

An astronaut in a white spacesuit is seated in a futuristic space station, reaching out to touch a glowing circular button labeled 'START'. The station's interior is filled with advanced technology, including a large curved display showing a blue interface. Outside the station, the Earth is visible from space, with a bright sun in the upper left corner. The overall scene is set against a starry background.

# GUIDE PRATIQUE

**imbruvica®**  
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

# Table des matières

- 1 Mécanisme d'action
- 2 Indications remboursées
- 3 Forme pharmaceutique, composition & emballage
- 4 Contre-indications
- 5 Posologie & administration
- 6 Modifications de dose
- 7 Co-administration
- 8 Précautions particulières
- 9 Récapitulatif: modifications ou interruptions de dose
- 10 Recommandations générales

Pour plus d'information, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit.



# 1. Mécanisme d'action<sup>1</sup>

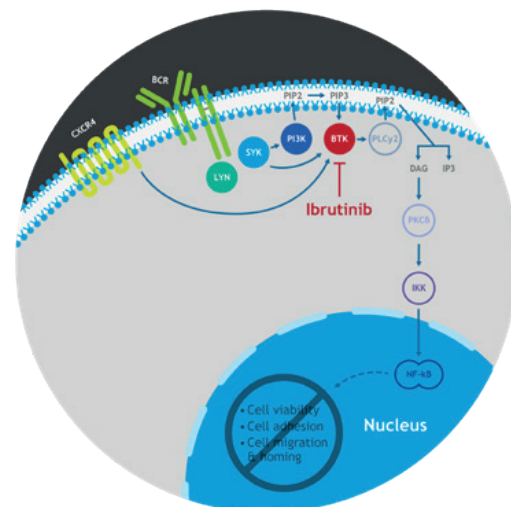
Imbruvica® (ibrutinib) est une *petite molécule qui agit en tant qu'inhibiteur puissant ciblé de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)*.<sup>1</sup>

La BTK joue un rôle pivot dans la signalisation via le BCR\*, ce qui entraîne l'activation des voies nécessaires à la migration des cellules B, à la chimiotaxie et à l'adhésion.<sup>1</sup>

Les données indiquent que l'Imbruvica inhibe la BTK dans les heures suivant son administration et qu'elle est capable d'occuper en continu la BTK pendant 24 heures dans les cellules mononucléaires du sang périphérique.<sup>1</sup>

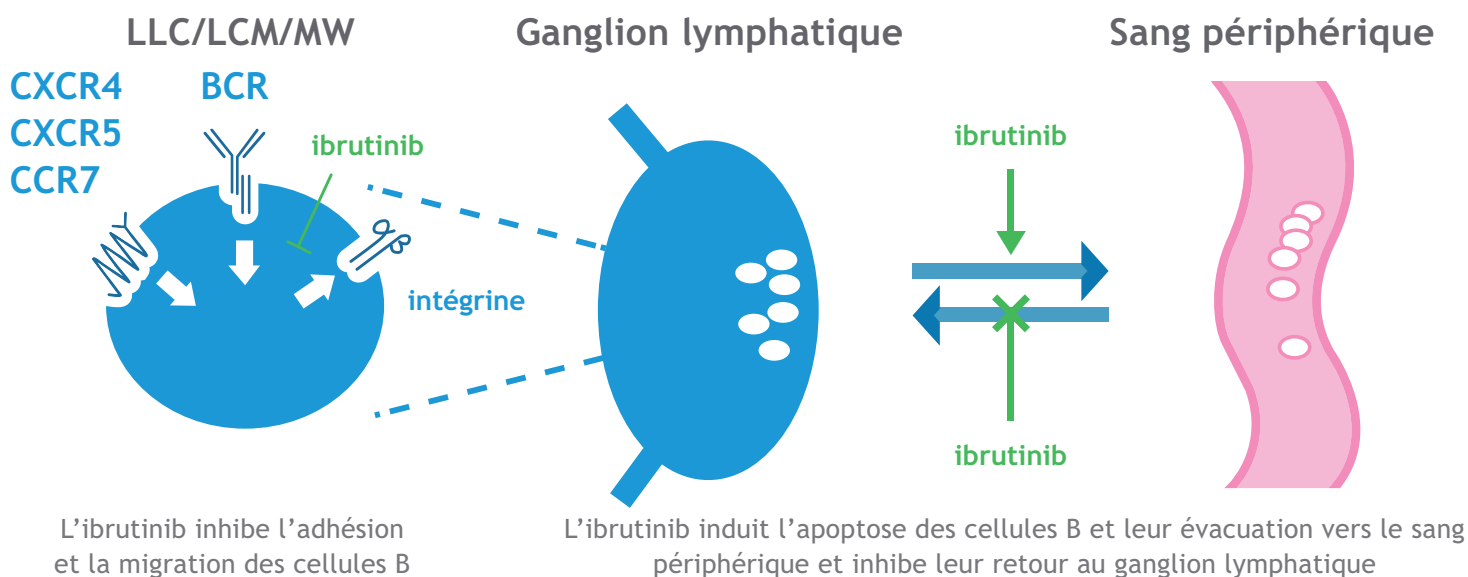
Le renouvellement de la BTK étant permanent et l'Imbruvica étant rapidement éliminée du corps, une inhibition durable de l'activité enzymatique de la BTK nécessite un dosage quotidien continu.<sup>1</sup>

## Inhibition de la BTK et signalisation du BCR



\* BCR = B-Cell Receptor

## La lymphocytose induite par l'administration d'Imbruvica n'est pas un indice pour une PFS inférieure<sup>\*\*2-5</sup>



La survie sans progression était similaire chez les patients ayant une réponse partielle\* à Imbruvica et ayant une lymphocytose persistante par rapport à ceux ayant obtenu une réponse complète ou partielle après 12 mois.<sup>6</sup>

\* non-normalisé ou < 50% vs baseline dans les 12 mois.

\*\* PFS: Progression-Free Survival - Survie Sans Progression

**imbruvica®**  
(ibrutinib)  
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules



## 2. Indications remboursées

Imbruvica est remboursé pour le traitement de:<sup>7</sup>

### LLC\*: En 1<sup>re</sup> ligne

- Patients adultes
- Eligibles pour le traitement selon les critères les plus récents de l'IWCLL<sup>†</sup>
- Pour les patients avec une présence établie de la **délétion 17p ou d'une mutation TP53** - l'initiation du traitement étant approuvée lors d'une consultation oncologique multidisciplinaire (COM)  
OU
- En monothérapie pour les **patients présentant des comorbidités** les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine

### LLC: A partir de la 2<sup>ème</sup> ligne

- Patients adultes
- Eligibles pour un traitement selon les critères les plus récents de l'IWCLL<sup>†</sup>
- Après au moins un traitement antérieur

### LCM\*\*: à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne

- Patients adultes
- LCM récidivant ou réfractaire, après au moins un traitement antérieur
- Conformément aux directives aux directives de la BHS<sup>°</sup> en matière de traitement du LCM

### MW\*\*\*: à partir de la 1<sup>re</sup> ligne

- Patients adultes
- En monothérapie ou en association au rituximab
- Conformément aux directives de la BHS<sup>°</sup> en matière de traitement de la MW

\* LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

\*\* LCM: Lymphome à Cellules du Manteau

\*\*\* MW: Maladie de Waldenström

† IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

° BHS : Belgian Hematology Society



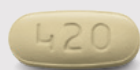
### 3. Forme pharmaceutique, composition et conditionnement

#### 3.1 Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculés **Imbruvica**



Grâce aux nouvelles formulations des comprimés pelliculés Imbruvica, **un comprimé une fois par jour** est suffisant pour atteindre la dose quotidienne recommandée de **420 mg** (pour la LLC et la MW) et **560 mg** (pour le LCM).



**Imbruvica**  
Comprimé pelliculé:  
1 x **420 mg** ibrutinib



**Imbruvica**  
Comprimé pelliculé:  
1 x **560 mg** ibrutinib

#### 3.2 Liste des excipients

**Noyau du comprimé:** silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium (E487)

**Pelliculage:** macrogol, alcool polyvinylique, talc 58 Dioxyde de titane (E171)

- **140 mg:** oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172)
- **280 mg:** oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172)
- **420 mg:** oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172)
- **560 mg:** oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)

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

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

### 3.3 Emballage



L' emballage **Imbruvica** contient 30 comprimés pelliculés.

Les comprimés sont emballés dans une boîte contenant 3 blisters de 10 comprimés chacun.



Le patient peut facilement suivre sa prise quotidienne en notant les jours sur le blister.

1x1 comprimé par jour pour la LLC, le LCM et la MW



## 4. Contre-indications<sup>1</sup>

### Général

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- L'utilisation de préparations à base de millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par Imbruvica.

1x1

## 5. Posologie & administration

### Posologie



420 mg  
par jour

LLC Leucémie Lymphoïde Chronique  
MW Maladie de Waldenström

**1x1** comprimé  
pelliculé jusqu'à progression ou  
toxicité inacceptable  
(cfr 'Modifications de dose')



560 mg  
par jour

LCM Lymphome à Cellules du Manteau

**1x1** comprimé  
pelliculé jusqu'à progression ou  
toxicité inacceptable  
(cfr 'Modifications de dose')

### Administration



1 COMPRIMÉ  
1X/ JOUR



NE PRENEZ PAS DE REMÈDE  
À BASE DE MILLEPERTUIS



AVEC UN VERRE D'EAU  
ne pas les casser/ mâcher



NE PRENEZ PAS DE SUPPLÉMENTS TELS  
QUE L'HUILE DE POISSON, LA VITAMINE E  
OU LES GRAINES DE LIN.



CHAQUE JOUR ENVIRON  
À LA MÊME HEURE  
que cela soit avant/pendant  
ou après le repas



NE CONSOMMEZ PAS DE (JUS DE) PAMPLE-  
MOUSSE NI (DE JUS) D'ORANGES AMÈRES  
et ne pas utiliser de compléments à base de  
pamplemousse ou d'orange amère

**imbruvica®**  
(ibrutinib)  
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules





## 6. Adaptation de la dose

En cas d'effets indésirables ou de certaines interactions médicamenteuses, il convient d'adapter temporairement la dose d'Imbruvica. Le conditionnement 140 mg et le conditionnement 280 mg sont spécifiquement prévus pour l'adaptation de la dose:

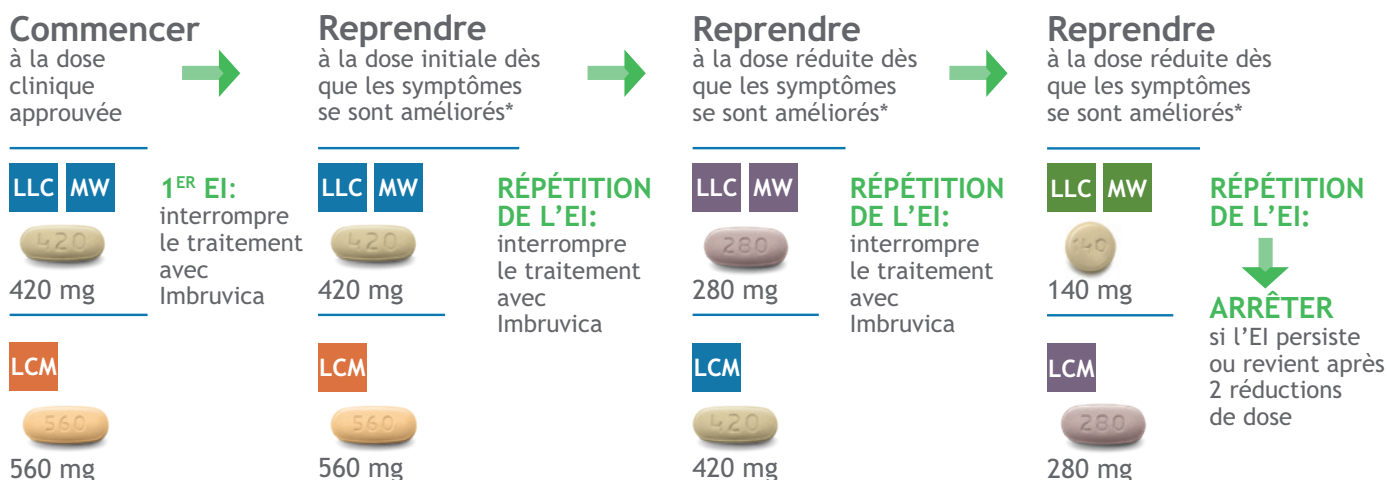


### 6.1 Modifications de dose - événements indésirables (EIs)<sup>1</sup>

Le traitement par Imbruvica doit être interrompu en cas de :

- EI non hématologique de grade  $\geq 3$
- EI hématologique de grade 4
- Neutropénie de grade  $\geq 3$  avec infection ou fièvre

Modifications de dose recommandées pour EIs:



imbruvica®  
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

## 6.2 Comment distinguer les événements indésirables de grade 1/2 de ceux de ≥ grade 3?<sup>8</sup>

### Sévérité des événements indésirables (EIs) - général

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Léger</b> ; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement.	<b>Modéré</b> ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (AVQ). <sup>**</sup>	<b>Sévère</b> ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation; invalidant; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (AVQ). <sup>**</sup>	<b>Mise en jeu du pronostic vital</b> ; nécessitant une prise en charge en urgence.	<b>Décès</b> lié à l'EI.
<b>Ne nécessitent aucune modification de dose d'Imbruvica.</b>		<b>Le traitement d'Imbruvica doit être interrompu temporairement et doit être repris dès que la situation s'est améliorée.*</b>		
		Évaluez les risques et bénéfices du traitement par Imbruvica pour chaque patient et suivez les recommandations de modification de posologie si les symptômes persistent.		

\* Les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution).

\*\* Activités de la vie quotidienne (AVQ) : Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent, etc. Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, de manger seul, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments et de ne pas rester alité.



### Sévérité des fibrillations auriculaires

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique; ne nécessitant aucun traitement.	Nécessitant une prise en charge médicale non urgente.	Symptomatique, nécessitant une intervention médicale urgente; dispositif (p.ex. stimulateur cardiaque); ablation; nouvelle survenue.	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital; embolie nécessitant une prise en charge médicale urgente	Décès lié à l'EI.
<b>Ne nécessitent aucune modification de dose d'Imbruvica.</b>		<b>Le traitement d'Imbruvica doit être interrompu temporairement et doit être repris dès que la situation s'est améliorée.*</b>		
		Évaluez les risques et bénéfices du traitement par Imbruvica pour chaque patient et suivez les recommandations de modification de posologie si les symptômes persistent.		

\* Les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution).

\*\* Activités de la vie quotidienne (AVQ) : Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent, etc. Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, de manger seul, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments et de ne pas rester alité.



## Sévérité des saignements

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Léger; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement.	Modéré; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (AVQ).**	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital; transfusion indiquée; invalidant; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (AVQ).**	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence.	Décès lié à l'EI.
<b>Ne nécessitent aucune modification de dose d'Imbruvica.</b>		<b>Le traitement d'Imbruvica doit être interrompu temporairement et doit être repris dès que la situation s'est améliorée.*</b>  Évaluez les risques et bénéfices du traitement par Imbruvica pour chaque patient et suivez les recommandations de modification de posologie si les symptômes persistent.		

\* Les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution).

\*\* Activités de la vie quotidienne (AVQ) : Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent, etc. Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, de manger seul, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments et de ne pas rester alité.



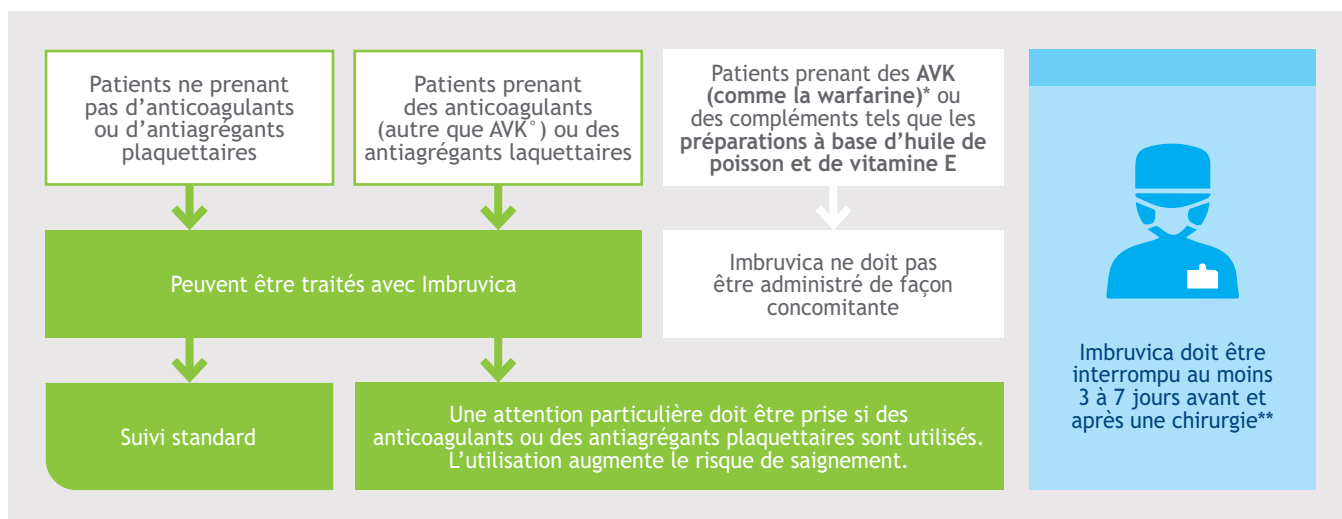
## 7. Co-administration

### 7.1 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi: événements hémorragiques<sup>1</sup>

#### Anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires (AC/AP)

- Des cas de saignements, avec et sans thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par Imbruvica. Ceux-ci incluent des saignements mineurs tels que contusions, épistaxis et pétéchies; et des saignements majeurs, certains d'issue fatale, incluant saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne et hématurie.
- L'utilisation concomitante d'anticoagulant ou de tout médicament inhibant la fonction plaquettaire (agent antiplaquettaire) avec Imbruvica augmente le risque de saignement majeur. Un risque plus élevé de saignement majeur a été observé avec l'utilisation d'anticoagulant qu'avec celle d'agent antiplaquettaire. Evaluer les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire lorsqu'il est co-administré avec Imbruvica.
- L'utilisation concomitante d'Imbruvica et d'anticoagulants/antiagrégants plaquettaires exige une **surveillance étroite**. Surveillez les signes et symptômes de saignement.<sup>1</sup>
- La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ainsi que des compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E ne doivent pas être administrés de façon concomitante à l'Imbruvica.

### 7.2 Co-administration d'anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires (AC/AP)<sup>1</sup>



\* les patients ont été exclus des études de phase 2 et 3 conduites avec Imbruvica s'ils avaient besoin de warfarine ou d'autres anti-vitamines K

\*\* selon le type de chirurgie et le risque de saignement

## Recommandations Gribben e.a.: Imbruvica et AC/AP<sup>9</sup>

Les recommandations suivantes proviennent des spécialistes européens de la LLC. Elles doivent être suivies lors de l'administration d'Imbruvica en association avec des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires:

Anticoagulants/ Antiagrégants plaquettaires	Recommandation des cliniciens
Anti-agrégation plaquettaire simple	<ul style="list-style-type: none"> <li>Commencez le traitement par Imbruvica et poursuivez le traitement par antiagrégants plaquettaires.</li> <li>En cas d'apparition excessive d'ecchymoses ou de saignements, envisagez l'arrêt de l'aspirine.</li> </ul>
Double anti- agrégation plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Commencez le traitement par Imbruvica et envisagez l'arrêt de l'un des antiagrégants plaquettaires <b>OU</b></li> <li>Pour une double anti-agrégation plaquettaire de courte durée, envisagez une interruption temporaire d'Imbruvica.</li> <li>Pour une double anti-agrégation plaquettaire de longue durée, envisagez d'autres options que l'Imbruvica.</li> </ul>
Anticoagulants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients traités par Imbruvica recevant concomitamment des anticoagulants oraux directs (AOD), l'incidence des hémorragies majeures apparaissait faible (2% - 1 patient sur 49).<sup>†</sup></li> <li>L'administration d'AOD est considérée comme appropriée en association avec Imbruvica.</li> </ul>
Antagonistes de la vitamine K	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients devant être traités par warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K étaient exclus de la participation à des études cliniques de phase 2 et 3 portant sur Imbruvica.</li> <li>Les antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec un traitement par Imbruvica.</li> <li>Avant de commencer le traitement par Imbruvica, remplacez le traitement de l'antagoniste de la vitamine K par un AOD.</li> </ul>


<sup>†</sup> Remarque : ces données sont tirées d'une analyse combinée de 1 768 patients traités par lbrutinib et présentant des tumeurs à cellules B malignes. Elles proviennent d'études cliniques complètes portant sur l'ibrutinib seul ou en association dans des schémas thérapeutiques<sup>9</sup>

## 7.3 Co-administration de CYP3A4 - inhibiteurs et inducteurs


### Co-administration de CYP3A4<sup>1</sup>

Imbruvica est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses. L'utilisation concomitante d'Imbruvica et d'inhibiteurs/inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée autant que possible.

- Si un **inducteur du CYP3A4** doit être utilisé, surveillez étroitement les patients pour tout signe de manque d'efficacité d'Imbruvica.
- Si l'utilisation concomitante d'un **inhibiteur puissant/modéré du CYP3A4** ne peut être évitée, il est nécessaire d'appliquer les **modifications de dose** suivantes, et de soumettre les patients à une surveillance rapprochée afin de repérer les signes de toxicité d'Imbruvica.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <sup>1*</sup>		
Classe de médicaments	Substrat	Modification de dose d'Imbruvica
Antibactériens	clarithromycine, télichromycine	 à chaque fois 1 comprimé de <b>140 mg</b> par jour
Antidépresseurs	néfazodone	
Antimycosiques	itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	
Antiviraux	indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, darunavir	
Autres	cobicistat, buprénorphine/naloxone	

### Inhibiteurs modérés du CYP3A4<sup>1\*</sup>

Classe de médicaments	Substrat	Modification de dose d'Imbruvica
Antibactériens	ciprofloxacine, érythromycine	 à chaque fois 1 comprimé de <b>280 mg</b> par jour
Antihypertenseurs/Anti-arythmiques	amiodarone, diltiazem, dronédarone, vérapamil	
Antiémétiques/Antinauséux	aprépitant	
Antimycosiques	fluconazole	
Agents antinéoplasiques	crizotinib, imatinib	
Antiviraux	amprénavir, atazanavir, fosamprenavir	

### Inducteurs puissants/modérés du CYP3A4<sup>1\*</sup>

Classe de médicaments	Substrat	Modification de dose d'Imbruvica
Antibactériens	rifampicine	L'utilisation d'Imbruvica est déconseillée.
Antiépileptiques	carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone	
Agents antinéoplasiques	dabrafénib, enzalutamide	
Autres	millepertuis ( <i>hypericum perforatum</i> )	

\* Liste non exhaustive

- Afin de minimiser les risques d'interaction dans le tube digestif, les substrats BCRP ou P-gp à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale, tels que la **digoxine** ou le **méthotrexate**, doivent être **pris au moins 6 heures avant ou après Imbruvica**.
- Les compléments alimentaires à base d'**huile de poisson** et les préparations contenant de la **vitamine E** doivent être **évités**.

▶ Imbruvica ne doit pas être pris avec du (jus de) pamplemousse ou des oranges amères (oranges de Séville).

## 8. Précautions particulières<sup>1</sup>



### Insuffisance rénale

L'élimination d'Imbruvica par les reins est minime.

Aucune étude spécifique n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

#### Traitement par Imbruvica chez des patients présentant une insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\geq$ 30 ml/min)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min)	Si les bénéfices sont supérieurs aux risques; surveillez étroitement le patient pour tout signe de toxicité.
Patient sous dialyse	Aucune donnée n'est disponible.





### Insuffisance hépatique

Imbruvica est principalement métabolisé dans le foie.

Aucune étude spécifique n'a été effectuée chez des patients présentant une fonction hépatique perturbée.

#### Traitement par Imbruvica chez des patients présentant une insuffisance hépatique

Child-Pugh classe A (légère)	 à chaque fois 1 comprimé de 280 mg par jour
Child-Pugh-klasse B (modérée)	 à chaque fois 1 comprimé de 140 mg par jour
Child-Pugh-klasse C (sévère)	Le traitement est déconseillé.

- Surveillez les patients pour tout signe de toxicité d'Imbruvica.
- Le cas échéant, suivre les recommandations relatives aux modifications de la dose.





**imbruvica**<sup>®</sup>  
(ibrutinib)  
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

## Patients nécessitant une attention particulière/surveillance étroite (cependant pas de contre-indications!) :

- sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires : voir “Co-administration d’anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires”
- dont le nombre de lymphocytes circulants est très élevé (> 400 000/mm<sup>3</sup>)
- qui utilisent concomitamment un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4 : voir “Co-administration de CYP3A4”
- souffrant de cytopénie de grade 3 ou 4
- souffrant de pneumopathie interstitielle diffuse
- présentant des infections
- souffrant du syndrome de lyse tumorale
- souffrant du cancer cutané non mélanomateux
- souffrant de fibrillation auriculaire, flutter auriculaire ou tachyarythmie ventriculaire
- ayant une sérologie positive pour l’hépatite B
- les femmes en âge de procréer
- souffrant d’hypertension
- souffrant ou ayant souffert ou d’accidents vasculaires cérébraux

## 9. Récapitulatif: modifications ou interruptions de dose<sup>1</sup>

- **Aucune adaptation posologique n’est nécessaire en fonction de l’âge / du poids, non plus pour des patients souffrant d’insuffisance rénale légère ou modérée.**
- **Les adaptations posologiques/interruptions de dose sont nécessaires chez les patients:**

Souffrant d’un EI sélectif de grade 3/4	Adaptez la dose d’Imbruvica selon le schéma des adaptations posologiques.
Prenant concomitamment des inhibiteurs du CYP3A4	Inhibiteur modéré du CYP3A4 1 comprimé de 280 mg /jour 
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 1 comprimé de 140 mg /jour ou interruption jusqu’à 7 jours 
Souffrant d’insuffisance hépatique	Légère (Child-plug classe A) 1 comprimé de 280 mg /jour 
	Modérée (Child-plug classe B) 1 comprimé de 140 mg /jour 
	Sévère (Child-Pugh classe C) Le traitement est déconseillé
Nécessitant une chirurgie	Interrompez Imbruvica pendant 3-7 jours avant et après une chirurgie.*

\* En fonction du type de chirurgie et du risque de saignement.



## 10. Recommandations générales<sup>1</sup>

- Le patient doit immédiatement prendre contact avec son médecin spécialiste en cas d'effets secondaires.
- Le patient doit continuer à prendre Imbruvica jusqu'à ce que le médecin spécialiste lui demande de l'arrêter.

### Qu'est-ce que le patient doit faire:

- **s'il a pris une trop grande quantité d'Imbruvica?**

Contacteur un médecin ou se rendre directement à l'hôpital.

- **s'il a oublié une dose d'Imbruvica?**

Prendre encore dès que possible la dose le jour même. Le lendemain il doit reprendre le schéma habituel.

**Le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.**

Après avoir pris Imbruvica, le patient peut ressentir de la fatigue ou une sensation de vertige. Ceci peut affecter sa capacité à conduire une voiture ou à utiliser des machines.



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** IMBRUVICA 140 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque gélule contient 140 mg d'ibrutinib. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Gélule blanche, opaque, d'une longueur de 22 mm, portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire. **Indications thérapeutiques :** IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire. IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. **Posologie : LCM :** La posologie recommandée pour le traitement du LCM est de 560 mg (quatre gélules) une fois par jour. **LLC et MW :** La posologie recommandée pour le traitement de la LLC, soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour (pour des précisions sur le traitement en association, voir rcp). La posologie recommandée pour le traitement de la MW est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. Lors de l'administration d'IMBRUVICA en association avec des traitements anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA avant le rituximab ou l'obinutuzumab lorsqu'ils sont administrés le même jour. **Adaptation posologique :** Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib. La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une gélule) ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une toxicité non-hématologique de grade  $\geq$  3, d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), le traitement par IMBRUVICA peut être réinstauré à la dose initiale. Si la toxicité revient, la dose quotidienne doit être réduite d'une gélule (140 mg). Une seconde réduction de dose de 140 mg peut être envisagée si nécessaire. Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter le médicament. Les modifications de dose recommandées sont décrites ci-dessous : **Survenue d'une toxicité :** Modification de la dose après résolution pour le LCM – Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW. **Première :** Reprendre à 560 mg par jour – Reprendre à 420 mg par jour. **Deuxième :** Reprendre à 420 mg par jour – Reprendre à 280 mg par jour. **Troisième :** Reprendre à 280 mg par jour – Reprendre à 140 mg par jour. **Quatrième :** Arrêter IMBRUVICA – Arrêter IMBRUVICA. **Dose oubliée :** Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée. **Population particulière : Population âgée :** Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge  $\geq$  65 ans). **Insuffisance rénale :** Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $<$  30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse. **Insuffisance hépatique :** Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib. Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh). **Maladie cardiaque sévère :** Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** IMBRUVICA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. IMBRUVICA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères). **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA. **Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité d'emploi :** Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1 200 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et six études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Les effets indésirables survenant le plus fréquemment ( $\geq$  20 %) ont été diarrhée, rash, hémorragie (par exemple ecchymose), neutropénie, douleur musculo-squelettique, nausées et thrombopénie. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ( $\geq$  5 %) ont été neutropénie, pneumonie et thrombopénie. **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib pour des

Imbruvica	prix ex-factory TVA excl.
140 mg - 90 gélules	5.740,20 €
140 mg - 120 gélules	7.653,60 €

hémapathies malignes à cellules B et les effets indésirables survenus après commercialisation sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq$  1/10), fréquent ( $\geq$  1/100 à  $<$  1/10), peu fréquent ( $\geq$  1/1 000 à  $<$  1/100), rare ( $\geq$  1/10 000 à  $<$  1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B<sup>1</sup>** : Classe de système d'organe : **Fréquence (Tous grades)** : Effets indésirables : Tous grades (% – Grade  $\geq$  3 (%)). **Infections et infestations :** *Très fréquent* : Pneumonie<sup>\*\*</sup> : 16 – 10. Infection des voies respiratoires supérieures : 18 – 1. Infection cutanée<sup>\*\*</sup> : 14 – 3. **Fréquent** : Sepsis<sup>\*\*</sup> : 5 – 4. Infection des voies urinaires : 10 – 2. Sinusite<sup>\*</sup> : 10 – 1. **Peu fréquent** : Cryptococcose<sup>\*</sup> :  $<$  1 – 0. Infections à Pneumocystis<sup>\*\*</sup> : 1 – 1. Infections à Aspergillus<sup>\*</sup> : 1 –  $<$  1. Réactivation de l'hépatite B<sup>\*\*</sup> :  $<$  1 –  $<$  1. **Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes) :** **Fréquent** : Cancer cutané non mélanomateux<sup>\*</sup> : 6 – 1. Carcinome basocellulaire : 3 –  $<$  1. Cancer épidermoïde : 2 –  $<$  1. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** *Très fréquent* : Neutropénie : 30 – 26. Thrombopénie : 21 – 10. **Fréquent** : Neutropénie fébrile : 5 – 5. Leucocytose : 2 – 1. Lymphocytose : 1 – 1. **Rare** : Syndrome de leucostase :  $<$  1 –  $<$  1. **Affections du système immunitaire :** **Fréquent** : Pneumopathie interstitielle diffuse<sup>\*\*</sup> : 2 –  $<$  1. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** **Fréquent** : Syndrome de lyse tumorale<sup>†</sup> : 1 – 1. Hyperuricémie : 8 – 2. **Affections du système nerveux :** *Très fréquent* : Céphalée : 13 – 1. **Fréquent** : Neuropathie périphérique<sup>\*\*</sup> : 5 –  $<$  1. Sensation vertigineuse : 9 – 0. **Peu fréquent** : Accident vasculaire cérébral<sup>†\*</sup> :  $<$  1 –  $<$  1. Accident ischémique transitoire<sup>\*</sup> : 1 –  $<$  1. Accident ischémique<sup>\*\*</sup> :  $<$  1 –  $<$  1. **Affections oculaires :** **Fréquent** : Vision trouble : 7 – 0. **Affections cardiaques :** **Fréquent** : Fibrillation auriculaire : 7 – 4. **Peu fréquent** : Tachyarythmie ventriculaire<sup>\*\*</sup> : 1 –  $<$  1. **Affections vasculaires :** *Très fréquent* : Hémorragie<sup>\*\*</sup> : 31 – 1. Ecchymose<sup>\*</sup> : 22 – 1. Hypertension<sup>\*</sup> : 12 – 5. **Fréquent** : Epistaxis : 8 –  $<$  1. Pétéchie : 7 – 0. **Peu fréquent** : Hématome sous-dural<sup>\*</sup> : 1 – 1. **Affections gastro-intestinales :** *Très fréquent* : Diarrhée : 39 – 3. Vomissement : 13 –  $<$  1. Stomatite<sup>\*</sup> : 12 – 1. Nausée : 25 – 1. Constipation : 16 –  $<$  1. **Affections hépatobiliaires :** **Peu fréquent** : Insuffisance hépatique<sup>\*\*</sup> :  $<$  1 –  $<$  1. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Très fréquent* : Rash<sup>\*</sup> : 31 – 3. **Fréquent** : Urticaire<sup>\*</sup> : 1 –  $<$  1. Erythème<sup>\*</sup> : 2 – 0. Onychoclasie<sup>\*</sup> : 3 – 0. **Peu fréquent** : Angioedème<sup>\*</sup> :  $<$  1 –  $<$  1. Panniculite<sup>\*\*</sup> : 1 – 0. **Indéterminée** : Syndrome de Stevens-Johnson<sup>\*</sup> : Indéterminée – Indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** *Très fréquent* : Arthralgie : 14 – 1. Contractures musculaires : 14 –  $<$  1. Douleur musculo-squelettique<sup>\*</sup> : 30 – 3. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Très fréquent* : Pyrexie : 20 – 2. Œdème périphérique : 15 – 1. <sup>†</sup> Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche. <sup>\*</sup> Inclut de multiples termes d'effet indésirable. <sup>\*\*</sup> Inclut les événements avec une issue fatale. <sup>‡</sup> Termes de plus bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection. <sup>§</sup> Notifications spontanées d'effets indésirables rapportés après commercialisation. <sup>¶</sup> Fréquence calculée à partir des études cliniques en monothérapie. **Description de certains effets indésirables :** **Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables :** Sur les 1 200 patients traités par IMBRUVICA pour une hémopathie maligne à cellules B, 5 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient pneumonie, fibrillation auriculaire, hémorragie et thrombopénie. Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 7 % des patients. **Sujets âgés :** Sur les 1 200 patients traités par IMBRUVICA, 64 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Les pneumonies de grade 3 ou plus sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA (12 % des patients âgés de  $\geq$  65 ans versus 7 % des patients âgés de  $<$  65 ans). **Sécurité à long terme :** Les données de sécurité à long terme sur 5 ans issues de 1 178 patients (naïfs de traitement LLC/LL n=162, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, et en rechute/réfractaire LCM n=370) traités par IMBRUVICA ont été analysées. La durée médiane de traitement pour la LLC/LL était de 51 mois (0,2-98 mois) avec 70% et 52% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour le LCM était de 11 mois (0-87 mois) avec 31% et 17% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. Le profil de sécurité global connu des patients exposés à IMBRUVICA est resté cohérent, à part une prévalence accrue de l'hypertension, sans aucun nouveau problème de sécurité identifié. La prévalence de l'hypertension de grade 3 ou plus était de 4% (année 0-1), 6% (année 1-2), 8% (année 2-3), 9% (année 3-4), et 9% (année 4-5). L'incidence pour la période de 5 ans était de 11%. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments :** Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu), Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/04/95/001 (90 gélules); EU/1/14/945/002 (120 gélules). **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 17/04/2020. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

**Téléphone:** 0800 93 377 • **E-mail:** [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • **Internet:** [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Cette information est destinée aux prestataires de soins professionnels afin de les informer sur Imbruvica. Cette information vous est fournie par Janssen. L'Imbruvica® a été mis au point en collaboration avec Pharmacyclics Switzerland GmbH. Janssen Cilag NV est l'auteur et le responsable de la publication de ce document.

**imbruvica®**  
(ibrutinib)  
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés; IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés; IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés; IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 140 mg d'ibrutinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 140 mg contient 28 mg de lactose (monohydrate). IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 280 mg d'ibrutinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 280 mg contient 56 mg de lactose (monohydrate). IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 420 mg d'ibrutinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 420 mg contient 84 mg de lactose (monohydrate). IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 560 mg d'ibrutinib. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 560 mg contient 112 mg de lactose (monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés : Comprimés ronds (9 mm) de couleur jaune-vert à vert portant la mention en creux « ibr » sur une face et « 140 » sur l'autre face. IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés : Comprimés oblongs (15 mm de longueur et 7 mm de largeur) de couleur violette, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 280 » sur l'autre face. IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés : Comprimés oblongs (17,5 mm de longueur et 7,4 mm de largeur) de couleur jaune-vert à vert, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 420 » sur l'autre face. IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés : Comprimés oblongs (19 mm de longueur et 8,1 mm de largeur) de couleur jaune à orange, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 560 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire. IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux. **Posologie :** LCM : La posologie recommandée pour le traitement du LCM est de 560 mg une fois par jour. LLC et MW : La posologie recommandée pour le traitement de la LLC, soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg une fois par jour (pour des précisions sur le traitement en association, voir rcp). La posologie recommandée pour le traitement de la MW est de 420 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. Lors de l'administration d'IMBRUVICA en association avec des traitements anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA avant le rituximab ou de l'obinutuzumab lorsqu'ils sont administrés le même jour. **Adaptation posologique :** Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib. La posologie d'ibrutinib doit être diminuée à 280 mg une fois par jour en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une toxicité non-hématologique de grade  $\geq 3$ , d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), le traitement par IMBRUVICA peut être réinstauré à la dose initiale. Si la toxicité revient, la dose quotidienne doit être réduite de 140 mg. Une seconde réduction de dose de 140 mg peut être envisagée si nécessaire. Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter le médicament. Les modifications de dose recommandées sont décrites ci-dessous : **Survenue d'une toxicité :** Modification de la dose après résolution pour le LCM – Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW. Première : Reprendre à 560 mg par jour – Reprendre à 420 mg par jour. Deuxième : Reprendre à 420 mg par jour – Reprendre à 280 mg par jour. Troisième : Reprendre à 280 mg par jour – Reprendre à 140 mg par jour. Quatrième : Arrêter IMBRUVICA – Arrêter IMBRUVICA. **Dose oubliée :** Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. **Population particulière :** **Population âgée :** Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge  $\geq 65$  ans). **Insuffisance rénale :** Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse. **Insuffisance hépatique :** Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib. Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour. Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour. Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh). **Maladie cardiaque sévère :** Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** IMBRUVICA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entières avec de l'eau, sans être cassés ni mâchés. IMBRUVICA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères). **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité d'emploi : Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1 200 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et six études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités par un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Les effets indésirables survenant le plus fréquemment ( $\geq 20$  %) ont été diarrhée, rash, hémorragie (par exemple ecchymose), neutropénie, douleur musculo-squelettique, nausées et thrombopénie. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ( $\geq 5$  %) ont été neutropénie, pneumonie et thrombopénie. **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib pour des hémopathies malignes à cellules B et les

Emballage Imbruvica®	prix ex-factory TVA excl. (€)
140 mg, 30 comprimés	€ 1.913,40
280 mg, 30 comprimés	€ 3.826,80
420 mg, 30 comprimés	€ 5.740,20
560 mg, 30 comprimés	€ 7.653,60

effets indésirables survenus après commercialisation sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B<sup>1</sup>** : Classe de système d'organe : **Fréquence (Tous grades)<sup>2</sup>** : Effets indésirables : Tous grades (%) – Grade  $\geq 3$  (%). Infections et infestations : **Très fréquent** : Pneumonie<sup>3</sup> :  $< 1 - 0$ . Infection des voies respiratoires supérieures : 18 – 1. Infection cutanée<sup>4</sup> : 14 – 3. **Fréquent** : Sepsis<sup>4</sup> : 5 – 4. Infection des voies urinaires : 10 – 2. Sinusite<sup>5</sup> : 10 – 1. **Peu fréquent** : Cryptococcose<sup>6</sup> :  $< 1 - 0$ . Infections à Pneumocystis<sup>7</sup> : 1 – 1. Infections à Aspergillus<sup>8</sup> :  $< 1 - < 1$ . Réactivation de l'hépatite B<sup>9</sup> :  $< 1 - < 1$ . **Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes) : Fréquent** : Cancer cutané non mélanomateux<sup>10</sup> : 6 – 1. Carcinome basocellulaire : 3 –  $< 1$ . Cancer épidermoïde : 2 –  $< 1$ . **Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent** : Neutropénie : 30 – 26. Thrombopénie : 21 – 10. **Fréquent** : Neutropénie fébrile : 5 – 5. Leucocytose : 2 – 1. Lymphocytose : 1 – 1. **Rare** : Syndrome de leucostase :  $< 1 - < 1$ . **Affections du système immunitaire : Fréquent** : Pneumopathie interstitielle diffuse<sup>11</sup> : 2 –  $< 1$ . **Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent** : Syndrome de lyse tumorale<sup>12</sup> : 1 – 1. Hyperuricémie : 8 – 2. **Affections du système nerveux : Très fréquent** : Céphalée : 13 – 1. **Fréquent** : Neuropathie périphérique<sup>13</sup> : 5 –  $< 1$ . Sensation vertigineuse : 9 – 0. **Peu fréquent** : Accident vasculaire cérébral<sup>14</sup> :  $< 1 - < 1$ . Accident ischémique transitoire<sup>15</sup> :  $< 1 - < 1$ . Accident ischémique<sup>16</sup> :  $< 1 - < 1$ . **Affections oculaires : Fréquent** : Vision trouble : 7 – 0. **Affections cardiaques : Fréquent** : Fibrillation auriculaire : 7 – 4. **Peu fréquent** : Tachycardie ventriculaire<sup>17</sup> : 1 –  $< 1$ . **Affections vasculaires : Très fréquent** : Hémorragie<sup>18</sup> : 31 – 1. Ecchymose<sup>19</sup> : 22 – 1. Hypertension<sup>20</sup> : 12 – 5. **Fréquent** : Epistaxis : 8 –  $< 1$ . Pétéchie : 7 – 0. **Peu fréquent** : Hématome sous-dural<sup>21</sup> : 1 – 1. **Affections gastro-intestinales : Très fréquent** : Diarrhée : 39 – 3. Vomissement : 13 –  $< 1$ . Stomatite<sup>22</sup> : 12 – 1. Nausée : 25 – 1. Constipation : 16 –  $< 1$ . **Affections hépatobiliaires : Peu fréquent** : Insuffisance hépatique<sup>23</sup> :  $< 1 - < 1$ . **Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent** : Rash<sup>24</sup> : 31 – 3. **Fréquent** : Urticaire<sup>25</sup> : 1 –  $< 1$ . Erythème<sup>26</sup> : 2 – 0. Onychoclasie<sup>27</sup> : 3 – 0. **Peu fréquent** : Angioedème<sup>28</sup> :  $< 1 - < 1$ . Panniculite<sup>29</sup> : 1 – 0. **Indéterminée** : Syndrome de Stevens-Johnson<sup>30</sup> : Indéterminée – Indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques : Très fréquent** : Arthralgie : 14 – 1. Contractures musculaires : 14 –  $< 1$ . Douleur musculo-squelettique<sup>31</sup> : 30 – 3. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent** : Pyrexie : 20 – 2. Œdème périphérique : 15 – 1. <sup>1</sup> Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche. <sup>2</sup> Inclut de multiples termes d'effet indésirable. <sup>3</sup> Inclut les événements avec une issue fatale. <sup>4</sup> Termes de plus bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection. <sup>5</sup> Notifications spontanées d'effets indésirables rapportés après commercialisation. <sup>6</sup> Fréquence calculée à partir des études cliniques en monothérapie. **Description de certains effets indésirables : Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables :** Sur les 1 200 patients traités par IMBRUVICA pour une hémopathie maligne à cellules B, 5 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient pneumonie, fibrillation auriculaire, hémorragie et thrombopénie. Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 7 % des patients. **Sujets âgés :** Sur les 1 200 patients traités par IMBRUVICA, 64 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Les pneumonies de grade 3 ou plus sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA (12 % des patients âgés de  $\geq 65$  ans versus 7 % des patients âgés de  $< 65$  ans). **Sécurité à long terme :** Les données de sécurité à long terme sur 5 ans issues de 1 178 patients (naïfs de traitement LLC/LL n=162, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, et en rechute/réfractaire LCM n=370) traités par IMBRUVICA ont été analysées. La durée médiane de traitement pour la LLC/LL était de 51 mois (0,2-98 mois) avec 70% et 52% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour le LCM était de 11 mois (0-87 mois) avec 31% et 17% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. Le profil de sécurité global connu des patients exposés à IMBRUVICA est resté cohérent, à part une prévalence accrue de l'hypertension, sans aucun nouveau problème de sécurité identifié. La prévalence de l'hypertension de grade 3 ou plus était de 4% (année 0-1), 6% (année 1-2), 8% (année 2-3), 9% (année 3-4), et 9% (année 4-5). L'incidence pour la période de 5 ans était de 11%. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@afag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afag-afmps.be); **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés : EU/1/14/945/007 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés); EU/1/14/945/008 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés) IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés : EU/1/14/945/009 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés); EU/1/14/945/010 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés); IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés : EU/1/14/945/011 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés); EU/1/14/945/005 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés); IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés : EU/1/14/945/012 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés); EU/1/14/945/006 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés). **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE :** 17/04/2020. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

**Téléphone:** 0800 93 377 • **E-mail:** [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • **Internet:** [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Cette information est destinée aux prestataires de soins professionnels afin de les informer sur Imbruvica. Cette information vous est fournie par Janssen. L'Imbruvica® a été mis au point en collaboration avec Pharmacynics Switzerland GmbH. Janssen Cilag NV est l'auteur et le responsable de la publication de ce document.

1. Imbruvica® Summary of Product Characteristics, Janssen-Cilag. 2. Cheson B, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(11):2590-2594. 3. Roij MF, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(11):2590-2594. 4. Ponader S, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012;119(5):1182-1189. 5. Chang BY, et al. Egress of CD19+CD5+ cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients. *Blood* 2013;122(14):2412-2424. 6. Woyach JA, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123(12):1810-1817. 7. Zie [www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be). 8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf). 9. Gribben JG, et al. *Br J Haematol* 2018. doi:10.1111/bjh.15080.



