transpiration ou tout signe d'infection		✓	
Thrombocytopenie (faible nombre de plaquettes – cellules qui jouent un rôle dans la coagulation sanguine) : bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Œdème (accumulation anormale de liquide) : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
Essoufflement		✓	
Fièvre		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : toux avec ou sans expectorations (mucus), fièvre, frissons, essoufflement		✓	
Sinusite (infection des sinus) : écoulement nasal épais, jaune et nauséabond, pression ou douleur au visage et aux yeux, congestion, mal de tête		✓	
Ecchymoses (bleus) : petites taches rouges ou violettes causées par un saignement sous la peau	✓		
Tension artérielle élevée		✓	
FRÉQUENT			
Infection urinaire : douleur ou brûlure lorsque vous urinez, sang dans l'urine ou urine brouillée, urine nauséabonde		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, crampes,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
contractions musculaires involontaires, rythme cardiaque anormal			
Saignements de nez		✓	
Diarrhée sévère : augmentation du nombre de selles, selles liquides ou sanguinolentes, douleur et/ou crampes à l'estomac		✓	
Arythmie (battements du cœur irréguliers) : palpitations, sensation de tête légère, étourdissements, essoufflement, gêne à la poitrine, évanouissement		✓	
Vision trouble	✓		
Infection du sang : sensation d'étourdissements ou évanouissements, confusion ou désorientation, diarrhée, nausées, vomissements, empâtement de la parole (difficulté à parler), douleur musculaire intense			✓
Problèmes graves de saignement entraînant parfois le décès : sang dans les selles ou l'urine, saignements qui durent longtemps ou qui sont impossibles à maîtriser, sang ou caillots sanguins dans les expectorations, augmentation des bleus, sensation d'étourdissements ou de faiblesse, confusion, modification de la parole, ou mal de tête qui dure longtemps			✓
Maladie pulmonaire interstitielle (inflammation dans les poumons) : symptômes tels que difficulté à respirer ou toux persistante		✓	
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
cellules cancéreuses causée par le traitement) : nausées, vomissements, diminution de la quantité d'urine, battements cardiaques irréguliers, confusion, délirium, crises convulsives			
Hyperuricémie (concentrations élevées d'acide urique dans le sang) : articulations rouges, chaudes et enflées, douleur au flanc, sang dans l'urine ou nodules cutanés de couleur crème		✓	
Neuropathie périphérique : faiblesse, engourdissement, picotements, douleur, ou sensation de chaud ou de froid dans les mains, les pieds ou d'autres parties du corps	✓		
Insuffisance rénale : diminution ou arrêt des mictions (le fait d'uriner), nausées, enflure des chevilles, des jambes ou des pieds, fatigue, confusion, crises convulsives ou coma			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, difficulté à respirer en position couchée, pieds, chevilles ou jambes enflés, faiblesse/fatigue		✓	
PEU FRÉQUENT			
Leucostase (hausse majeure des globules blancs) : fièvre, évanouissements, saignement, bleus, perte de poids, douleur généralisée, manque d'énergie, mal de tête intense, difficulté à marcher		✓	
Réactions allergiques graves : enflure du visage, des			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
yeux, des lèvres, de la bouche ou de la langue, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée avec démangeaison, rougeur de la peau			
Syndrome de Stevens-Johnson : éruption cutanée grave accompagnée d'ampoules et de peau qui pèle, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales			✓
Troubles graves du foie : nausées, perte d'appétit, fatigue, jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, urine foncée, désorientation, confusion, selles pâles		✓	
Conjonctivite (inflammation de l'œil)	✓		
Mini-AVC (faible débit sanguin temporaire vers le cerveau) ou AVC (accident vasculaire cérébral) (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotements soudains du visage, du bras ou de la jambe en particulier sur un côté du corps, difficulté à parler ou à comprendre ce qui est dit, vision trouble, étourdissements, difficulté à marcher et perte d'équilibre, mal de tête soudain, difficulté à avaler			✓
Cancer épidermoïde ou basocellulaire (types de cancer de la peau) : coloration anormale et inexplicable de la peau, lésions cutanées rouges, croûteuses et ressemblant à		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
des verrues, nodules cutanés brillants			
Dermatoses neutrophiliques : bosse(s) ou ulcère(s) sensible(s) ou douloureux sur la peau, parfois accompagné(s) de fièvre		✓	
Hémorragie oculaire (saignement dans l'œil) : tache, ligne ou points rouges dans la partie blanche de l'œil, impression de voir à travers de la brume ou avoir des ombres dans le champ visuel, corps flottants et vision floue, vision qui se brouille ou perte de la vue		✓	
RARE			
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (une rare infection du cerveau) : faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse des membres, perturbation de la vision, changements dans la pensée, la mémoire et l'orientation, confusion, changements de personnalité			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Capsules et comprimés : Gardez à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C.
- Suspension orale : Gardez à température ambiante, soit entre 15 et 30 °C. La suspension ne doit pas être congelée. Conservez les seringues doseuses réutilisables pour administration orale et le flacon en position verticale dans la boîte d'origine. Jetez le médicament 3 mois après avoir ouvert le flacon pour la première fois.

Pour en savoir plus sur IMBRUVICA® :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, Janssen Inc. (www.janssen.com/canada).
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Développé en collaboration avec Pharmacyclics.

© 2023 JANSSEN Inc.

© 2023 Pharmacyclics

Dernière révision : août 2023

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Mode d'emploi

PrIMBRUVICA®
(suspension orale d'ibrutinib)
Inhibiteur de protéine kinase



Ce mode d'emploi contient des renseignements sur l'administration d'une dose de suspension orale IMBRUVICA®.

Renseignements importants que vous devez connaître avant d'utiliser IMBRUVICA®

Lisez ce mode d'emploi avant de donner IMBRUVICA® et à chaque renouvellement d'ordonnance.

Il existe peut-être de nouveaux renseignements. Ce feuillet ne remplace pas la discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de l'état de santé ou du traitement du patient. IMBRUVICA® est destiné à une utilisation orale seulement.

Un aidant adulte doit administrer la dose prescrite par un professionnel de la santé.

Chaque mL contient 70 mg d'ibrutinib.

Utilisez uniquement les seringues doseuses pour administration orale fournies avec IMBRUVICA®. Si les deux seringues sont perdues ou endommagées, contactez votre professionnel de la santé.

Jetez le médicament 3 mois après avoir ouvert le flacon pour la première fois.



Renseignements sur la conservation

Conservez entre 15 et 30 °C. Ne congelez pas IMBRUVICA®.

Conservez le flacon en position verticale, avec les seringues doseuses pour administration orale, dans la boîte d'origine.

Gardez IMBRUVICA® et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

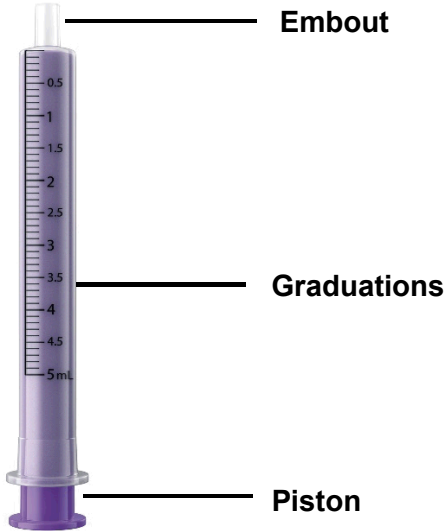


Besoin d'aide?

Appelez votre professionnel de la santé si vous avez des questions. Pour plus d'aide, appelez le fabricant, Janssen Inc., au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Coup d'œil sur IMBRUVICA®

Seringue en plastique



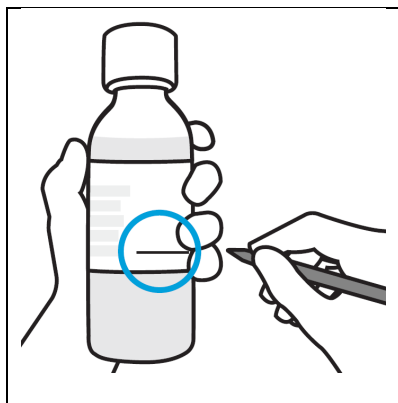
Flacon



Adaptateur en plastique pour le flacon



Avant la première utilisation



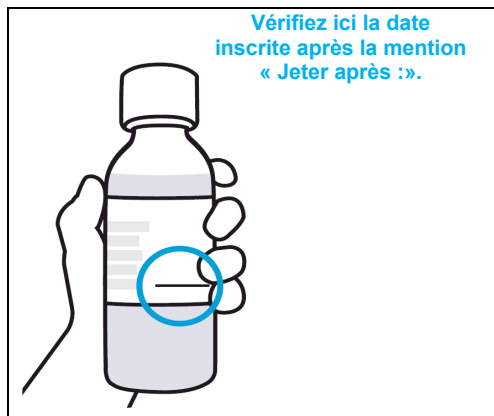
Inscrire sur l'étiquette du flacon la date de mise au rebut, après la mention « Jeter après : »

Inscrivez après la mention « Jeter après : » la date de mise au rebut qui est de **3 mois à compter de la date à laquelle vous avez ouvert le flacon pour la première fois.**

Jetez le flacon fermé conformément aux exigences locales 3 mois après l'avoir ouvert pour la première fois.

Étape 1

Se préparer

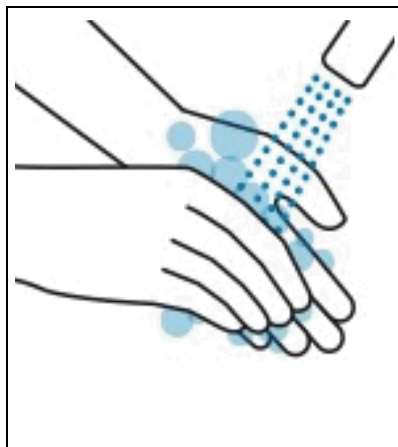


Vérifier la date inscrite après la mention « Jeter après : » sur le flacon d'IMBRUVICA®

Vérifier la date de péremption (EXP) sur la boîte ou le flacon

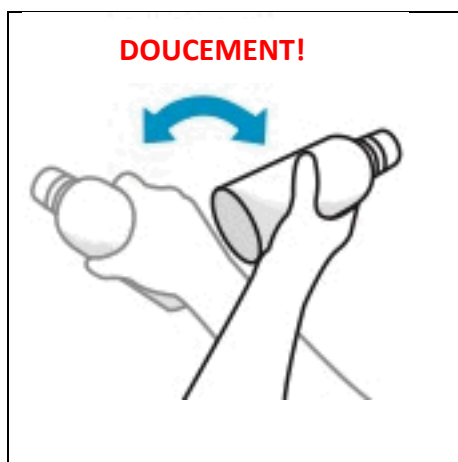
N'utilisez pas la suspension si le sceau d'inviolabilité est brisé.

N'utilisez pas la suspension si la date de péremption ou la date inscrite après la mention « Jeter après : » est dépassée.



Se laver les mains

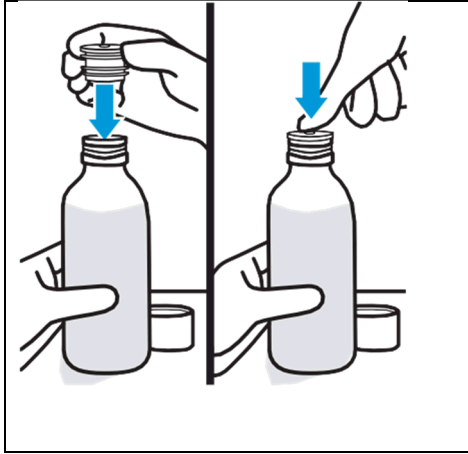
Lavez bien vos mains avec du savon et de l'eau tiède.



Agiter la suspension orale

Agitez doucement la suspension orale avant chaque utilisation.

N'agitez pas rapidement pour éviter la formation de mousse. Une suspension mousseuse pourrait entraîner une erreur de dose.



Insérer l'adaptateur en plastique dans le flacon

Sortez de la boîte l'adaptateur en plastique pour le flacon. Dévissez le bouchon du flacon.

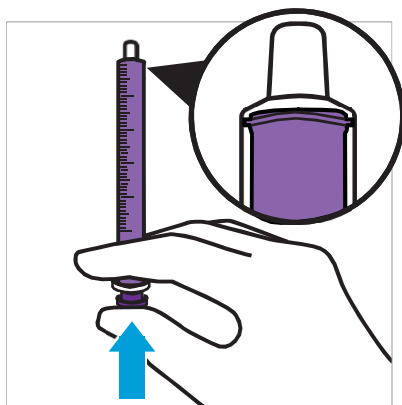


Posez le flacon sur une surface plate. Enfoncez l'adaptateur en plastique avec votre pouce dans le flacon jusqu'à ce que l'adaptateur soit complètement inséré et aligné avec le haut du flacon.

N'enlevez pas l'adaptateur en plastique du flacon.

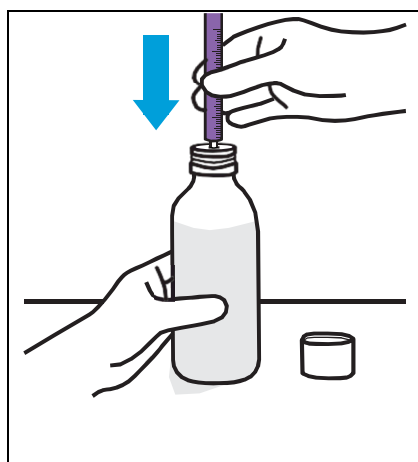
Étape 3

Préparer la dose prescrite

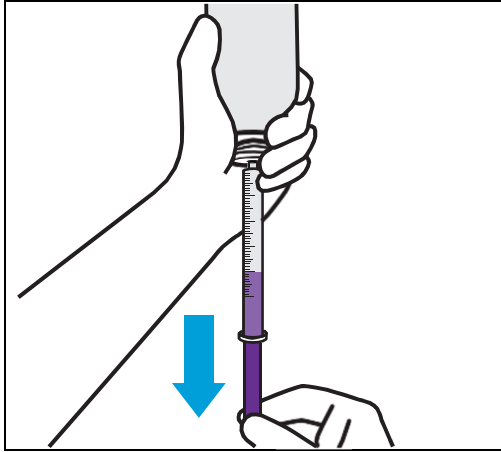


Pousser le piston au maximum pour ôter l'air

Utilisez uniquement la seringue doseuse pour administration orale fournie avec IMBRUVICA®.



Insérer l'embout de la seringue dans l'adaptateur en plastique du flacon

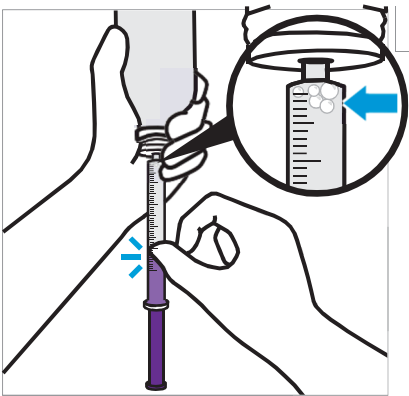


Remplir la seringue

Retournez le flacon comme indiqué sur l'image.

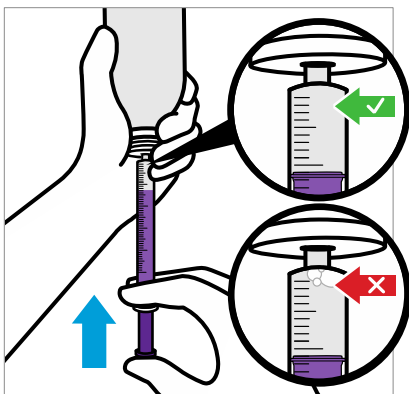
Tirez sur le piston pour remplir la seringue jusqu'à ce que le piston dépasse **légèrement la ligne de graduation correspondant à la dose prescrite** pour prendre en compte l'élimination des bulles d'air.

Jetez le flacon s'il n'y a pas assez de médicament pour obtenir une dose complète. Utilisez un nouveau flacon.



Tapoter la seringue pour faire monter les bulles d'air jusqu'en haut

Procédez ainsi vous aide à obtenir la dose appropriée.



Éliminer les bulles d'air et ajuster la dose



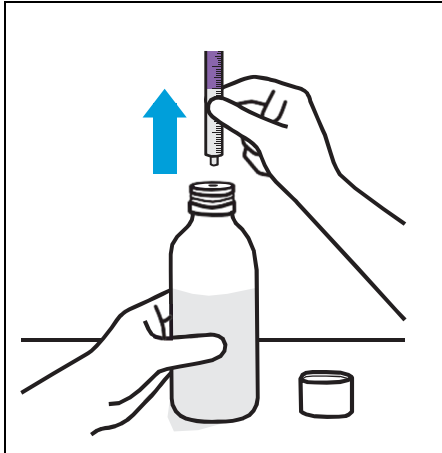
Poussez le piston violet pour que la partie supérieure du piston s'aligne avec la dose prescrite.

⚠ Les bulles d'air doivent être éliminées pour s'assurer d'obtenir la dose appropriée. **Passer à l'étape suivante seulement si vous ne voyez plus de bulles d'air.**

Si vous voyez des bulles d'air :

Remplissez à nouveau la seringue, tapotez pour faire monter les bulles d'air jusqu'en haut et ajuster la dose.

Si votre dose est supérieure à 5 mL, vous aurez besoin d'utiliser la même seringue deux fois. Répétez les étapes 3 et 4 pour compléter votre dose.



Retirer la seringue

Posez le flacon sur une surface plate.

Retirez la seringue du flacon.

Étape 4

Administer IMBRUVICA®



Répéter les étapes 3 et 4 pour compléter la dose

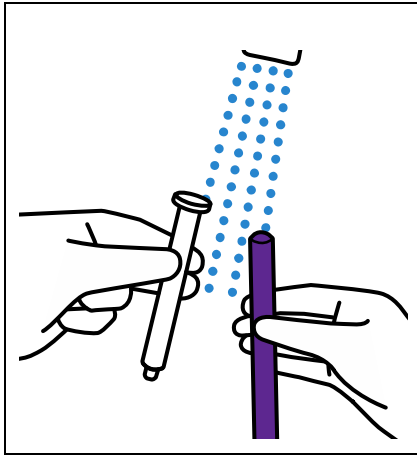
Assurez-vous que l'enfant boit de l'eau après avoir avalé la dose de médicament.

Si l'enfant recrache le médicament ou si vous ne lui avez pas donné la bonne dose, contactez votre professionnel de la santé.

Administer le médicament

Placez la seringue délicatement dans la bouche, **l'embout pointant vers la joue**. Cela permettra à l'enfant d'avaler naturellement.

Poussez lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète. **Si votre dose est supérieure à 5 mL, vous aurez besoin d'utiliser la même seringue deux fois.**

**Fermer le flacon et rincer la seringue**

Revissez le bouchon sur le flacon.

Ne retirez pas l'adaptateur en plastique du flacon.

Rincez la seringue à l'eau froide et laissez-la sécher à l'air libre.



Ne nettoyez pas la seringue avec du savon et ne placez pas la seringue dans le lave-vaisselle.

REMARQUES IMPORTANTES SUR LA MISE AU REBUT D'IMBRUVICA® (suspension orale d'ibrutinib)

- Jeter le flacon fermé conformément aux exigences locales.
- **Ne pas** verser la suspension IMBRUVICA® dans les systèmes d'évacuation (par exemple dans l'évier, les toilettes, la douche ou la baignoire).
- **Ne pas** recycler le flacon.

Questions / Préoccupations / Monographie : www.janssen.com/canada

Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9

© 2023 JANSSEN Inc.

© 2023 Pharmacyclics

Développé en collaboration avec Pharmacyclics.

Dernière révision : août 2023

Marques de commerce utilisées sous licence.