

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Λευκό αδιαφανές, σκληρό καψάκιο 22 mm σε μήκος, το οποίο φέρει την ένδειξη «ibr 140 mg» με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη (IMBRUVICA + R-CHOP) εναλλάξ με R-DHAP (ή R-DHAOx) χωρίς IMBRUVICA, ακολουθούμενο από IMBRUVICA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ) οι οποίοι είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ή obinutuzumab ή venetoclax ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλέπε παράγραφο 5.1.).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειοανοσοθεραπεία. Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με WM.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

ΛΚΜ

Θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με ΛΚΜ

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του μη προθεραπευμένου ΛΚΜ είναι ibrutinib 560 mg (τέσσερα καψάκια) μία φορά την ημέρα (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του IMBRUVICA για μη προθεραπευμένο ΛΚΜ

Θεραπεία	Αριθμός κύκλου	Θεραπεία	IMBRUVICA
Μέρος I*	1, 3, 5	IMBRUVICA σε συνδυασμό με R-CHOP [§]	Τις ημέρες 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Χωρίς IMBRUVICA
Μέρος II [±]		IMBRUVICA	Καθημερινά για 24 Μήνες

R-CHOP= ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη, R-DHAP= ριτουξιμάμπη, δεξαμεθαζόνη, κυταραβίνη, σισπλατίνη

* 6 κύκλοι, κάθε κύκλος είναι 21 ημέρες

[§]Βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για πληροφορίες δοσολογίας για κάθε φαρμακευτικό προϊόν.

[#]Ανταλλάξιμο με R-DHAOx (ριτουξιμάμπη, δεξαμεθαζόνη, κυταραβίνη, οξαλιπλάτινη)[§]

[±]Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μετά την ανάκαμψη του αριθμού των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να προστεθεί σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του προθεραπευμένου ΛΚΜ είναι ibrutinib 560 mg (τέσσερα καψάκια) μία φορά την ημέρα ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με IMBRUVICA ως μονοθεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

ΧΛΛ και WM

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ΧΛΛ και της WM, είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, είναι 420 mg (τρία καψάκια) μία φορά την ημέρα (για τις λεπτομέρειες των σχημάτων συνδυασμού, βλέπε παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με anti-CD20 θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Σε συνδυασμό με venetoclax για τη θεραπεία της ΧΛΛ, το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία για 3 κύκλους (1 κύκλος είναι 28 ημέρες), ακολουθούμενους από 12 κύκλους IMBRUVICA συν venetoclax. Βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του venetoclax για τις πλήρεις πληροφορίες δοσολογίας του venetoclax.

Κατά τη χορήγηση του IMBRUVICA σε συνδυασμό με anti-CD20 θεραπεία, το IMBRUVICA συνιστάται να χορηγείται πριν από την anti-CD20 θεραπεία όταν η χορήγηση πραγματοποιείται την ίδια ημέρα.

Προσαρμογές της δόσης

Οι μέτριοι και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 280 mg μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια) όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο) ή να διακόπτεται για έως και 7 ημέρες όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Η θεραπεία με IMBRUVICA θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση οποιασδήποτε νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας 2^{ου} βαθμού, καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} βαθμού, μη αιματολογικής τοξικότητας $\geq$ 3^{ου} βαθμού, ουδετεροπενίας 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού με λοίμωξη ή

πυρετό, ή αιματολογικών τοξικοτήτων 4^{ου} βαθμού. Μόλις τα συμπτώματα της τοξικότητας έχουν αποδράμει σε 1^{ου} βαθμού ή στις αρχικές τιμές (ανάκαμψη), ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με IMBRUVICA στη συνιστώμενη δόση σύμφωνα με τους παρακάτω πίνακες.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για μη καρδιακά συμβάματα περιγράφονται στη συνέχεια:

Συμβάματα [†]	Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΔΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Πρώτη*	Ξαναρχίστε στα 560 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως
Ουδετεροπενία με λοίμωξη ή πυρετό 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Δεύτερη	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
Αιματολογικές τοξικότητες 4 ^{ου} βαθμού	Τρίτη	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
	Τέταρτη	διακόψτε το IMBRUVICA	διακόψτε το IMBRUVICA

[†] Βαθμολόγηση με βάση τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου-Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NCI-CTCAE) ή τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL) για τις αιματολογικές τοξικότητες σε ΧΛΛ/ΛΜΛ.

* Όταν ξεκινάτε εκ νέου τη θεραπεία, επανεκκινήστε στην ίδια ή χαμηλότερη δόση με βάση την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου. Αν η τοξικότητα επανεμφανιστεί, μειώστε την ημερήσια δόση κατά 140 mg.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιακών αρρυθμιών περιγράφονται στη συνέχεια:

Συμβάματα	Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΔΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
Καρδιακή ανεπάρκεια 2 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
	Δεύτερη	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
	Τρίτη	διακόψτε το IMBRUVICA	
Καρδιακές αρρυθμίες 3 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως [†]	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως [†]
	Δεύτερη	διακόψτε το IMBRUVICA	
Καρδιακή ανεπάρκεια 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	διακόψτε το IMBRUVICA	
Καρδιακές αρρυθμίες 4 ^{ου} βαθμού			

[†] Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους-κινδύνου πριν ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία.

Παράλειψη δόσης

Εάν η δόση δεν ληφθεί στον προγραμματισμένο χρόνο, μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό κατά την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα κατά την επόμενη ημέρα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον καψάκια για να αναπληρώσει τη δόση που παρέλειψε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική τροποποίηση της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 ml/λεπτό). Θα πρέπει να διατηρείται η ενυδάτωση και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Χορηγήστε IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) μόνο εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το ibrutinib μεταβολίζεται στο ήπαρ. Σε μία μελέτη για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, τα δεδομένα έδειξαν αύξηση στην έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 280 mg ημερησίως (δύο καψάκια). Για ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 140 mg ημερησίως (ένα καψάκιο). Παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας στο IMBRUVICA και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες. Δεν συνιστάται η χορήγηση του IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Σοβαρή καρδιακή νόσος

Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το IMBRUVICA δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών, καθώς η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται από στόματος μία φορά την ημέρα με ένα ποτήρι νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται. Το IMBRUVICA δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενα με αιμορραγία συμβάματα

Έχουν υπάρξει αναφορές συμβαμάτων αιμορραγίας σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει θεραπεία με IMBRUVICA, τόσο με όσο και χωρίς θρομβοπενία. Σε αυτές περιλαμβάνονται ήσσονα συμβάματα αιμορραγίας, όπως μώλωπας, επίσταξη και πετέχειες, και μείζονα συμβάματα αιμορραγίας, μερικά θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικής αιμορραγίας, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αιματουρίας.

Η βαρφαρίνη ή οι άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το IMBRUVICA.

Η χρήση είτε αντιπηκτικών είτε φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες) ταυτόχρονα με το IMBRUVICA αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Υψηλότερος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία παρατηρήθηκε με τα αντιπηκτικά παρά με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής ή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας όταν συγχωρηγούνται με το IMBRUVICA. Παρακολουθήστε για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας.

Συμπληρώματα διατροφής όπως ιχθυέλαιο και σκευάσματα βιταμίνης E θα πρέπει να αποφεύγονται.

Το IMBRUVICA θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ο μηχανισμός των σχετιζόμενων με αιμορραγία συμβαμάτων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική προδιάθεση δεν έχουν μελετηθεί.

Λευκόσταση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκόστασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ο υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία ($> 400.000/\text{mcl}$) ενδέχεται να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Χορηγήστε υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και/ή της κυτταρομειωτικής αγωγής, ως ενδείκνυται.

Ρήξη σπληνός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ρήξης σπληνός μετά τη διακοπή της θεραπείας με IMBRUVICA. Η κατάσταση της νόσου και το μέγεθος του σπληνός θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ., κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα) όταν η θεραπεία με IMBRUVICA διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν άλγος στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου θα πρέπει να αξιολογούνται και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης ρήξης του σπληνός.

Λοιμώξεις

Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με νοσηλεία και θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς με θανατηφόρες λοιμώξεις είχαν, επίσης, ουδετεροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πυρετό, μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, ουδετεροπενία και λοιμώξεις και θα πρέπει να τους χορηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ως ενδείκνυται. Εξετάστε το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές, σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Ασπεργίλλωσης, Κρυπτοκοκκίωσης και λοιμώξεων από *Pneumocystis jiroveci*, μετά τη χρήση του ibrutinib. Αναφερθέντα περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρες εκβάσεις.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του ibrutinib στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχωρηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών αξιολογήσεων.

Ηπατικά συμβλήματα

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά ηπατοτοξικότητας, επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B, και περιστατικά ηπατίτιδας E, τα οποία μπορεί να είναι χρόνια, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA. Ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων με θανατηφόρο κατάληξη, έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA. Η ηπατική λειτουργία και η κατάσταση σχετικά με ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της θεραπείας με IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για αλλαγές στις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος ιικού φορτίου και ορολογικός έλεγχος για λοιμώδη ηπατίτιδα σύμφωνα με τις τοπικές ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες. Για ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ηπατικά συμβλήματα, εξετάστε το ενδεχόμενο να αναζητήσετε τη συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα για τη διαχείριση του ασθενή.

Κυτταροπενίες

Οφειλόμενες στη θεραπεία κυτταροπενίες 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Παρακολουθείτε το πλήρες αιμοδιάγραμμα σε μηνιαία βάση.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMBRUVICA, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για πιθανή ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων ενδεικτικών για ILD. Αν αναπτυχθούν συμπτώματα, διακόψτε το IMBRUVICA και αντιμετωπίστε κατάλληλα τη διάμεση πνευμονοπάθεια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με IMBRUVICA και ακολουθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης.

Καρδιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια

Έχουν σημειωθεί θανατηφόρες και σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ή με καρδιακές συννοσηρότητες μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων των αιφνίδιων θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων. Κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, κοιλιακή ταχυαρρυθμία και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί, ειδικά σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις ή καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και του προηγούμενου ιστορικού καρδιακής αρρυθμίας.

Θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη κλινική αξιολόγηση του καρδιακού ιστορικού και της καρδιακής λειτουργίας πριν την έναρξη του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για σημεία κλινικής επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας και να αντιμετωπίζονται κλινικά. Εξετάστε το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης (π.χ. ΗΚΓ, ηχοκαρδιογράφημα), ως ενδείκνυται για ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν καρδιαγγειακές ανησυχίες.

Για ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακά συμβλήματα, αξιολογήστε προσεκτικά τη σχέση οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη της θεραπείας με το IMBRUVICA. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και / ή συμπτώματα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, το IMBRUVICA θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται και να διενεργείται μία λεπτομερής αξιολόγηση κλινικού οφέλους/κινδύνου πριν την πιθανή επανέναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, η οποία χρήζει αντιπηκτικής θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστούν οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στο IMBRUVICA. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή υπό θεραπεία με IMBRUVICA, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτενής εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και όπου οι εναλλακτικές στο IMBRUVICA δεν είναι κατάλληλες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυστηρά ελεγχόμενης θεραπείας με αντιπηκτικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η καρδιακή ανεπάρκεια απέδραμε ή βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του IMBRUVICA ή τη μείωση της δόσης.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενίοτε θανατηφόρων, με ή χωρίς συνοδό κολπική μαρμαρυγή και/ή υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Μεταξύ των περιστατικών με αναφερθείσα καθυστέρηση, η περίοδος από την έναρξη της θεραπείας με IMBRUVICA έως την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος είχε στις περισσότερες περιπτώσεις διάρκεια αρκετών μηνών (μεγαλύτερη του 1 μήνα στο 78% των περιπτώσεων και μεγαλύτερη των 6 μηνών στο 44% των περιπτώσεων), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4 Καρδιακή αρρυθμία και Υπέρταση και παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί με θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου είναι εκείνοι με υψηλό φορτίο όγκου πριν τη θεραπεία. Παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς και λάβετε τις κατάλληλες προφυλάξεις.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα σύγκρισης σε συγκεντρωτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Υπέρταση

Έχει παρουσιαστεί υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρακολουθήστε τακτικά την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και ξεκινήστε ή προσαρμόστε την αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, ως ενδείκνυται.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις HLH (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Η HLH είναι ένα απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο παθολογικής ανοσολογικής ενεργοποίησης που χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία και συμπτώματα ακραίας συστηματικής φλεγμονής. Η HLH χαρακτηρίζεται από πυρετό, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού και κυτταροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα της HLH. Οι ασθενείς που εμφανίζουν πρώιμες εκδηλώσεις παθολογικής ανοσολογικής ενεργοποίησης θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης HLH.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου

Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχορήγηση επαγωγών του CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο IMBRUVICA και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχορήγηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει σαφώς τους δυνητικούς κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από το IMBRUVICA, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία έλλειψης αποτελεσματικότητας στο IMBRUVICA.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4).

Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά ή μετρίως το CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ibrutinib και οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγονται.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης, ενός πολύ ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, αύξησε την έκθεση (C_{max} και AUC) του ibrutinib κατά 29 και 24 φορές, αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας, έδειξαν ότι ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει την AUC του ibrutinib κατά 14 φορές. Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του ισχυρού CYP3A4 αναστολέα βορικοναζόλη αύξησε την C_{max} κατά 6,7 φορές και την AUC κατά 5,7 φορές. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ινδιναβίρη, νεφοναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τεληρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, κομπισιστάτη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 140 mg (ένα καψάκιο) για το διάστημα χρήσης του αναστολέα ή διακόψτε προσωρινά το IMBRUVICA (για 7 ημέρες ή λιγότερο). Παρακολουθήστε τον ασθενή στενά για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του CYP3A4 αναστολέα ερυθρομυκίνη αύξησε την C_{max} κατά 3,4 φορές και την AUC κατά 3,0 φορές. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, σιπροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, διλτιαζέμη, φουμαμπρεναβίρη, ιματινίμη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη), μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 280 mg (δύο καψάκια) για το διάστημα χρήσης του αναστολέα. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A4

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A4 αζιθρομυκίνη και φλουβοξαμίνη ενδέχεται να αυξήσουν την AUC του ibrutinib κατά < 2 φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε συνδυασμό με ήπιους αναστολείς. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει αναστολείς του CYP3A4, σε οκτώ υγιή άτομα, αύξησε την έκθεση (C_{max} και AUC) του ibrutinib κατά περίπου 4 και 2 φορές, αντίστοιχα. Τα γκρέιπφρουτ και τα πορτοκάλια Σεβίλλης θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς περιέχουν μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η χορήγηση του IMBRUVICA με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, μείωσε την έκθεση ($C_{\max}$ και AUC) του ibrutinib κατά 92 και 90%, αντίστοιχα. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη). Τα σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς η αποτελεσματικότητα ενδέχεται να είναι μειωμένη. Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη δράση επαγωγής του CYP3A4. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός ή μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ήπιοι επαγωγείς δύνανται να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το IMBRUVICA, ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Μία χαμηλότερη $C_{\max}$ παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η χαμηλότερη $C_{\max}$ θα έχει κλινική σημασία, και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου (π.χ., αναστολείς αντλίας πρωτονίων) έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς περιορισμούς στις πιλοτικές κλινικές μελέτες.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το ibrutinib

Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της P-gr και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) *in vitro*. Καθώς δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για αυτή την αλληλεπίδραση, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το ibrutinib θα μπορούσε να αναστείλει την εντερική P-gr και την BCRP μετά από μία θεραπευτική δόση. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο για μια αλληλεπίδραση στη γαστρεντερική οδό, τα από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος, υποστρώματα της Pg-P ή της BCRP, όπως είναι η διγοξίνη ή η μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA. Το ibrutinib μπορεί επίσης να αναστείλει την BCRP στο ήπαρ και να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που υπόκεινται σε BCRP-μεσολάβηση ηπατικής εκροής, όπως η ροσουβαστατίνη.

Σε μελέτες του ibrutinib (420 mg) σε συνδυασμό με venetoclax (400 mg) σε ασθενείς με ΧΛΛ, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στο venetoclax (περίπου 1,8 φορές βάσει της AUC) συγκριτικά με τα δεδομένα μονοθεραπείας για το venetoclax.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς με κακοήθειες από Β-κύτταρα, μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib δεν είχε επίδραση με κλινική σημασία στην έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4 μιδαζολάμη. Στην ίδια μελέτη, 2 εβδομάδες θεραπείας με ibrutinib 560 mg ημερησίως δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στην φαρμακοκινητική των από στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), του υποστρώματος του CYP3A4 μιδαζολάμη ή του υποστρώματος του CYP2B6 βουπροπιόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, το IMBRUVICA ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για έως και 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του IMBRUVICA σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ibrutinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (Ανθρώπινη Ισοδύναμη Δόση [HED] 16 mg/kg/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του ibrutinib στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IMBRUVICA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κόπωση, ζάλη και εξασθένιση έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν η διάρροια, η ουδετεροπενία, το μυοσκελετικό άλγος, η αιμορραγία (π.χ. μώλωπες), το εξάνθημα, η ναυτία, η θρομβοπενία, η αρθραλγία και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ($\geq 5\%$) ήταν η ουδετεροπενία, η λεμφοκυττάρωση, η θρομβοπενία, η υπέρταση και η πνευμονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με ibrutinib για κακοήθειες B-κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομάδες συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Περίληψη για τις κακοήθειες B-κυττάρων

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.981 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε τέσσερις κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Τα δεδομένα της μελέτης TRIANGLE δεν περιλαμβάνονται στα συγκεντρωτικά δεδομένα και παρουσιάζονται ξεχωριστά στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg μία φορά την ημέρα και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ ή WM στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον καλά ανεκτό, εξαιρουμένων των μελετών του IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σταθερής διάρκειας (Μελέτες CLL3011 και PCYC-1142-CA). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA μεταξύ των συγκεντρωτικών δεδομένων ήταν 14,7 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΧΛΛ/ΑΜΛ ήταν 14,7 μήνες (έως 52 μήνες), για ΛΚΜ ήταν 11,7 μήνες (έως 28 μήνες), για WM ήταν 21,6 μήνες (έως 37 μήνες).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση σε ασθενείς με κακοήθειες των Β-κυττάρων†

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία* [#]	12	7
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	21	1
		Δερματική λοίμωξη*	15	2
		Σηψαιμία* [#]	3	3
	Συχνές	Ουρολοίμωξη	9	1
		Παραρρινοκολπίτιδα*	9	1
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από κρυπτόκοκκο*	<1	0
		Λοιμώξεις από Pneumocystis* [#]	<1	<1
		Λοιμώξεις από ασπέργιλλο* Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β@ [#]	<1 <1	<1 <1
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	5	1
		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	3	<1
		Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	1	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία*	39	31
		Θρομβοπενία*	29	8
		Λεμφοκυττάρωση*	15	11
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	4	4
		Λευκοκυττάρωση	4	4
Σπάνιες	Σύνδρομο λευκόστασης	<1	<1	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια* [#]	2	<1
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υπερουριχαιμία	9	1
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	1	1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη	12	<1
		Κεφαλαλγία	19	1
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια*	7	<1
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [#]	<1	<1
		Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [#]	<1 <1	<1 <1
Διαταραχές του οφθαλμού	Συχνές	Θαμπή όραση	6	0
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού [‡]	<1	0
		Ραγοειδίτιδα*	<1	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια* [#]	2	1
		Κολπική μαρμαρυγή	8	4
	Όχι συχνές	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία* [#] Καρδιακή ανακοπή [#]	1 <1	<1 <1
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία* [#]	35	1
		Μώλωπες*	27	<1
		Υπέρταση*	18	8
	Συχνές	Επίσταξη	9	<1
		Πετέχειες	7	0
Όχι συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα [#]	1	<1	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια	47	4
		Έμετος	15	1
		Στοματίτιδα*	17	1
		Ναυτία	31	1
		Δυσκοιλιότητα	16	<1
		Δυσπεψία	11	<1

Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^{*,#}	<1	<1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα [*]	34	3
	Συχνές	Κνίδωση	1	<1
		Ερύθημα	3	<1
		Ρήξη όνυχα	4	0
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα	<1	<1
		Υποδερματίτιδα [*]	<1	<1
		Ουδετεροφιλική δερμάτωση [*]	<1	<1
		Πυογόνο κοκκίωμα	<1	0
		Δερματική αγγειίτιδα	<1	0
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson	<1	<1
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	24	2
		Μυϊκοί σπασμοί	15	<1
		Μυοσκελετικό άλγος [*]	36	3
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη [#]	<2	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	19	1
		Περιφερικό οίδημα	16	1
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	10	<1

† Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

* Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

‡ Σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με απώλεια όρασης.

Περιλαμβάνει συμβάματα με θανατηφόρα έκβαση.

@ Χρησιμοποιήθηκε ο χαμηλότερος όρος (LLT) για την επιλογή.

Περίληψη για μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΔΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για ASCT

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από 265 ασθενείς (στο σκέλος του IMBRUVICA) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA στη μελέτη φάσης 3 TRIANGLE. Οι ασθενείς έλαβαν IMBRUVICA σε δόση 560 mg μία φορά την ημέρα σύμφωνα με το σχήμα θεραπείας της μελέτης TRIANGLE (βλ. παράγραφο 5.1). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 28,5 μήνες στο σκέλος του IMBRUVICA.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σκέλος του IMBRUVICA της Μελέτης TRIANGLE[†]

		N=265		
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι Βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία ^{*,#}	16	9
		Δερματική λοίμωξη [*]	12	3
	Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	6	<1
		Σηψαιμία [*]	2	2
		Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	6	<1
		Παραρρινοκολπίτιδα [*]	6	1
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από ασπέργιλλο [*]	1	<1
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος [*]	1	<1
		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	1	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία [*]	69	61
		Ουδετεροπενία [*]	63	60
		Εμπύρετη ουδετεροπενία	14	14
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση	3	1

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια*	5	1
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υπερουριχαιμία	8	3
		Σύνδρομο λύσης όγκου*	3	3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Περιφερική νευροπάθεια*	35	3
		Κεφαλαλγία	11	1
	Συχνές	Ζάλη	6	<1
	Όχι συχνές	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	1	0
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Θαμπή όραση	1	0
		Αιμορραγία του οφθαλμού	<1	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	10	4
		Καρδιακή ανεπάρκεια*	2	0
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία*	14	2
		Υπέρταση*	14	5
	Συχνές	Μώλωπες*	8	1
		Επίσταξη	6	1
		Πετέχειες	3	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ναυτία	32	4
		Διάρροια	28	5
		Έμετος	18	4
		Στοματίτιδα*	11	2
		Δυσκοιλιότητα	17	<1
	Συχνές	Δυσπεψία	8	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*	23	2
	Συχνές	Ερύθημα	5	0
		Ρήξη όνυχα	2	0
	Όχι συχνές	Κνίδωση	<1	0
		Αγγειοοίδημα	1	0
		Δερματική αγγειίτιδα	<1	0
		Υποδερματίτιδα*	1	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος*	19	2
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί	9	1
		Αρθραλγία	8	1
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη	11	5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	22	2
	Συχνές	Περιφερικό οίδημα	5	0
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	16	1

† Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

* Οι όροι χρειάστηκαν ομαδοποίηση

Περιλαμβάνει συμβάματα με θανατηφόρο έκβαση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Από τους 1.981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες B-κυττάρων, το 6% διέκοψε τη θεραπεία πρωτίστως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονταν πνευμονία, κολπική μαρμαρυγή, ουδετεροπενία, εξάνθημα, θρομβοπενία και αιμορραγία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 8% περίπου των ασθενών. Στη μελέτη φάσης 3 TRIANGLE στην οποία συμμετείχαν 265 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για ASCT, διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στο 13% στο σκέλος του IMBRUVICA. Σε αυτές περιλαμβάνονταν ουδετεροπενία, πνευμονία, κολπική μαρμαρυγή, οξεία νεφρική βλάβη, διάρροια, εξάνθημα και

διάμεση πνευμονοπάθεια. Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 12% περίπου στο σκέλος του IMBRUVICA.

Ηλικιωμένοι

Από τους 1.981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 50% είχε ηλικία 65 ετών ή μεγαλύτερη. Πνευμονία 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού (11% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 4% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών) και θρομβοπενία (11% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 5% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών) εμφανίστηκαν συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Αναλύθηκαν τα δεδομένα ασφάλειας από μακροχρόνια θεραπεία με IMBRUVICA σε διάστημα 5 ετών από 1.284 ασθενείς (ΧΛΛ/ΛΜΛ που δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία n=162, υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ/ΛΜΛ n=646, υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΛΚΜ n=370 και WM n=106). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΧΛΛ/ΛΜΛ ήταν 51 μήνες (εύρος 0,2 έως 98 μήνες) με το 70% και 52% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΛΚΜ ήταν 11 μήνες (εύρος 0 έως 87 μήνες) με το 31% και 17% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για WM ήταν 47 μήνες (εύρος 0,3 έως 61 μήνες) με το 78% και 46% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Το συνολικό γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με έκθεση στο IMBRUVICA παρέμεινε σταθερό, με εξαίρεση μία αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης, χωρίς να διαπιστωθούν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια. Ο επιπολασμός της υπέρτασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 4% (έτος 0-1), 7% (έτος 1-2), 9% (έτος 2-3), 9% (έτος 3-4) και 9% (έτος 4-5). Η συνολική επίπτωση για την 5-ετή περίοδο ήταν 11%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από μια μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA σε συνδυασμό είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ετοποσιδίνης και δεξαμεθαζόνης (RICE) είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, βινκριστίνης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ιδαρουβικίνης και δεξαμεθαζόνης (RVIC1) ως υποκείμενη θεραπεία ή της υποκείμενης θεραπείας μόνης της σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 19 ετών) με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή τη μελέτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με IMBRUVICA. Δεν επετεύχθη η μέγιστη ανεκτή δόση στη μελέτη φάσης 1, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν έως 12,5 mg/kg/ημέρα (1.400 mg/ημέρα). Σε μία ξεχωριστή μελέτη, ένα υγιές άτομο που έλαβε μία δόση των 1.680 mg παρουσίασε αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων βαθμού 4 [Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)]. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το IMBRUVICA. Οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EL01.

Μηχανισμός δράσης

Το ibrutinib είναι ένας ισχυρός, μικρομοριακός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Το ibrutinib σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με το υπόλειμμα της κυστεΐνης (Cys-481) στο ενεργό σημείο BTK, οδηγώντας στην παρατεταμένη αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας της BTK. Η BTK, μέλος της οικογένειας κινασών Tec, είναι ένα σημαντικό μόριο σηματοδότησης του αντιγονικού υποδοχέα των B-κυττάρων (BCR) και των μονοπατιών των υποδοχέων κυτταροκινών. Το μονοπάτι BCR εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών κακοηθειών των B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ΛΚΜ, του διάχυτου από μεγάλα B-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL), του οξώδους λεμφώματος και της ΧΛΛ. Ο κίριος ρόλος της BTK στη σηματοδότηση μέσω των επιφανειακών υποδοχέων των B-κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των απαραίτητων μονοπατιών για την κυκλοφορία, χημειοταξία και προσκόλληση των B-κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ibrutinib αναστέλλει αποτελεσματικά τον κακοήγη πολλαπλασιασμό και επιβίωση των B-κυττάρων *in vivo* καθώς και τη μετανάστευση των κυττάρων και την προσκόλληση στο υπόστρωμα *in vitro*.

Σε προκλινικά μοντέλα όγκου, ο συνδυασμός ibrutinib και venetoclax οδήγησε σε αυξημένη κυτταρική απόπτωση και αντικαρκινική δραστηριότητα συγκριτικά με τον καθένα παράγοντα ως μονοθεραπεία. Η αναστολή της BTK από το ibrutinib αυξάνει την εξάρτηση των κυττάρων ΧΛΛ από το BCL-2, ένα μονοπάτι κυτταρικής επιβίωσης, ενώ το venetoclax αναστέλλει το BCL-2 που οδηγεί στην απόπτωση.

Λεμφοκυττάρωση

Κατά την έναρξη της θεραπείας, έχει παρατηρηθεί στα τρία τέταρτα σχεδόν των ασθενών με ΧΛΛ υπό θεραπεία με IMBRUVICA, αναστρέψιμη αύξηση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων (δηλ., $\geq 50\%$ αύξηση από την αρχική τιμή και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 5.000/\text{mcl}$), η οποία συχνά σχετίζεται με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί, επίσης, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ υπό θεραπεία με IMBRUVICA. Η παρατηρηθείσα αυτή λεμφοκυττάρωση συνιστά φαρμακοδυναμική επίδραση και δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως εξέλιξη της νόσου επί απουσίας άλλων κλινικών ευρημάτων. Σε αμφοτέρους τους τύπους της νόσου, η λεμφοκυττάρωση συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με IMBRUVICA και συνήθως αποδράμει σε διάμεσο διάστημα 8,0 εβδομάδων στους ασθενείς με ΛΚΜ και 14 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (π.χ. $> 400.000/\text{mcl}$).

Η λεμφοκυττάρωση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με WM υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

Συσσώρευση αιμοπεταλίων *in vitro*

Σε μία *in vitro* μελέτη, το ibrutinib κατέδειξε αναστολή της προκαλούμενης από το κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Το ibrutinib δεν έδειξε ουσιαστική αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων με χρήση άλλων αγωνιστών της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και την καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του ibrutinib στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 20 υγιείς άνδρες και γυναίκες σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή εκτεταμένη μελέτη του QT με εικονικό φάρμακο και θετικά δείγματα ελέγχου. Στην υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg, το ibrutinib δεν παρέτεινε το διάστημα QTc σε κανένα κλινικά σχετικό βαθμό. Το μεγαλύτερο ανώτερο όριο του 2 πλευρών 90% CI για τις προσαρμοσμένες ως προς τις αρχικές τιμές διαφορές μεταξύ του ibrutinib και του εικονικού φαρμάκου ήταν λιγότερο από 10 ms. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μείωση του διαστήματος QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] σε μία C_{max} των 719 ng/ml μετά την υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ΛΚΜ

Θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, φάσης 3, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη με τρία σκέλη (TRIANGLE). Η μελέτη TRIANGLE τυχαιοποίησε 870 ασθενείς σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν είτε:

- Σκέλος του IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg ημερησίως (Ημέρες 1-19) σε συνδυασμό με R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενο από IMBRUVICA 560 mg ημερησίως για 2 έτη.
- Σκέλος IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA 560 mg ημερησίως (Ημέρες 1-19) σε συνδυασμό με R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενο από υψηλή δόση χημειοθεραπείας και ASCT, ακολουθούμενα από IMBRUVICA 560 mg ημερησίως για 2 έτη.
- Σκέλος ASCT: R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενη από υψηλή δόση χημειοθεραπείας και ASCT (Σκέλος Ελέγχου).

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν με βάση 809 ασθενείς στον πληθυσμό της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS) με χρήση 3 συγκρίσεων κατά ζεύγη για τα 3 σκέλη θεραπείας: IMBRUVICA + ASCT έναντι ASCT, IMBRUVICA έναντι ASCT, και IMBRUVICA + ASCT έναντι IMBRUVICA. Ο πληθυσμός FAS συμπεριλάμβανε ασθενείς που είτε παρείχαν ρητή άδεια για τη συμπερίληψη των δεδομένων τους σύμφωνα με τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων της ΕΕ είτε απεβίωσαν. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από το σκέλος του IMBRUVICA (N=265) και το σκέλος της ASCT (N=268), μόνο.

Η έφοδος με R-CHOP (ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την Ημέρα 0 ή 1, κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m² την Ημέρα 1, δοξορουβικίνη 50 mg/m² την Ημέρα 1, βινκριστίνη 1,4 mg/m² μέχρι μέγιστη δόση 2 mg την Ημέρα 1 και πρεδνιζόνη 100 mg τις ημέρες 1-5) εναλλάξ με R-DHAP (ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την Ημέρα 0 ή 1, δεξαμεθαζόνη 40 mg τις ημέρες 1-4, Ara-C 2x 2 g/m² κάθε 12 ώρες την Ημέρα 2, σισπλατίνη 100 mg/m² (εναλλακτικά οξαλιπλατίνη 130 mg/m²) την Ημέρα 1 και G-CSF 5 μg/kg από την Ημέρα 6 έως την ανάκαμψη των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)) ήταν ίδια και στα 3 σκέλη θεραπείας. Θεραπεία συντήρησης με ριτουξιμάμπη επιτρεπόταν σε όλες τις ομάδες θεραπείας (59,7% στο σκέλος του IMBRUVICA, 62,5% στο σκέλος της ASCT) σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 27 έως 65 έτη), το 78% ήταν άνδρες και το 99% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης, το ενενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 86% είχαν νόσο Σταδίου IV κατά Ann Arbor, ενώ το 57%, το 28% και το 15% των ασθενών είχαν βαθμολογία χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (MCL International Prognostic Index), αντίστοιχα. Από τους ασθενείς, το 11,6% είχαν βλαστοειδή ή πολυμορφική ιστολογία. Η έκφραση του P53 αξιολογήθηκε στο 64,6% των ασθενών. Έκφραση >50% ήταν παρούσα στο 14,1% από αυτούς τους ασθενείς. Ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67 αξιολογήθηκε στο 88,3% των ασθενών και το 32,9% από αυτούς τους ασθενείς είχαν δείκτη πολλαπλασιασμού >30%.

Η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) (2007). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς αποτυχία (FFS), οριζόμενη ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη σταθερή νόσο στο τέλος της χημειοανοσοθεραπείας εφόδου, η εξέλιξη της νόσου ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο συνέβη πρώτο.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 54,9 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη TRIANGLE παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της FFS και της OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΛΚΜ (TRIANGLE) (πληθυσμός FAS)

Καταληκτικό σημείο	Σκέλος του IMBRUVICA N=268	Σκέλος ASCT N=269
Επιβίωση χωρίς αποτυχία[±]		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Σταθερή Νόσος στο τέλος της εφόδου	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Εξέλιξη της νόσου	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Συμβάματα θανάτου	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Διάμεση (95% CI), μήνες	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Σκέλη IMBRUVICA έναντι ASCT HR (98,33% CI) (Τιμή-P)*	0,639 (0,428, 0,953) (0,0068)	
Συνολική Επιβίωση[§]		
Αριθμός θανάτων (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
Σκέλη IMBRUVICA έναντι ASCT HR (95% CI) (Τιμή-P)*	0,522 (0,341, 0,799) (0,0023)	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (%)[§] (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%, 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%, 95,1%)
Ποσοστό CR (%)[§] (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%, 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%, 70,4%)

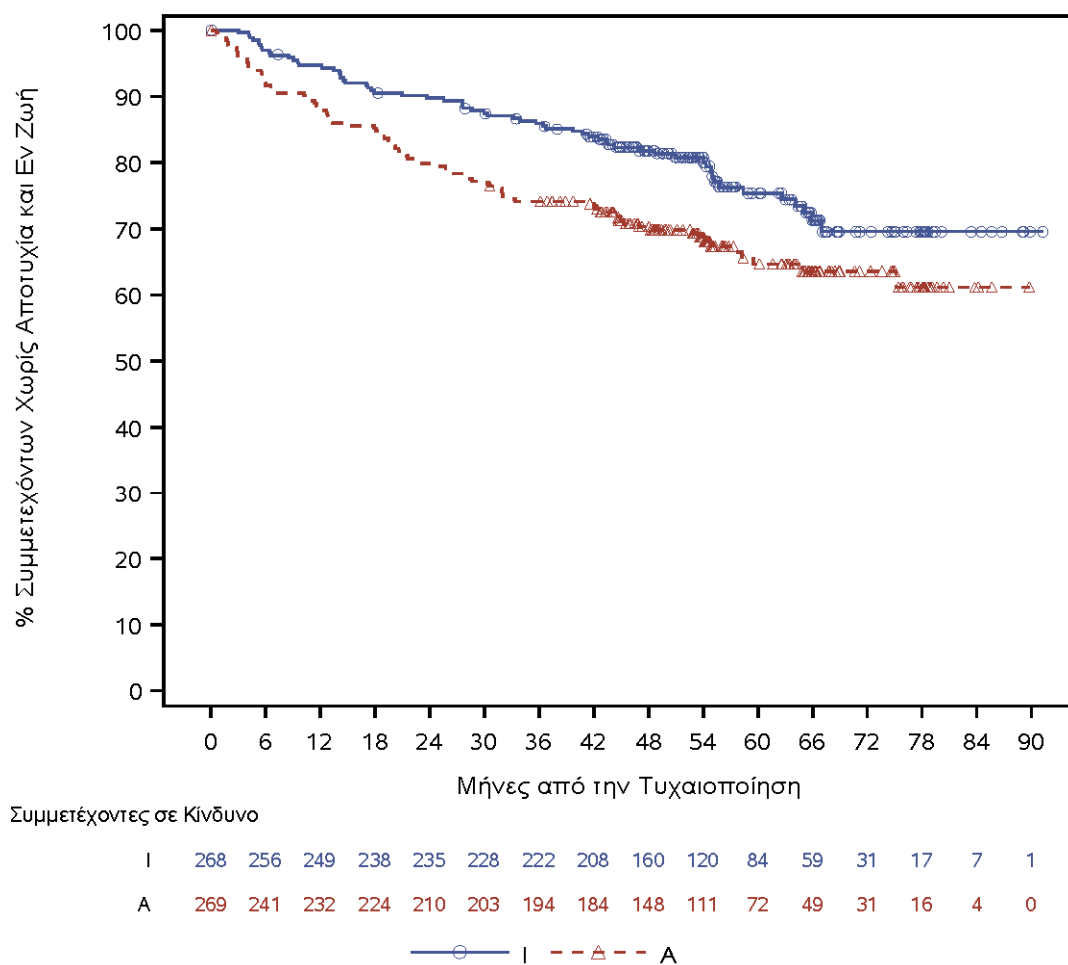
FFS=επιβίωση χωρίς αποτυχία, NE=μη εκτιμήσιμη, HR=αναλογία κινδύνου (με βάση μη στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox), RR=σχετικός κίνδυνος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, FAS=ομάδα πλήρους ανάλυσης

[±] Τα αποτελέσματα FFS δεν ελέγχονται για σφάλμα τύπου 1, καθώς αυτές οι αναλύσεις προκύπτουν από συμπληρωματικές αναλύσεις που διενεργήθηκαν για τους σκοπούς της εγκριτικής διαδικασίας.

* Οι αμφίπλευρες τιμές-P είναι από μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank. Οι τιμές-P ελέγχθηκαν με βάση $p < 0,0167$

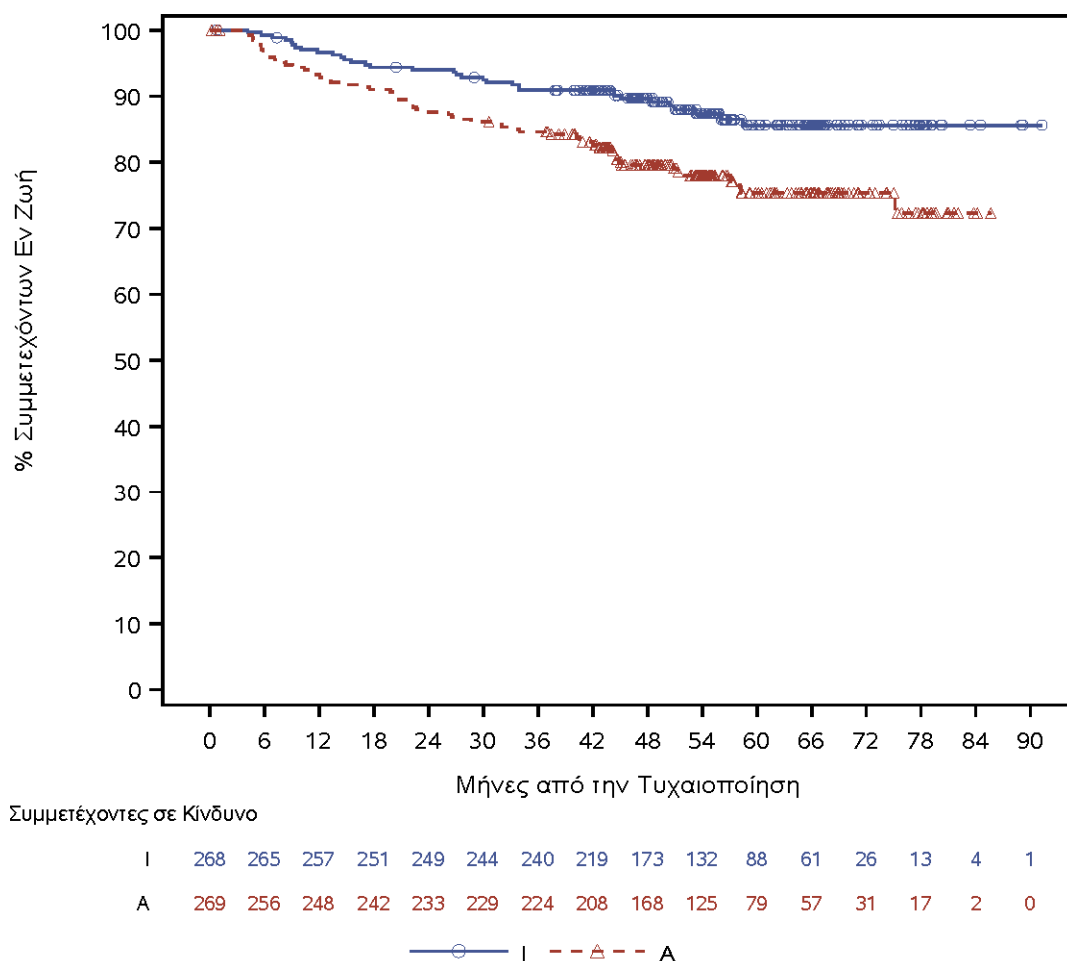
[§] Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα προκύπτουν από περιγραφική ανάλυση

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της Αξιολογούμενης από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο για το ΔΚΜ Επιβίωσης χωρίς Αποτυχία στη Μελέτη TRIANGLE (πληθυσμός FAS)*



* I=IMBRUVICA, A=ASCT

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS[§] στη Μελέτη TRIANGLE (πληθυσμός FAS)*



* I=IMBRUVICA, A=ASCT

[§]Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα προκύπτουν από περιγραφική ανάλυση

Ασθενείς με ΑΚΜ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία Μονοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΑΚΜ αξιολογήθηκαν σε μία μονή, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 (PCYC-1104-CA) με 111 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 40 έως 84 έτη), το 77% ήταν άρρενες και το 92% Καυκάσιοι. Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3 ή μεγαλύτερη αποκλείονταν από τη μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 42 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος: 1 έως 5 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 35% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 43% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη, 24% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και 11% με προηγούμενη μεταμόσχευση αυτόλογων ή αλλογενών αρχέγονων κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 39% των ασθενών είχε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 49% είχε βαθμολογία υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (Simplified MCL International Prognostic Index), και το 72% είχε προχωρημένη νόσο (εξωλεμφοadenική και/ή διήθηση του μυελού των οστών) κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (screening).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 560 mg μία φορά την ημέρα μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: ORR και DOR σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη PCYC-1104-CA)

	Σύνολο N=111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0, 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Διάρκεια DOR (CR+PR) (μήνες)	17,5 (15,8, NR)
Διάρκεια χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση, μήνες (εύρος)	1,9 (1,4-13,7)
Διάρκεια χρόνος έως την πλήρη ανταπόκριση (CR), μήνες (εύρος)	5,5 (1,7-11,5)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PR=μερική ανταπόκριση, NR=δεν επετεύχθη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (IRC) και επέδειξαν ORR της τάξεως του 69% με ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) 21% και ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR) 48%. Η εκτιμηθείσα από την επιτροπή IRC διάρκεια DOR ήταν 19,6 μήνες.

Η συνολική ανταπόκριση στο IMBRUVICA ήταν ανεξάρτητη της προηγούμενης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμπης και της λεναλιδομίδης, ή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου/προγνωστικών παραγόντων, της ογκώδους νόσου, του φύλου ή της ηλικίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA αποδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη φάσης 3, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 280 ασθενείς με MCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας (Μελέτη MCL3001). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε από στόματος IMBRUVICA 560 mg μια φορά την ημέρα, για 21 ημέρες ή temsirolimus 175 mg ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 8, 15 του πρώτου κύκλου ακολουθούμενο από 75 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 για κάθε επόμενο κύκλο 21-ημερών. Η θεραπεία και στα δύο σκέλη συνεχίστηκε έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάρκεια ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 34; 88 έτη), 74% ήταν άρρενες και 87% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση ήταν 43 μήνες και ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 9 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 51% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 18% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη, 5% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδα, και 24% που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών παρουσίαζε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), 21% παρουσίαζε βαθμολογία υψηλού κινδύνου κατά Simplified MIPI, 60% παρουσίαζε εξωλεμφαδενική νόσο και 54% παρουσίαζε διήθηση του μυελού των οστών κατά τον έλεγχο.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη MCL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και η καμπύλη Kaplan Meier για την PFS στην Εικόνα 3.

Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη MCL3001)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
PFS^a		
Διάρκεια PFS (95% CI), (μήνες)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Τιμή-P	p < 0,0001	

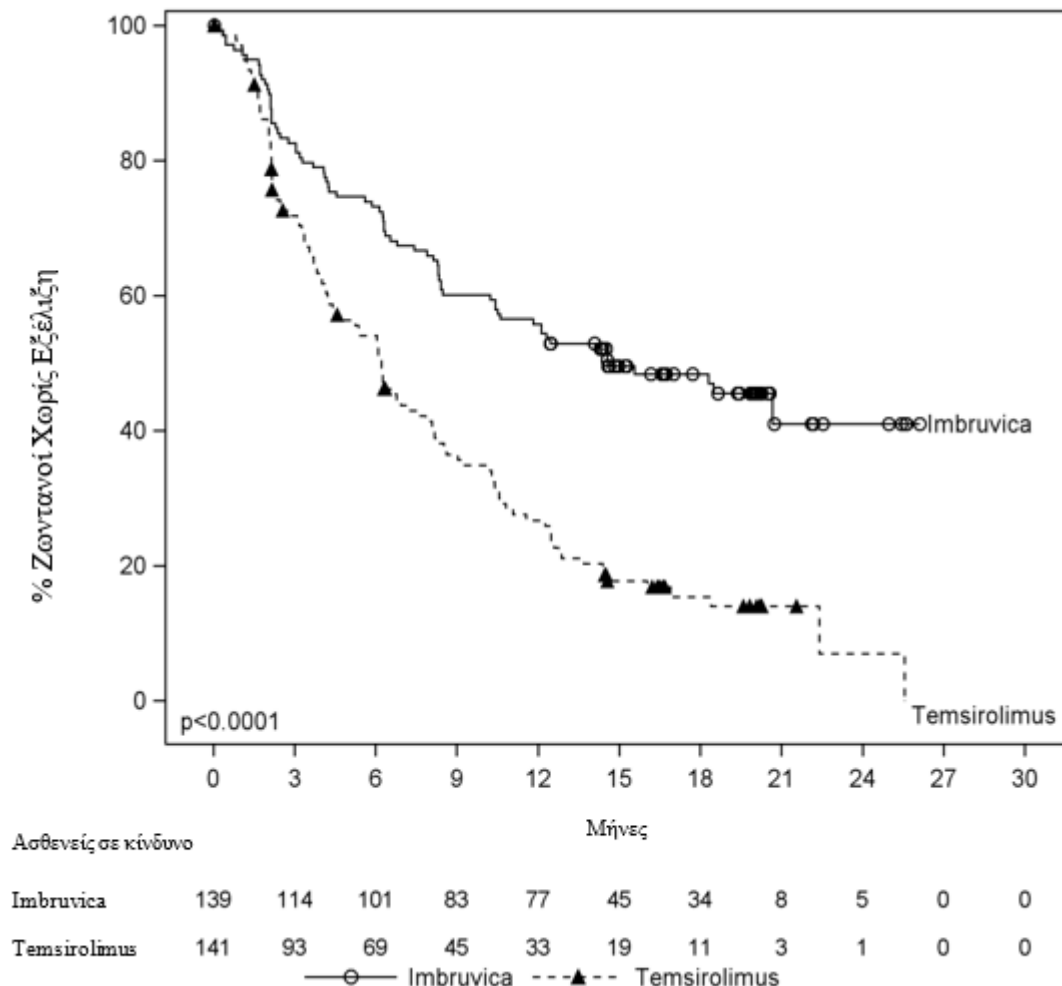
NE=μη εκτιμήσιμη, HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης,

PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

^a αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC

Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με ibrutinib παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων εκ της νόσου τους έναντι του temsirolimus (27% έναντι 52%) και ο χρόνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων που παρουσιάστηκε ήταν πιο αργός με την ibrutinib έναντι του temsirolimus (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη MCL3001



ΧΛΛ

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ

Μονοθεραπεία

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης 3 μελέτη (PCYC-1115-CA) του IMBRUVICA έναντι χλωραμβουκίλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, οι οποίοι ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι ασθενείς ηλικίας 65 έως 70 ετών έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που αποκλείει τη χρήση πρώτης γραμμής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς (n=269) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg μία φορά την ημέρα έως εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή χλωραμβουκίλη με δόση έναρξης 0,5 mg/kg τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών για ένα μέγιστο αριθμό 12 κύκλων, με επιτρεπόμενη αύξηση της δόσης σε κάθε ασθενή έως 0,8 mg/kg με βάση την ανοχή. Μετά από επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που λάμβαναν χλωραμβουκίλη μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε λήψη ibrutinib.

Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος 65 έως 90 έτη), το 63% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης το 91% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG και το 9% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 2 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν 269 ασθενείς με ΧΛΛ. Στην έναρξη της μελέτης, το 45% των ασθενών βρίσκονταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 35% είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, το 39% είχαν

αναιμία στην έναρξη, το 23% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 65% είχαν αυξημένη β₂-μικροσφαιρίνη σε επίπεδα > 3.500 mcg/l, το 47% είχαν CrCL < 60 ml/min, το 20% των ασθενών είχαν έλλειψη του 11q, το 6% των ασθενών είχαν έλλειψη του 17p/μετάλλαξη ογκοπρωτεΐνης 53 (TP53) και το 44% των ασθενών είχαν μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGHV).

Η αξιολόγηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από την επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη ΧΛΛ (IWCLL) έδειξε μία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου κατά 84% στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη PCYC-1115-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 4 και 5, αντίστοιχα.

Στον πληθυσμό ITT υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαρκής βελτίωση των αιμοπεταλίων ή της αιμοσφαιρίνης υπέρ του ibrutinib έναντι της χλωραμβουκίλης. Στους ασθενείς με κυτταροπενίες στην έναρξη της μελέτης, η διαρκής αιματολογική βελτίωση είχε ως εξής: αιμοπετάλια 77,1% έναντι 42,9%, αιμοσφαιρίνη 84,3% έναντι 45,5% για το ibrutinib και τη χλωραμβουκίλη, αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1115-CA

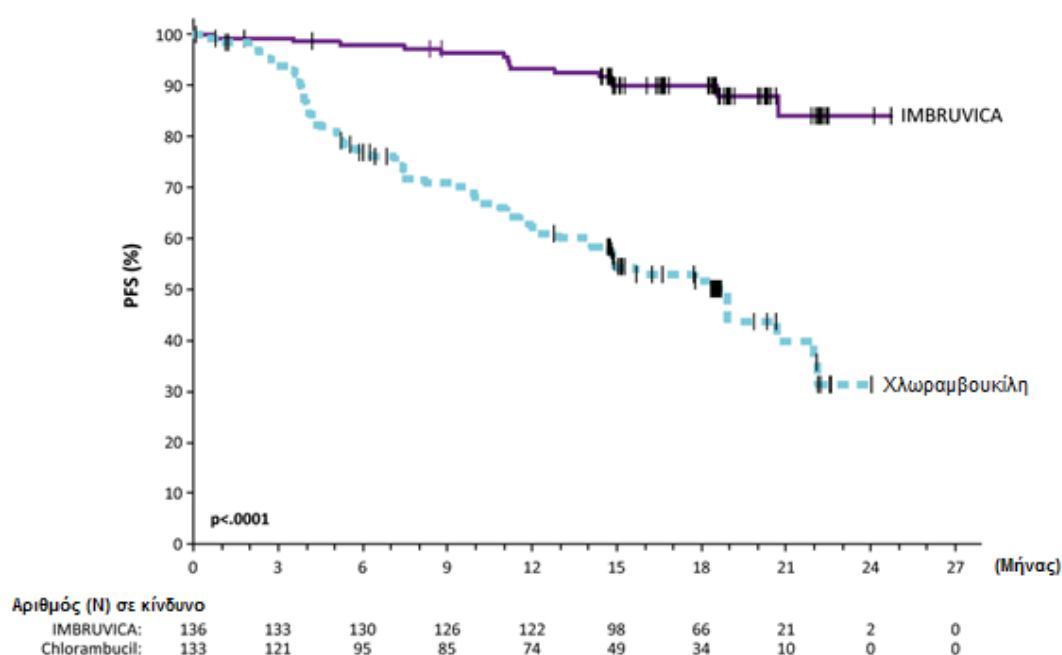
Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=136	Χλωραμβουκίλη N=133
PFS ^α		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,9 (14,1, 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091, 0,283)	
ORR ^α (CR +PR)	82,4%	35,3%
Τιμή-P	< 0,0001	
OS ^β		
Αριθμός θανάτων (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048, 0,558)	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, CR=πλήρης ανταπόκριση, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR=μερική ανταπόκριση

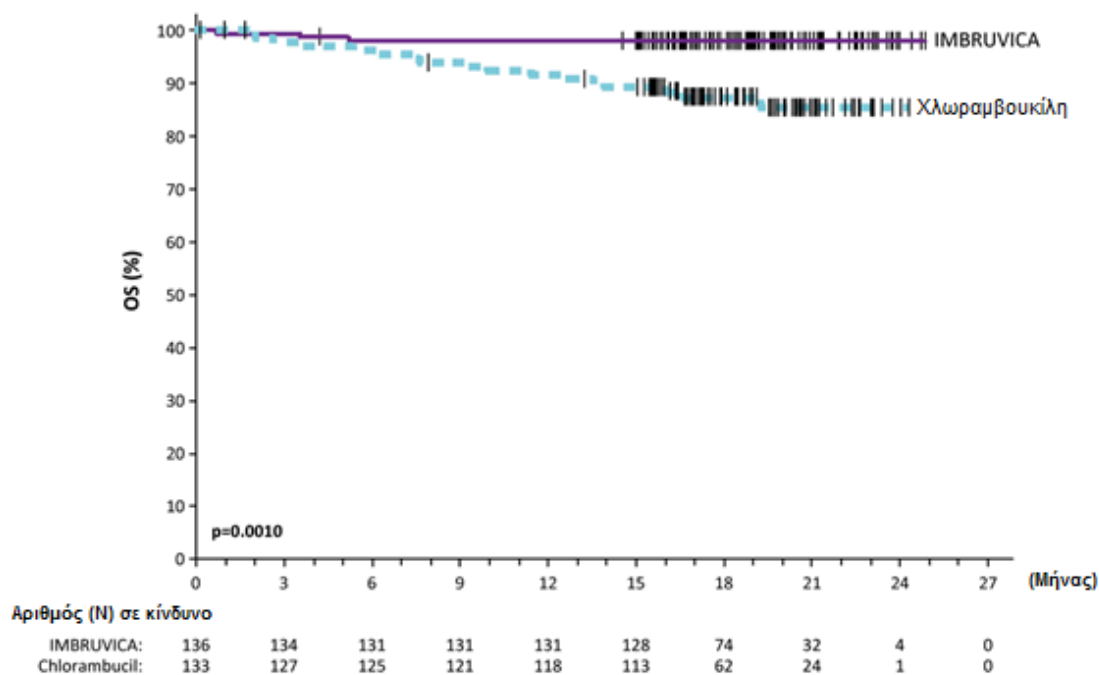
^α Αξιολογήθηκε από την επιτροπή IRC, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18,4 μήνες

^β Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε αμφότερα τα σκέλη, p < 0,005 για την OS

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA



Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA



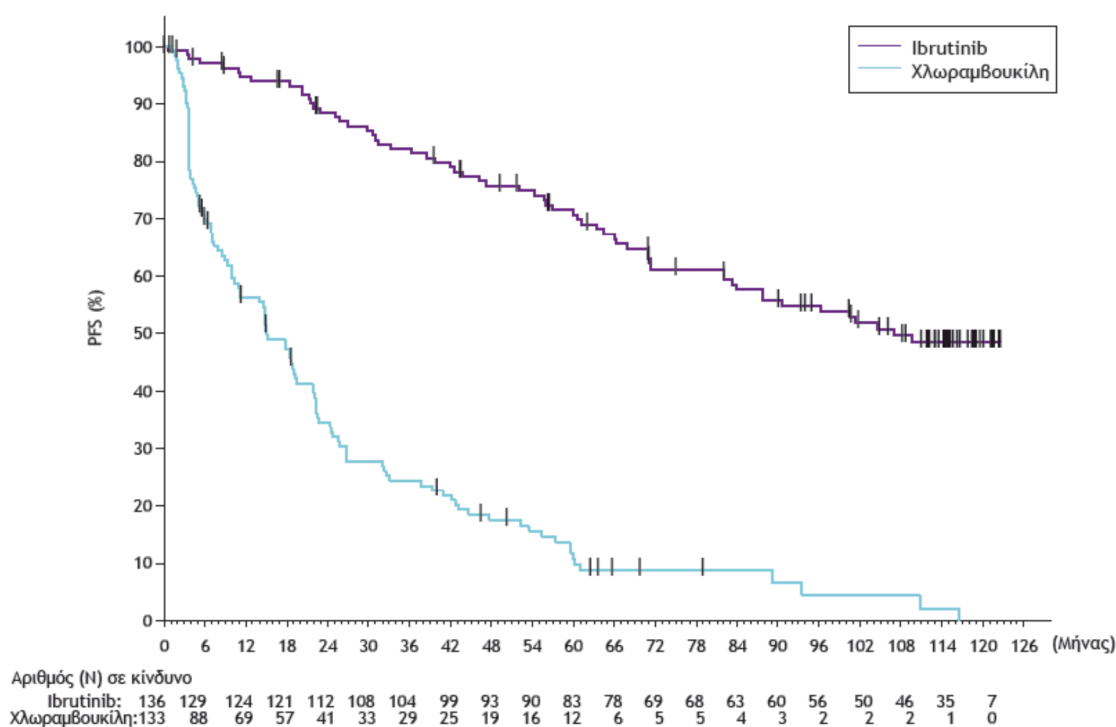
Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib στη Μελέτη PCYC-1115-CA ήταν σταθερή μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη του 11q και/ή μη μεταλλαγμένη IGHV.

Τελική ανάλυση σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης > 9 έτη (115 μήνες)

Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 115 μηνών στη Μελέτη PCYC-1115-CA και στη μελέτη επέκτασής της, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 85% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η διάμεση αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS στο σκέλος του IMBRUVICA ήταν 107 μήνες, ενώ στο σκέλος της χλωραμβουκίλης ήταν 15 μήνες (HR = 0,155 [95% CI (0,110, 0,220)]. Η επικαιροποιημένη

καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 6. Μια βελτίωση στο ORR διατηρήθηκε στο σκέλος του ibrutinib (91,2%) συγκριτικά με το σκέλος της χλωραμβουκίλης (36,8%). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR και CRi) στο σκέλος του IMBRUVICA αυξήθηκε από 11% σε 36% μεταξύ της αρχικής ανάλυσης και της ολοκλήρωσης της μελέτης. Η εκτίμηση-ορόσημο Kaplan-Meier για την OS στους 108 μήνες ήταν 68,0% στο σκέλος του IMBRUVICA.

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1115-CA με Παρακολούθηση Διάρκειας 115 μηνών



Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ/ΛΜΛ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 (PCYC-1130-CA) του IMBRUVICA σε συνδυασμό με obinutuzumab έναντι χλωραμβουκίλης σε συνδυασμό με obinutuzumab. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ή <65 ετών με συνυπάρχουσες συννοσηρότητες, μειωμένη νεφρική λειτουργία μετρούμενη μέσω τιμής της κάθαρσης κρεατινίνης <70 mL/min ή παρουσία έλλειψης του 17p/μετάλλαξης TP53. Οι ασθενείς (n=229) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας είτε χλωραμβουκίλη στη δόση των 0,5 mg/kg τις Ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών για 6 κύκλους. Και στα δύο σκέλη, οι ασθενείς έλαβαν 1.000 mg obinutuzumab τις Ημέρες 1, 8 και 15 του πρώτου κύκλου και εν συνεχεία έλαβαν θεραπεία την πρώτη ημέρα των 5 επόμενων κύκλων (συνολικά 6 κύκλοι, διάρκειας 28 ημερών ο κάθε ένας). Η πρώτη δόση του obinutuzumab χορηγήθηκε διαιρεμένη την ημέρα 1 (100 mg) και την ημέρα 2 (900 mg).

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος, 40 έως 87 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 96% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς στην έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (48%) ή 1-2 (52%) κατά ECOG. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 52% βρίσκονταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 32% των ασθενών είχαν ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 44% είχαν αναιμία στην έναρξη, το 22% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 28% είχαν CrCL <60 mL/min και η διάμεση Αθροιστική Βαθμολογία Αξιολόγησης Ασθένειας για Γηριατρικούς Ασθενείς (CIRS-G) ήταν 4 (εύρος, 0 έως 12). Στην έναρξη της μελέτης, το 65% των ασθενών είχαν ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες

υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 [18%], έλλειψη 11q [15%] ή μη μεταλλαγμένη IGHV [54%]).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), αξιολογούμενη από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL, επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 77% του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου στο σκέλος του IMBRUVICA. Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 31 μηνών, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος IMBRUVICA+obinutuzumab, ενώ στο σκέλος χλωραμβουκίλη+obinutuzumab ήταν 19 μήνες. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη PCYC-1130-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.

Πίνακας 8: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1130-CA

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Χλωραμβουκίλη+Obinutuzumab N=116
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^α		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Διάμεση (95% CI) (μήνες)	Δεν επετεύχθη	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης^α (%)	88,5	73,3
CR ^β	19,5	7,8
PR ^γ	69,0	65,5

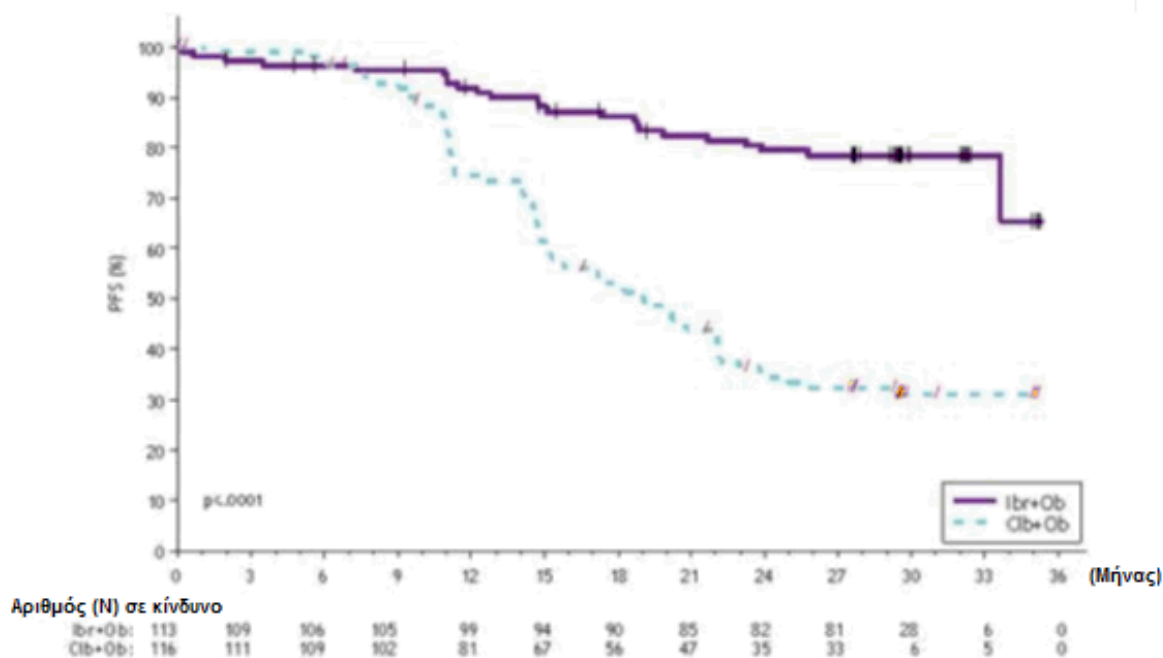
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση.

^α Αξιολόγηση μέσω IRC.

^β Περιλαμβάνει 1 ασθενή στο σκέλος IMBRUVICA+obinutuzumab με πλήρη ανταπόκριση και μη πλήρη αποκατάσταση του μυελού (CRi).

^γ PR=PR+nPR.

Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1130-CA



Η θεραπευτική επίδραση του ibrutinib ήταν σταθερή στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV), με HR της PFS 0,15 [95% CI (0,09, 0,27)], όπως φαίνεται στον Πίνακα 9. Οι εκτιμήσεις του ποσοστού της PFS στα 2 έτη για τον πληθυσμό με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου ήταν 78,8% [95% CI (67,3, 86,7)] και

15,5% [95% CI (8,1, 25,2)] στα σκέλη IMBRUVICA+obinutuzumab και χλωραμβουκίλη+obinutuzumab, αντίστοιχα.

Πίνακας 9: Ανάλυση υποομάδων της PFS (Μελέτη PCYC-1130-CA)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	229	0,231	0,145, 0,367
Υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/TP53/έλλειψη 11q/μη μεταλλαγμένη IGHV)			
Ναι	148	0,154	0,087, 0,270
Όχι	81	0,521	0,221, 1,231
Έλλειψη 17p/TP53			
Ναι	41	0,109	0,031, 0,380
Όχι	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Έλλειψη 17p	32	0,141	0,039, 0,506
Έλλειψη 11q	35	0,131	0,030, 0,573
Άλλο	162	0,302	0,176, 0,520
Μη μεταλλαγμένη IGHV			
Ναι	123	0,150	0,084, 0,269
Όχι	91	0,300	0,120, 0,749
Ηλικία			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Ογκώδης νόσος			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Στάδιο κατά Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG σύμφωνα με CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+obinutuzumab και στο 58% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη+obinutuzumab. Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου, ή σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρατηρήθηκαν στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+obinutuzumab και στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη+obinutuzumab.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ ή ΛΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 (E1912) του IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (IR) έναντι τυπικής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουνταραμίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με ΧΛΛ ή ΛΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ηλικίας 70 ετών ή νεότεροι. Ασθενείς με έλλειψη 17p αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς (n=529) τυχαιοποιήθηκαν 2:1 προκειμένου να λάβουν είτε IR ή FCR. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η φλουνταραμίνη χορηγήθηκε σε δόση 25 mg/m² και η κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 250 mg/m², και οι δύο τις Ημέρες 1, 2, και 3 των Κύκλων 1-6. Η ριτουξιμάμπη ξεκίνησε στον Κύκλο 2 για το σκέλος IR και στον Κύκλο 1 για το σκέλος FCR και χορηγήθηκε σε δόση 50 mg/m² την Ημέρα 1 του πρώτου κύκλου, 325 mg/m² την Ημέρα 2 του πρώτου κύκλου και 500 mg/m² την Ημέρα 1 των 5 επόμενων κύκλων, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών.

Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος 28 έως 70 έτη), το 67% ήταν άνδρες και το 90% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς στην έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 (98%) ή 2 (2%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 43% των ασθενών βρίσκονταν σε Στάδιο III ή IV κατά Rai, και το 59% των ασθενών είχαν ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53 [6%], έλλειψη 11q [22%] ή μη μεταλλαγμένη IGHV [53%]).

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 37 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη E1912 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της PFS, αξιολογημένη σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL, και της OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 8 και 9, αντίστοιχα.

Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη E1912

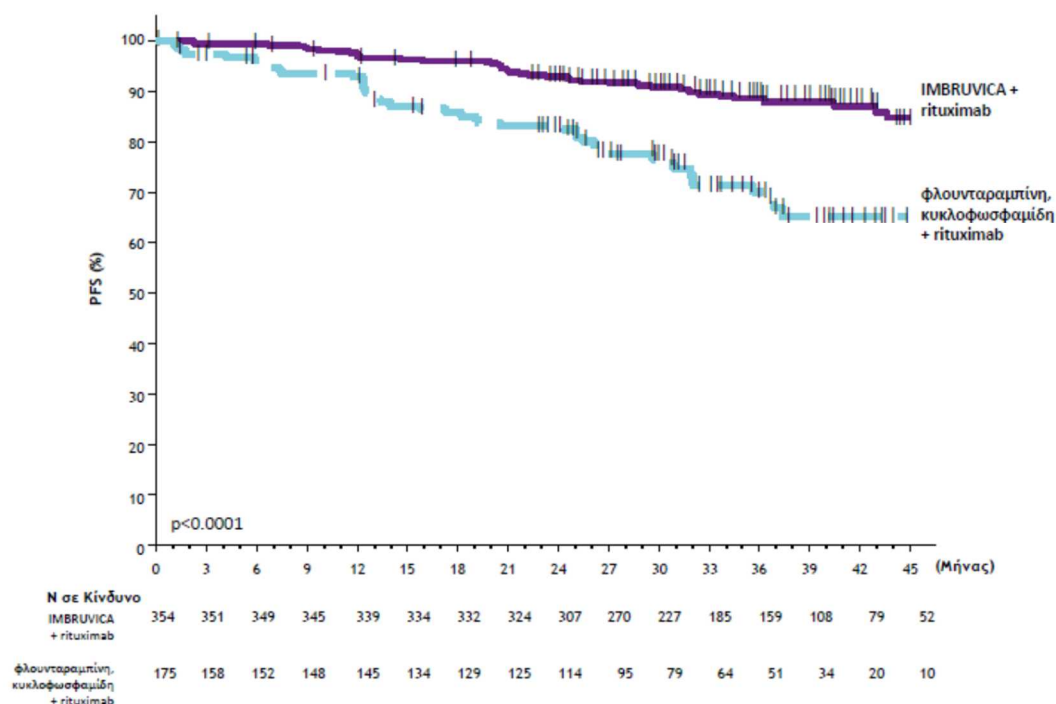
Καταληκτικό σημείο	Ibrutinib+ριτουξιμάμπη (IR) N=354	Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, και Ριτουξιμάμπη (FCR) N=175
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	41 (12)	44 (25)
Εξέλιξη νόσου	39	38
Θάνατοι	2	6
Διάμεση (95% CI) (μήνες)	ME (49,4, ME)	ME (47,1, ME)
HR (95% CI)	0,34 (0,22, 0,52)	
Τιμή-P ^α	<0,0001	
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05, 0,54)	
Τιμή-P ^α	0,0007	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης ^β (%)	96,9	85,7

^α Η Τιμή-P είναι από μη στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

^β Αξιολογούμενο από τον Ερευνητή.

HR=αναλογία κινδύνου; NE=μη εκτιμήσιμη

Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη E1912



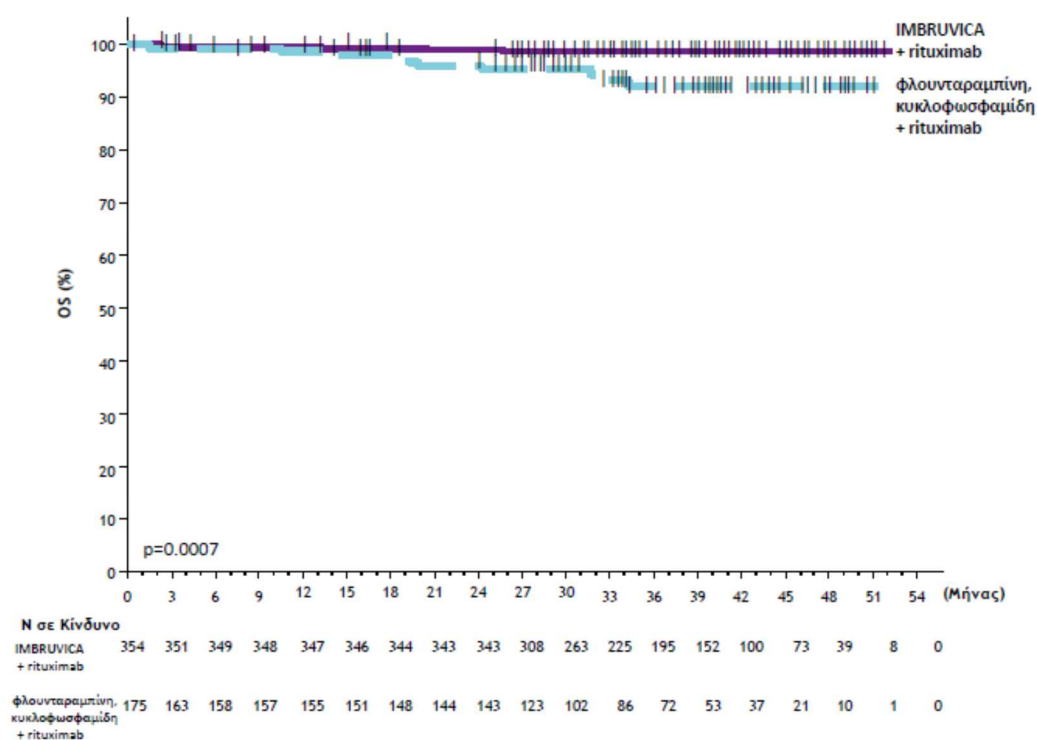
Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib ήταν σταθερή στον πληθυσμό ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV) με HR της PFS 0,23 [95% CI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, όπως φαίνεται στον Πίνακα 11. Οι εκτιμήσεις του ποσοστού της PFS στα 3 έτη για τον πληθυσμό με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου ήταν 90,4% [95% CI (85,4, 93,7)] και 60,3% [95% CI (46,2, 71,8)] στα σκέλη IR και FCR, αντίστοιχα.

Πίνακας 11: Ανάλυση υποομάδων της PFS (Μελέτη E1912)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	529	0,340	0,222, 0,522
Υψηλού κινδύνου (TP53/έλλειψη 11q/μη μεταλλαγμένη IGHV)			
Ναι	313	0,231	0,132, 0,404
Όχι	216	0,568	0,292, 1,105
έλλειψη 11q			
Ναι	117	0,199	0,088, 0,453
Όχι	410	0,433	0,260, 0,722
Μη μεταλλαγμένη IGHV			
Ναι	281	0,233	0,129, 0,421
Όχι	112	0,741	0,276, 1,993
Ογκώδης νόσος			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Στάδιο κατά Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης

Εικόνα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη E1912



Θεραπεία συνδυασμού σταθερής διάρκειας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σταθερής διάρκειας με IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax έναντι χλωραμβουκίλης σε συνδυασμό με obinutuzumab σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 (CLL3011). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ ηλικίας 65 ετών ή άνω, και ενήλικες ασθενείς ηλικίας <65 ετών με βαθμολογία CIRS >6 ή CrCL ≥ 30 έως <70 ml/min. Οι ασθενείς με έλλειψη 17p ή γνωστές μεταλλάξεις TP53 αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς (n=211) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να λάβουν είτε IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax είτε χλωραμβουκίλη σε συνδυασμό με obinutuzumab. Οι ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax έλαβαν μονοθεραπεία με IMBRUVICA για 3 κύκλους, ακολουθούμενους από IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax για 12 κύκλους (συμπεριλαμβανομένου σχήματος τιτλοποίησης της δόσης 5 εβδομάδων). Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως. Το venetoclax χορηγήθηκε ημερησίως, με έναρξη στα 20 mg για 1 εβδομάδα, ακολουθούμενο από 1 εβδομάδα σε κάθε δοσολογικό επίπεδο των 50 mg, 100 mg, και 200 mg, και στη συνέχεια στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab έλαβαν θεραπεία για 6 κύκλους. Το obinutuzumab χορηγήθηκε στη δόση των 1.000 mg τις Ημέρες 1, 8 και 15 στον Κύκλο 1. Στους Κύκλους 2 έως 6 χορηγήθηκαν 1.000 mg obinutuzumab την Ημέρα 1. Η χλωραμβουκίλη χορηγήθηκε σε δόση 0,5 mg/kg σωματικού βάρους τις Ημέρες 1 και 15 των Κύκλων 1 έως 6. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL μετά από την ολοκλήρωση οποιουδήποτε σχήματος σταθερής διάρκειας μπορούσαν να λάβουν μονοθεραπεία με IMBRUVICA.

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος 47 έως 93 έτη), το 58% ήταν άνδρες και το 96% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (35%), 1 (53%), ή 2 (12%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 18% των ασθενών είχαν ΧΛΛ με έλλειψη 11q και το 52% είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV.

Στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη, το 25% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Μετά από 3 κύκλους μονοθεραπείας με εισαγωγική θεραπεία με IMBRUVICA, το 2% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Το υψηλό φορτίο όγκου ορίστηκε ως οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 10 cm, ή οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 5 cm και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 25 \times 10^9/l$.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 28 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3011 που αξιολογήθηκαν από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL παρουσιάζονται στον Πίνακα 12, η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 10, και τα ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη CLL3011

Καταληκτικό σημείο ^a	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Διάμεση (95% CI), μήνες	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
Τιμή-P ^b	<0,0001	
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Τιμή-P ^d	<0,0001	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^α Βάσει της αξιολόγησης IRC

^β Η τιμή-P είναι από στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank

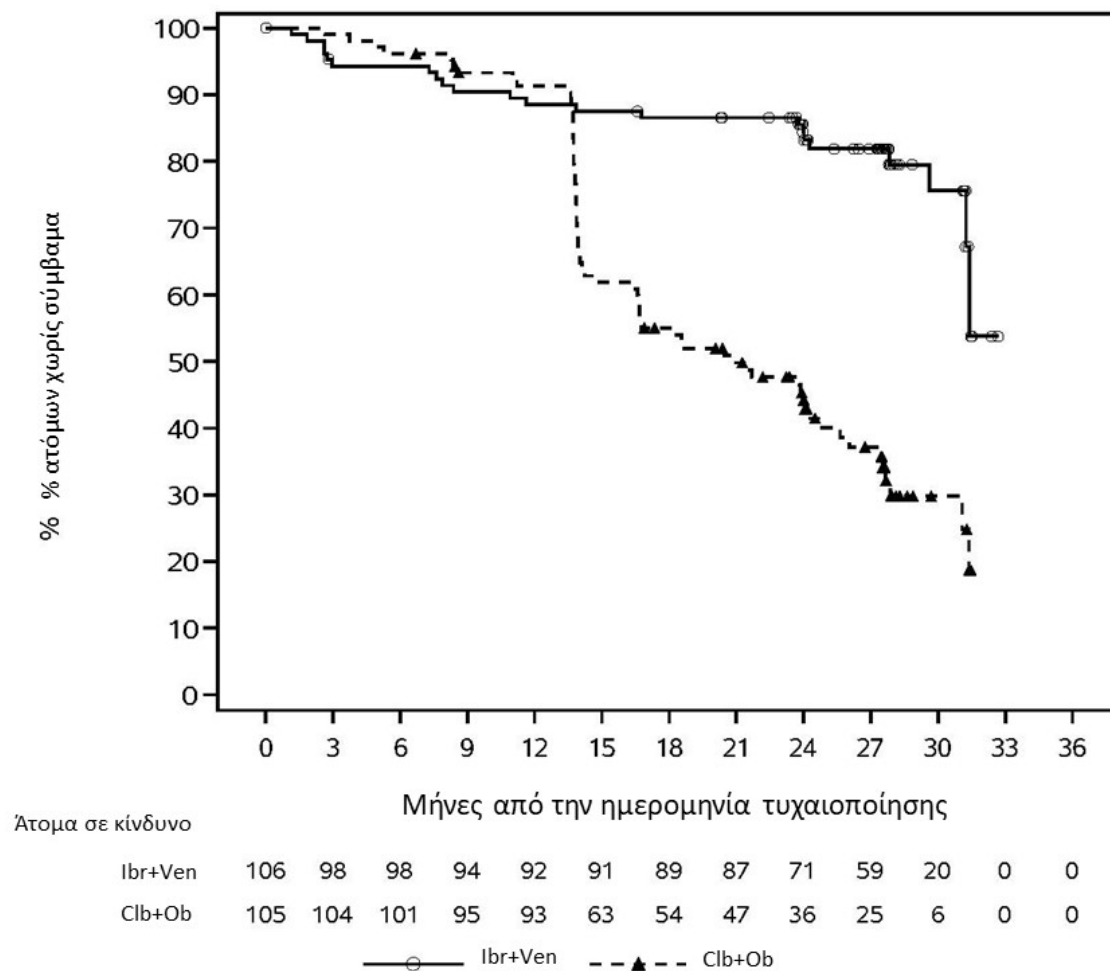
^γ Περιλαμβάνει 3 ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA + venetoclax με πλήρη ανταπόκριση και ατελή αποκατάσταση μυελού (CRi)

^δ Η τιμή-P είναι από δοκιμή χ τετράγωνο Cochran-Mantel-Haenszel

^ε Συνολική ανταπόκριση=CR+CRi+nPR+PR

CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, HR=αναλογία κινδύνου, NE = μη εκτιμήσιμη, nPR=λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

Εικόνα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (πληθυσμός ITT) σε Ασθενείς με ΧΛΛ στη Μελέτη CLL3011



Η επίδραση της θεραπείας με IMBRUVICA συν venetoclax ήταν σταθερή στον πληθυσμό με ΧΛΛ υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV), με PFS HR 0,23 [95% CI (0,13, 0,41)].

Τα δεδομένα της συνολικής επιβίωσης δεν ήταν ώριμα. Με διάμεση παρακολούθηση διάρκειας 28 μηνών, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας με συνολικά 23 θανάτους: 11 (10,4%) στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και 12 (11,4%) στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab με OS HR 1,048 [95% CI (0,454, 2,419)]. Μετά από 6 μήνες επιπλέον παρακολούθησης, αναφέρθηκαν 11 (10,4%) και 16 (15,2%) θάνατοι στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab, αντίστοιχα με OS HR, το οποίο εκτιμάται στο 0,760 [95% CI (0,352, 1,642)].

Πίνακας 13: Ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου στη Μελέτη CLL3011

	Δοκιμασία NGS^α		Κυτταρομετρία ροής^β	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105
Ποσοστό αρνητικότητας MDR				
Μυελός των οστών, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Τιμή-P	<0,0001			
Περιφερικό αίμα, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Ποσοστό Αρνητικότητας MDR στους Τρεις Μήνες Μετά την Ολοκλήρωση της Θεραπείας				
Μυελός των οστών, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Περιφερικό αίμα, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Οι τιμές P είναι από τη δοκιμή χ τετράγωνο Cochran-Mantel-Haenszel. Η τιμή P για το ποσοστό αρνητικότητας MRD στον μυελό των οστών κατά NGS ήταν η κύρια ανάλυση MRD.

^α Βάσει ορίου 10^{-4} όπου χρησιμοποιείται δοκιμασία ακολουθίας επόμενης γενιάς (clonoSEQ)

^β Η MRD αξιολογήθηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής του περιφερικού αίματος ή του μυελού των οστών σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο. Ο ορισμός της αρνητικής κατάστασης ήταν <1 κύτταρο ΧΛΛ ανά 10.000 λευκοκύτταρα ($<1 \times 10^4$).

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NGS=ακολουθία επόμενης γενιάς

Δώδεκα μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, τα ποσοστά αρνητικότητας MRD στο περιφερικό αίμα ήταν 49,1% (52/106) σύμφωνα με τη δοκιμασία NGS και 54,7% (58/106) σύμφωνα με την κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA συν venetoclax και, στο αντίστοιχο χρονικό σημείο, ήταν 12,4% (13/105) σύμφωνα με τη δοκιμασία NGS και 16,2% (17/105) σύμφωνα με την κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη συν obinutuzumab.

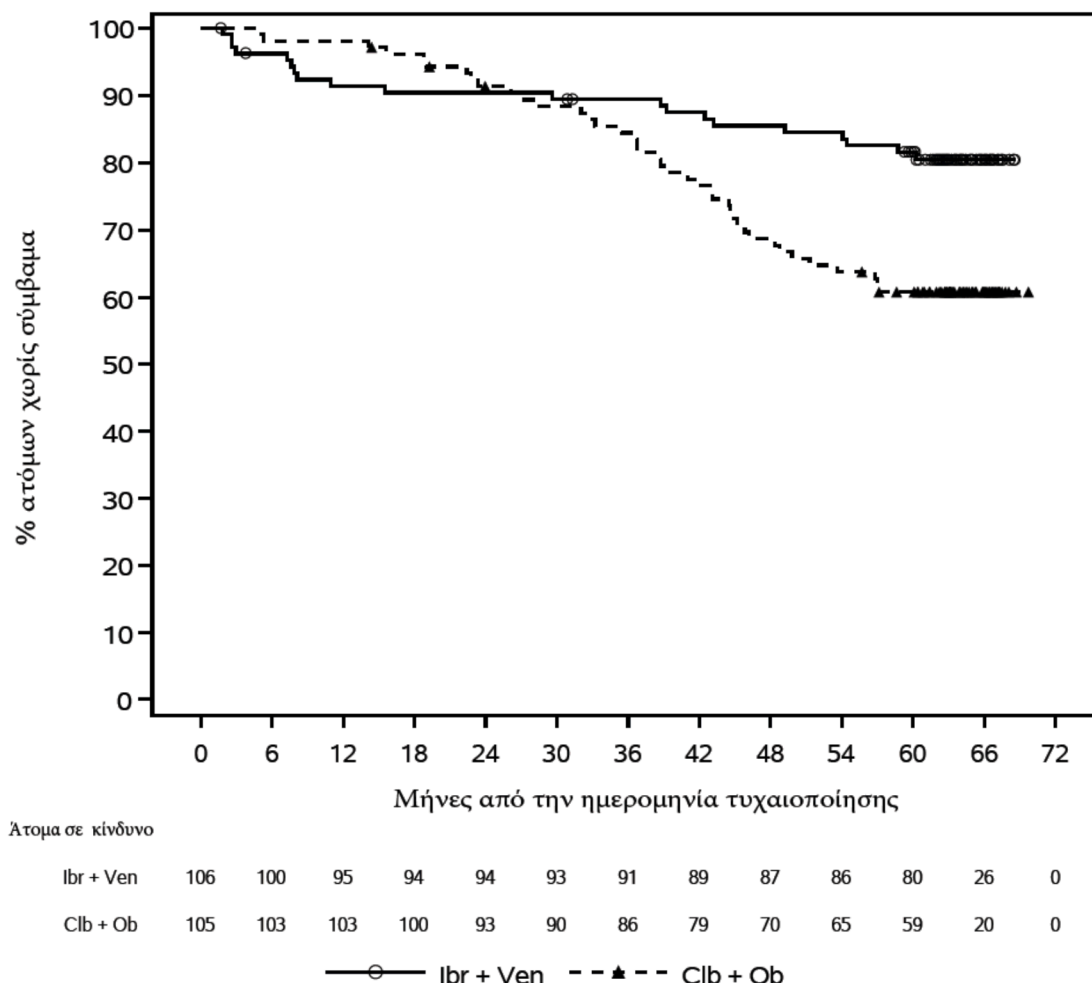
Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη συν obinutuzumab και δεν αναφέρθηκε TLS με το IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax.

Διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών

Με έναν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης στη μελέτη 64,0 μηνών στη Μελέτη CLL3011, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 73% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η αναλογία κινδύνου για την PFS ήταν 0,267 [95% CI (0,182, 0,393), ονομαστική $p < 0,0001$, ελεγμένη για μη ύπαρξη σφάλματος τύπου 1]. Υπήρξαν 20 (18,9%) θάνατοι στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και 40 (38,1%) στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab που αντιστοιχεί σε HR 0,462 [95% CI (0,269, 0,791), ονομαστική $p = 0,0039$, ελεγμένη για μη ύπαρξη σφάλματος τύπου 1). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία δεν επιτεύχθηκε για το σκέλος IMBRUVICA συν venetoclax και ήταν 65 μήνες για το σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab (HR=0,233; 95% CI: 0,130, 0,416) με το 15,1% των συμμετεχόντων στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και το 43,8% των συμμετεχόντων στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab να έχουν ξεκινήσει επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία.

Η καμπύλη Kaplan-Meier της OS παρουσιάζεται στην Εικόνα 11.

Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (Πληθυσμός ITT) σε Ασθενείς με ΧΛΛ/ΛΜΛ στη Μελέτη CLL3011 στους 64 Μήνες Παρακολούθησης



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σταθερής διάρκειας με το IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία κοορτή της φάσης 2 πολυκεντρικής μελέτης 2 κοορτών (PCYC-1142-CA). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ ηλικίας 70 ετών ή νεότεροι. Στη μελέτη εντάχθηκαν 323 ασθενείς, εκ των οποίων οι 159 ασθενείς εντάχθηκαν σε θεραπεία σταθερής διάρκειας, η οποία αποτελούταν από 3 κύκλους μονοθεραπείας με IMBRUVICA ακολουθούμενους από IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax για 12 κύκλους (συμπεριλαμβανομένου ενός σχήματος τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων). Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως. Το venetoclax χορηγήθηκε ημερησίως, με έναρξη στα 20 mg για 1 εβδομάδα, ακολουθούμενο από 1 εβδομάδα σε κάθε δοσολογικό επίπεδο των 50 mg, 100 mg, και 200 mg, και στη συνέχεια στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL μετά από την ολοκλήρωση του σχήματος σταθερής διάρκειας μπορούσαν να λάβουν εκ νέου μονοθεραπεία με IMBRUVICA.

Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 33 έως 71 έτη), το 67% ήταν άνδρες και το 92% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (69%) ή 1 (31%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 13% των ασθενών είχαν έλλειψη 17p, το 18% είχαν έλλειψη 11q, το 17% είχαν έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53, το 56% είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV και το 19% είχαν σύνθετο καρυότυπο. Στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη, το 21% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου.

Μετά από 3 κύκλους μονοθεραπείας με εισαγωγική θεραπεία με IMBRUVICA, το 1% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Το υψηλό φορτίο όγκου ορίστηκε ως οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 10 cm, ή οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 5 cm και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 25 \times 10^9/l$.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 28 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη PCYC-1142-CA που αξιολογήθηκαν από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 και τα ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC 1142-CA (Κοορτή σταθερής διάρκειας)

Καταληκτικό σημείο ^α	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Χωρίς έλλειψη 17p (N=136)	Όλοι (N=159)
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης, n (%)^β	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης, n (%)^γ	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Διάμεση διάρκεια CR, μήνες (εύρος) ^δ	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^α Βάσει της αξιολόγησης της IRC

^β Συνολική ανταπόκριση = CR + CRi + nPR + PR

^γ Περιλαμβάνει 3 ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση και ατελή αποκατάσταση μυελού (CRi)

^δ Το σύμβολο '+' υποδεικνύει λογοκριμένη παρατήρηση

CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, nPR=λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, NE=μη εκτιμήσιμη

Πίνακας 15: Ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου στη Μελέτη PCYC 1142-CA (Κοορτή σταθερής διάρκειας)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Χωρίς έλλειψη 17p (N=136)	Όλοι (N=159)
Ποσοστό Αρνητικότητας MRD		
Μυελός των οστών, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Περιφερικό αίμα, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Ποσοστό Αρνητικότητας MRD στους Τρεις Μήνες Μετά την Ολοκλήρωση της Θεραπείας		
Μυελός των οστών, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Περιφερικό αίμα, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

Η MRD αξιολογήθηκε με κυτταρομετρία ροής του περιφερικού αίματος ή του μυελού των οστών σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο. Ο ορισμός της αρνητικής κατάστασης ήταν <1 κύτταρο ΧΛΛ ανά 10.000 λευκοκύτταρα ($<1 \times 10^4$). CI=διάστημα εμπιστοσύνης

Στους ασθενείς με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 (n=27) στη μελέτη PCYC-1142-CA, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης βάσει της αξιολόγησης της IRC ήταν 96,3%. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 55,6% και η διάμεση διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης δεν επετεύχθη (εύρος 4,3 έως 22,6 μήνες). Το ποσοστό αρνητικότητας MRD στους ασθενείς με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 στους 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας στον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα ήταν 40,7% και 59,3%, αντίστοιχα.

Δεν αναφέρθηκε TLS σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax.

*Ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Μονοθεραπεία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ καταδείχθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη και σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη (PCYC-1102-CA) συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν 420 mg μία φορά την ημέρα. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 37 έως 82 έτη), ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 80 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 έως 12 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένων 92,2% με προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 98,0% με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, 86,3% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, 39,2% με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη και 19,6% με προηγούμενη θεραπεία με οφατουμουμάμπη. Κατά την έναρξη, το 39,2% των ασθενών άνηκε στο στάδιο IV κατά Rai, το 45,1% είχε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 35,3% είχε έλλειψη του 17p και το 31,4% είχε έλλειψη του 11q.

Το ORR εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του IWCLL 2008 από τους ερευνητές και την επιτροπή IRC. Σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 16,4 μηνών, το ORR σύμφωνα με την επιτροπή IRC για τους 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο ήταν 64,7% (95% CI: 50,1%, 77,6%), όλες μερικές ανταποκρίσεις (PR). Το ORR, συμπεριλαμβανομένης της PR με λεμφοκυττάρωση ήταν 70,6%. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,9 μήνες. Η DOR κυμάνθηκε από 3,9 έως 24,2+ μήνες. Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη.

Πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA έναντι της οφατουμουμάμπης (PCYC-1112-CA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι ασθενείς (n=391) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, είτε οφατουμουμάμπη για έως και 12 δόσεις (300/2.000 mg). Πενήντα επτά ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε οφατουμουμάμπη διασταυρώθηκαν μετά από την εξέλιξη της νόσου για να λάβουν IMBRUVICA. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 30 έως 88 ετών), το 68% ήταν άρρενες και το 90% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 91 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 13 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 58% των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα όγκο ≥ 5 cm. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχε έλλειψη του 17p (50% των ασθενών είχαν έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53), το 24% είχε έλλειψη του 11q και το 47% των ασθενών είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση της επιτροπής IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL υπέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 78% στον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξη για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Η ανάλυση της OS επέδειξε 57% στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη PCYC-1112-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη PCYC-1112-CA)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=195	Οφατουμουμάμπη N=196
Διάμεση PFS	Δεν έχει επιτευχθεί	8.1 μήνες
	HR = 0,215 (95% CI: 0,146, 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 (95% CI: 0,238, 0,789] ^b HR = 0,387 (95% CI: 0,216, 0,695) ^c	
ORR ^{d,e} (%)	42,6	4,1
ORR συμπεριλαμβανομένης της μερικής ανταπόκρισης με λεμφοκυττάρωση ^d (%)	62,6	4,1

HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR=μερική ανταπόκριση

^α Δεν επετεύχθη η διάμεση συνολική επιβίωση γι' αμφότερα τα σκέλη. $p < 0,005$ για την OS.

^β Οι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε οφатуμουμάμπη περικόπησαν κατά την έναρξη του IMBRUVICA, εάν εφαρμόζονταν.

^γ Ανάλυση ευαισθησίας, στην οποία οι ασθενείς που διασταυρώθηκαν από το σκέλος της οφатуμουμάμπης δεν περικόπησαν κατά την ημερομηνία της πρώτης δόσης του IMBRUVICA.

^δ Σύμφωνα με την επιτροπή IRC. Απαιτούνται επαναληπτικές αξονικές τομογραφίες για να επιβεβαιωθεί η ανταπόκριση.

^ε Όλες οι επιτευχθείσες μερικές ανταποκρίσεις, $p < 0,0001$ για το ORR.

Διάμεση περίοδος παρακολούθησης της μελέτης=9 μήνες

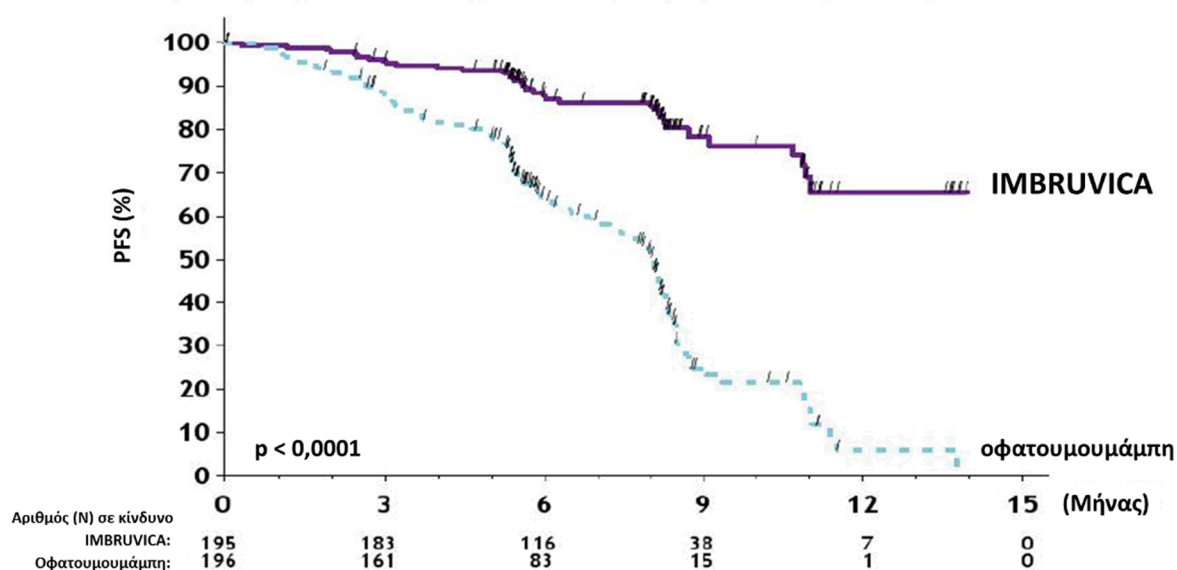
Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε όλες τις υπό εξέταση υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με και χωρίς έλλειψη του 17p, του προκαθορισμένου παράγοντα στρωματοποίησης (Πίνακας 17).

Πίνακας 17: Ανάλυση υποομάδας της PFS (Μελέτη PCYC-1112-CA)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	391	0,210	(0,143, 0,308)
Έλλειψη του 17p			
Ναι	127	0,247	(0,136, 0,450)
Όχι	264	0,194	(0,117, 0,323)
Ανθεκτική νόσος σε ανάλογο πουρίνης			
Ναι	175	0,178	(0,100, 0,320)
Όχι	216	0,242	(0,145, 0,404)
Ηλικία			
< 65	152	0,166	(0,088, 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149, 0,395)
Αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας			
< 3	198	0,189	(0,100, 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130, 0,344)
Ογκώδης νόσος			
< 5 cm	163	0,237	(0,127, 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117, 0,311)
Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης			

Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 12.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1112- CA

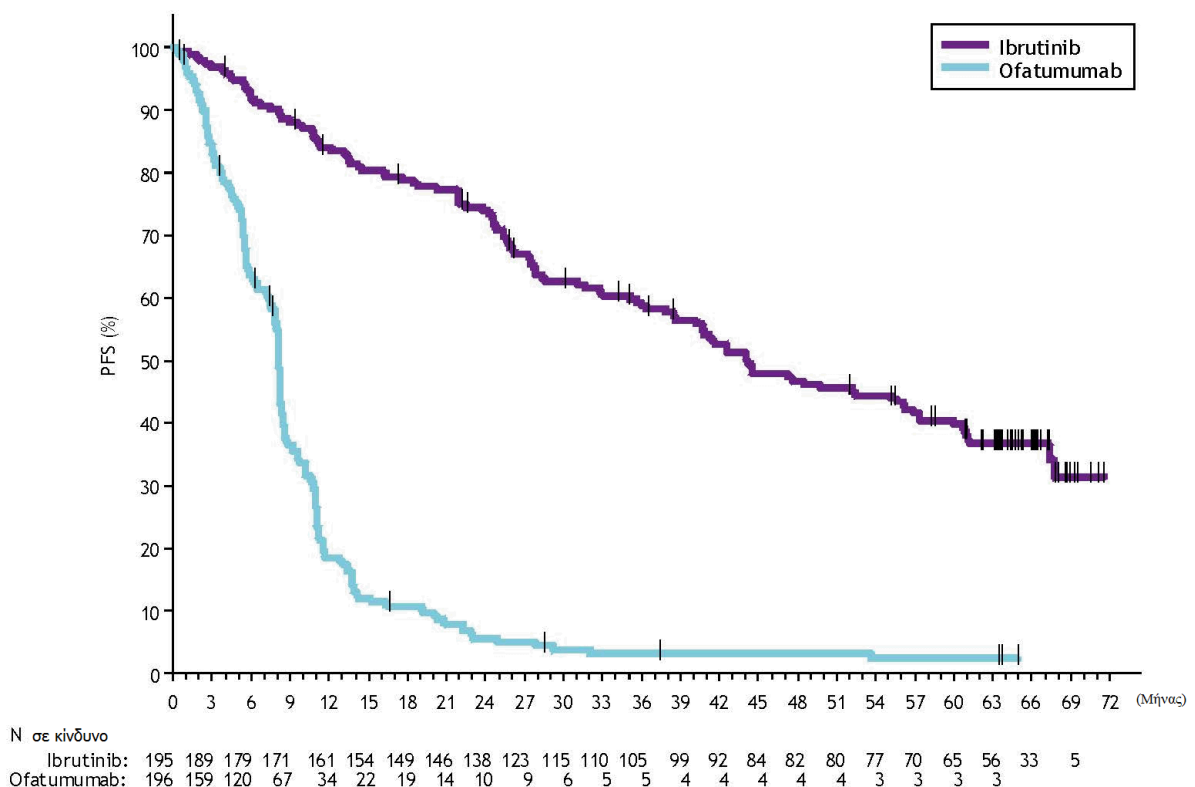


Τελική Ανάλυση της παρακολούθησης 65 μηνών

Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 65 μηνών στη Μελέτη PCYC-1112-CA, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 85% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η διάμεση, αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL ήταν 44,1 μήνες [95% CI (38,47, 56,18)] στο σκέλος του IMBRUVICA και 8,1 μήνες [95% CI (7,79, 8,25)] στο σκέλος της οφατουμουμάμπης, αντίστοιχα, HR=0,15 [95% CI (0,11, 0,20)]. Η επικαιροποιημένη καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 13. Το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR ήταν 87,7% στο σκέλος του IMBRUVICA έναντι 22,4% στο σκέλος της οφατουμουμάμπης. Κατά την τελική ανάλυση, 133 (67,9%) από τους 196 συμμετέχοντες που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στο σκέλος θεραπείας με οφατουμουμάμπη μετέβησαν σε θεραπεία με ibrutinib. Η διάμεση αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS2 (χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το PFS σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL ήταν 65,4 μήνες [95% CI (51,61, μη εκτιμώμενος)] στο σκέλος του IMBRUVICA και 38,5 μήνες [95% CI (19,98, 47,24)] στο σκέλος της οφατουμουμάμπης, αντίστοιχα, HR=0,54 [95% CI (0,41, 0,71)]. Η διάμεση OS ήταν 67,7 μήνες [95% CI (61,0, μη εκτιμώμενος)] στο σκέλος του IMBRUVICA.

Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib στη μελέτη PCYC-1112-CA ήταν σταθερή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη του 11q και/ή μη μεταλλαγμένη IGHV.

Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1112-CA στην Τελική Ανάλυση με Παρακολούθηση Διάρκειας 65 Μηνών



Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ, αξιολογήθηκαν επιπλέον σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή φάσης 3 μελέτης του IMBRUVICA σε συνδυασμό με BR έναντι εικονικού + BR (Μελέτη CLL3001). Οι ασθενείς (n=578) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με BR έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν BR για μέγιστο χρονικό διάστημα 6 κύκλων 28-ημερών. Η μπενδαμουστίνη

δόθηκε σε δόση 70 mg/m² ενδοφλεβίως σε 30 λεπτά στον Κύκλο 1, τις Ημέρες 2 και 3, και στους Κύκλους 2-6, τις Ημέρες 1 και 2 για συνολικά έως 6 κύκλους. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m² κατά τον πρώτο κύκλο, Ημέρα 1 και 500 mg/m² στους Κύκλους από 2 έως 6, Ημέρα 1. Ενενήντα ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο + BR διασταυρώθηκαν για να λάβουν το IMBRUVICA ακολούθως της επιβεβαίωσης εξέλιξης από την επιτροπή IRC. Η Διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος, 31 έως 86 έτη), 66% ήταν άρρενες, και 91% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6 έτη και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 56% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, 26% είχαν έλλειψη 11q.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη CLL3001)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + BR N=289	Εικονικό φάρμακο + BR N=289
PFS^a		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν έχει επιτευχθεί	13,3 (11,3, 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150, 0,276]	
ORR ^β %	82,7	67,8
OS ^γ	HR = 0,628 [95% CI: 0,385, 1,024]	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση,

PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

^a Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC.

^β Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC, ORR (πλήρης ανταπόκριση, πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση).

^γ Η Διάμεση Συνολική επιβίωση δεν επιτυγχάνεται και για τα δύο σκέλη.

WM

Μονοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε WM (IgM- εκκριτικό λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα) αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή 63 ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη (εύρος: 44 έως 86 έτη), το 76% ήταν άρρενες και το 95% Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 74 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή IgM του ορού ήταν 3,5 g/dl, και 60% των ασθενών ήταν αναιμικοί (αιμοσφαιρίνη ≤ 11 g/dl ή 6,8 mmol/l).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 420 mg μία φορά την ημέρα μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που υιοθετήθηκαν από την Τρίτη Διεθνή Ημερίδα WM. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 19: ORR και DOR σε ασθενείς με WM

	Σύνολο (N=63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Διάμεση DOR μήνες (εύρος)	NR (0,03+, 18,8+)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης, NR=δεν επετεύχθη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση, ORR=MR+PR+VGPR

Διάμεση περίοδος παρακολούθησης της μελέτης=14,8 μήνες

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,7-13,4 μήνες). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης από μία IRC και επέδειξαν ORR της τάξεως του 83% με ποσοστό VGPR 11% και ποσοστό PR 51%.

Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA στη WM αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε ασθενείς με WM, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (PCYC-1127-CA). Οι ασθενείς (n=150) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν IMBRUVICA 420 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε εβδομαδιαία βάση στη δόση των 375 mg/m² για 4 συνεχόμενες εβδομάδες (εβδομάδες 1-4) και στη συνέχεια ακολούθησε ένας δεύτερος κύκλος εβδομαδιαίας χορήγησης ριτουξιμάμπης για 4 συνεχόμενες εβδομάδες (εβδομάδες 17-20).

Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος, 36 έως 89 έτη), το 66% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 93% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 κατά ECOG και το 7% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 2 κατά ECOG. Το 45% των ασθενών δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και το 55% των ασθενών είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 52,6 μήνες (πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς=6,5 μήνες και ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν=94,3 μήνες). Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 6 θεραπείες). Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση τιμή της IgM στον ορό ήταν 3,2 g/dL (εύρος, 0,6 έως 8,3 g/dL), το 63% των ασθενών είχαν αναιμία (αιμοσφαιρίνη ≤11 g/dL ή 6,8 mmol/L) και μεταλλάξεις MYD88 L265P ήταν παρούσες στο 77% των ασθενών, απύσες στο 13% των ασθενών ενώ το 9% των ασθενών δεν ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την κατάσταση της μετάλλαξης.

Κατά την αρχική ανάλυση, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 26,5 μήνες, η αξιολογούμενη από την IRC αναλογία κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 0,20 [95% CI (0,11, 0,38)]. Οι αναλογίες κινδύνου της PFS για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και τους ασθενείς με ή χωρίς μεταλλάξεις MYD88 L265P ήταν σε συμφωνία με την αναλογία κινδύνου της PFS για τον ITT πληθυσμό.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+ριτουξιμάμπη και στο 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο+ριτουξιμάμπη.

Αναζωπύρωση του όγκου με τη μορφή αύξησης της IgM εμφανίστηκε στο 8,0% των συμμετεχόντων στο σκέλος IMBRUVICA+ριτουξιμάμπη και στο 46,7% των συμμετεχόντων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου+ριτουξιμάμπη.

Τελική Ανάλυση της παρακολούθησης των 63 μηνών

Με συνολική διάρκεια παρακολούθησης 63 μηνών, τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας, αξιολογούμενα από μία IRC κατά την τελική ανάλυση για την PCYC-1127-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 20 και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 14. Οι αναλογίες κινδύνου της PFS για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (0,31 [95% CI (0,14, 0,69)]) και τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (0,22 [95% CI (0,11, 0,43)]) ήταν σε συμφωνία με την αναλογία κινδύνου της PFS για τον ITT πληθυσμό.

Πίνακας 20: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1127-CA (Τελική ανάλυση*)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + R N=75	Εικονικό φάρμακο + R N=75
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου ^{α,β}		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	22 (29)	50 (67)
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	20,3 (13,0, 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15, 0,42)	
Τιμή-P	<0,0001	
Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,1 (11,1, 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05, 0,21)	
Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης ^γ (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Διάμεση διάρκεια συνολικής ανταπόκρισης, μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Ποσοστό Ανταπόκρισης (CR, VGPR, PR) ^{γ,δ} (%)		
	57 (76,0)	23 (30,7)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (1,9+, 58,9+)	Δεν επετεύχθη (4,6, 49,7+)
Ποσοστό Διατήρησης της Βελτίωσης της Αιμοσφαιρίνης ^{γ,ε} (%)		
	77,3	42,7

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, HR=αναλογία κινδύνου, MR=ελάχιστη ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, R=Rituximab, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση

* Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης στη μελέτη = 49,7 μήνες.

^α Αξιολόγηση μέσω IRC.

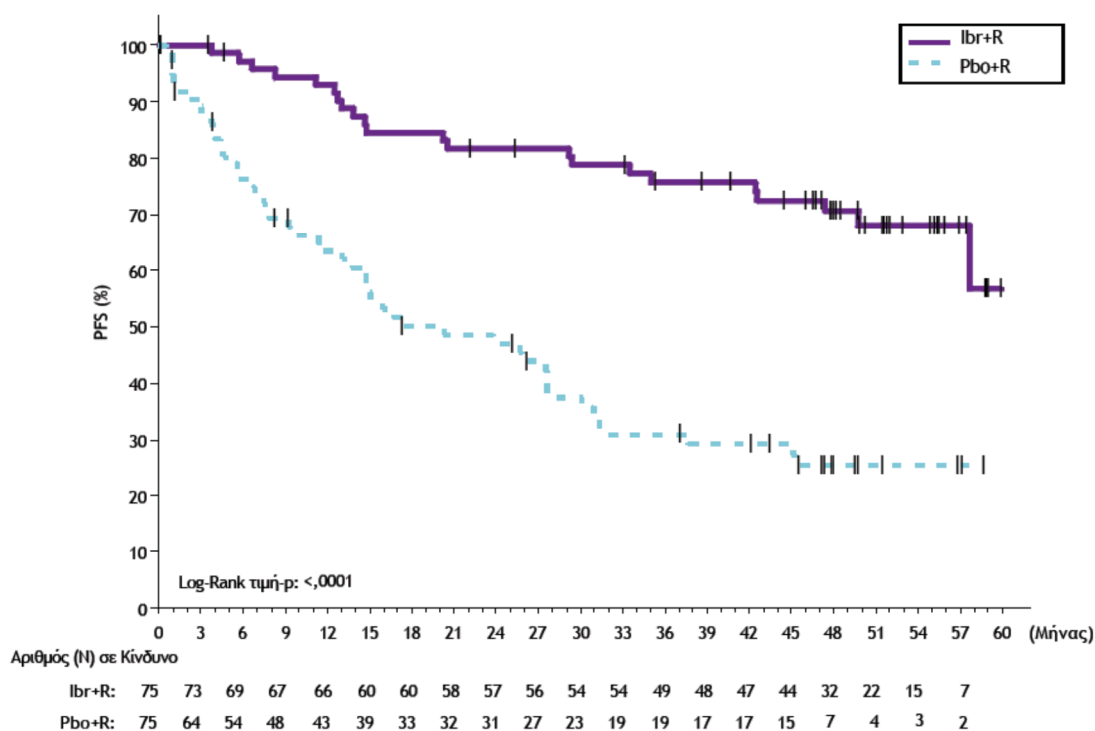
^β Οι εκτιμήσεις της PFS στα 4 χρόνια ήταν 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] στο σκέλος IMBRUVICA + R έναντι 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] στο σκέλος εικονικό φάρμακο + R.

^γ Η σχετιζόμενη με το ποσοστό ανταπόκρισης τιμή p ήταν <0,0001.

^δ Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 76% έναντι 41% για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 76% έναντι 22% για τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν για το σκέλος IMBRUVICA + R έναντι του σκέλους εικονικό φάρμακο + R, αντίστοιχα.

^ε Ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 g/dL σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ανεξάρτητα από την αρχική τιμή ή αύξηση σε τιμή >11 g/dL με βελτίωση $\geq 0,5$ g/dL εάν η αρχική τιμή ήταν ≤ 11 g/dL.

Εικόνα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1127-CA (Τελική Ανάλυση)



Στη Μελέτη PCYC-1127-CA υπήρχε ένα ξεχωριστό σκέλος μονοθεραπείας με 31 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για WM στους οποίους έχει αποτύχει προηγούμενη θεραπεία που περιέχει ριτουξιμάμπη, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με IMBRUVICA. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος, 47 έως 90 έτη). Κατά την έναρξη της μελέτης το 81% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 κατά ECOG και το 19% είχαν λειτουργική κατάσταση 2 κατά ECOG. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 4 (εύρος, 1 έως 7 θεραπείες). Με συνολική διάρκεια παρακολούθησης 61 μηνών, το ποσοστό ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε στο σκέλος της μονοθεραπείας στη Μελέτη PCYC-1127-CA σύμφωνα με την αξιολόγηση της IRC ήταν 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 33 μήνες (εύρος 2,4 έως 60,2+ μήνες). Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης σύμφωνα με την IRC που παρατηρήθηκε στο σκέλος της μονοθεραπείας ήταν 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Η διάμεση διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης ήταν 39 μήνες (εύρος 2,07 έως 60,2+ μήνες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του IMBRUVICA σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 με δύο μέρη (LYM3003) του IMBRUVICA σε συνδυασμό είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ετοποσίδης και δεξαμεθαζόνης (RICE) είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, βινκριστίνης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ιδαρουβικίνης και δεξαμεθαζόνης (RVIC1), ως υποκείμενη θεραπεία.

Το μέρος 1 της μελέτης (21 ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών) αξιολόγησε τη δόση που επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στο μέρος 2 (51 ασθενείς ηλικίας 3 έως 19 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Στο μέρος 2, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA σε ημερήσια δόση 440 mg/m² (ηλικία κάτω των 12 ετών) ή 329 mg/m² (ηλικία 12 ετών και άνω) μαζί με την υποκείμενη θεραπεία είτε την υποκείμενη θεραπεία μόνη της, μέχρι την ολοκλήρωση 3 κύκλων θεραπείας, τη μεταμόσχευση, την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο, αυτό της ανωτερότητας ως προς την επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων

(EFS) δεν εκπληρώθηκε, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει πρόσθετο όφελος από την προσθήκη του ibrutinib στο RICE ή το RVIC1 (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το ibrutinib απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση με διάμεσο T_{max} 1 έως 2 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε κατάσταση νηστείας ($n=8$) ήταν 2,9% (90% CI=2,1 – 3,9) και διπλασιάστηκε όταν συνδυάστηκε με γεύμα. Η φαρμακοκινητική του ibrutinib δεν διαφέρει σημαντικά στους ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες B-κυττάρων. Η έκθεση σε ibrutinib αυξάνει με δόσεις έως 840 mg. Η σταθερή κατάσταση της AUC, η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς στα 560 mg είναι (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση) 953 ± 705 ng h/ml. Η χορήγηση του ibrutinib σε κατάσταση νηστείας οδήγησε σε περίπου 60% έκθεση (AUC_{last}) συγκριτικά με είτε 30 λεπτά πριν από, 30 λεπτά μετά από (κατάσταση μη νηστείας) ή 2 ώρες μετά από πλούσιο σε λιπαρά πρωινό.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, συγκριτικά με χορήγηση μόνο ibrutinib, οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (90% CI) ήταν 83% (68-102%), 92% (78-110%), και 38% (26-53%) για τις AUC_{0-24} , AUC_{last} , και C_{max} , αντίστοιχα.

Κατανομή

Η αναστρέψιμη δέσμευση του ibrutinib στην πρωτεΐνη του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν 97,3% χωρίς να εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος των 50 έως 1.000 ng/ml. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ($V_{d,ss}/F$) ήταν περίπου 10.000 l.

Βιομετασχηματισμός

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 για να παράξει διϋδροδιολικό μεταβολίτη με ανασταλτική δραστηριότητα έναντι του BTK περίπου 15 φορές κάτω από αυτή του ibrutinib. Η εμπλοκή του CYP2D6 στον μεταβολισμό του ibrutinib φαίνεται να είναι ελάχιστη.

Επομένως, δεν απαιτούνται προφυλάξεις στους ασθενείς με διαφορετικούς γονότυπους CYP2D6.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1.000 l/ώρα. Η ημίσεια ζωή του ibrutinib είναι 4 έως 13 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου [^{14}C]-ibrutinib σε υγιή άτομα, περίπου το 90% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε εντός 168 ωρών, με την πλειονότητα (80%) να απεκκρίνεται στα κόπρανα και < 10% να απεκκρίνεται στα ούρα. Το αμετάβλητο ibrutinib αντιστοιχούσε στο 1% περίπου του ραδιοσημασμένου απεκκριθέντος προϊόντος στα κόπρανα και καθόλου στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υπέδειξε ότι η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι γενικά η έκθεση στο ibrutinib σε παιδιά με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα, ηλικίας 12 ετών και άνω, τα οποία έλαβαν ημερήσια δόση 329 mg/m², και ηλικίας 3 ετών έως κάτω από 12 ετών, τα οποία έλαβαν ημερήσια δόση 440 mg/m², ήταν γενικά εντός του εύρους των τιμών έκθεσης που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια δόση 560 mg.

Φύλο

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το φύλο δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

Φυλή

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασης της φυλής στη φαρμακοκινητική του ibrutinib.

Σωματικό βάρος

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το σωματικό βάρος (εύρος: 41-146 kg, μέσος όρος [SD]: 83 [19 kg]) είχε αμελητέα επίδραση στην κάθαρση του ibrutinib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το ibrutinib είχε ελάχιστη νεφρική κάθαρση. Η απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα είναι < 10% της δόσης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα ειδικές μελέτες σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Μια δοκιμή για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε σε άτομα χωρίς καρκίνο όπου χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 140 mg φαρμακευτικού προϊόντος σε συνθήκες νηστείας. Η επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, αλλά κατά μέσο όρο μια αύξηση 2,7, 8,2 και 9,8 φορές στην έκθεση με ibrutinib (AUC_{last}) παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια (n=6: Child-Pugh class A), μέτρια (n=10: Child-Pugh class B) και σοβαρή (n=8: Child-Pugh class C) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα. Το ελεύθερο κλάσμα του ibrutinib αυξήθηκε, επίσης, με τον βαθμό της δυσλειτουργίας, με 3,0, 3,8 και 4,8% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 3,3% στο πλάσμα από τα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου αυτής της μελέτης. Η αντίστοιχη αύξηση στην έκθεση του μη δεσμευμένου ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) εκτιμάται ότι θα είναι 4,1-, 9,8- και 13-φορές στα άτομα με μέτρια, ήπια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι το ibrutinib δεν είναι υπόστρωμα των P-grp, ούτε άλλων μεγάλων μεταφορέων, εκτός του OCT2. Ο μεταβολίτης της διυδροδιόλης και άλλοι μεταβολίτες είναι υποστρώματα της P-grp. Το ibrutinib είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-grp και της BCRP (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους. Το ibrutinib βρέθηκε ότι επάγει γαστρεντερικές διαταραχές (μαλακά κόπρανα/διάρροια και/ή φλεγμονή) και εξάλειψη λεμφοκυττάρων στους αρουραίους και σκύλους με Επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) 30 mg/kg/ημέρα σε αμφοτέρω τα είδη. Βάσει της μέσης έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 560 mg/ημέρα, οι λόγοι της AUC ήταν 2,6 και 21 στο NOAEL στους άρρενες και θήλεις αρουραίους, και 0,4 και 1,8 στο NOAEL στους άρρενες και θήλεις σκύλους, αντίστοιχα. Τα όρια του Χαμηλότερου Επιπέδου Παρατήρησης Επιπτώσεων (LOEL) (60 mg/kg/ημέρα) στον σκύλο ήταν 3,6 φορές (στους άρρενες) και 2,3 φορές (στους θήλεις). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μέτρια παγκρεατική ατροφία λοβών (η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη) σε δόσεις ≥ 100 mg/kg στους άρρενες αρουραίους (όριο έκθεσης AUC 2,6 φορές) και δεν παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 21,3-φορές). Ήπια μείωση στο δοκιδώδες και το φλοιώδες οστό παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν ≥ 100 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 20,3-φορές). Όλα τα γαστρεντερικά, λεμφικά και οστικά ευρήματα ανέκαμψαν μετά από περιόδους ανάκαμψης 6-13 εβδομάδων. Τα παγκρεατικά ευρήματα ανέκαμψαν εν μέρει κατά τη διάρκεια συγκρίσιμων περιόδων αναστροφής.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες νεανικής τοξικότητας.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Το ibrutinib δεν ήταν καρκινογόνο σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών στο διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από στόματος δόσεις έως 2.000 mg/kg/ημέρα με ένα περιθώριο έκθεσης περίπου 23 (άρρενες) έως 37 (θήλειες) φορές την AUC του ibrutinib στον άνθρωπο σε δόση 560 mg ημερησίως. Το ibrutinib δεν διαθέτει γονοτοξικές ιδιότητες όταν ελέγχθηκε σε βακτήρια, κύτταρα θηλαστικών ή σε επίμυες.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib στη δόση των 80 mg/kg/ημέρα σχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση και αυξημένες σπλαχνικές δυσπλασίες (καρδιάς και μειζόνων αγγείων) και σκελετικές ποικιλομορφίες με όριο έκθεσης 14 φορές την AUC που εντοπίστηκε στους ασθενείς στην ημερήσια δόση των 560 mg. Στη δόση των ≥ 40 mg/kg/ημέρα, το ibrutinib σχετίστηκε με μειωμένα βάρη εμβρύων (λόγος AUC $\geq 5,6$ συγκριτικά με την ημερήσια δόση των 560 mg στους ασθενείς). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,3 φορές την AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib σε δόση 15 mg/kg/ημέρα ή μεγαλύτερη συσχετίστηκε με σκελετικές δυσπλασίες (συνένωση στερνιδίων) και το ibrutinib στη δόση των 45 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση. Το ibrutinib προκάλεσε δυσπλασίες στα κουνέλια στη δόση των 15 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,0 φορές η έκθεση (AUC) σε ασθενείς με ΛΚΜ στους οποίους χορηγείται ibrutinib στη δόση των 560 mg την ημέρα και 2,8 φορές η έκθεση σε ασθενείς με ΧΛΛ ή WM που λαμβάνουν ibrutinib στη δόση των 420 mg την ημέρα). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,7 φορές η AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (HED 16 mg/kg/ημέρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)

Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη με είτε 90 είτε 120 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Οκτωβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 140 mg περιέχει 28 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 280 mg περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 420 mg περιέχει 84 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 560 mg περιέχει 112 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα στρογγυλά δισκία (9 mm) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «140» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ επιμήκη δισκία (15 mm σε μήκος και 7 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «280» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα επιμήκη δισκία (17,5 mm σε μήκος και 7,4 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «420» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα έως πορτοκαλί επιμήκη δισκία (19 mm σε μήκος και 8,1 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «560» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη (IMBRUVICA + R-CHOP) εναλλάξ με R-DHAP (ή R-DHAOx) χωρίς IMBRUVICA, ακολουθούμενο από IMBRUVICA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ) οι οποίοι είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ή obinutuzumab ή venetoclax ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλέπε παράγραφο 5.1.).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειο-ανοσοθεραπεία. Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με WM.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

ΛΚΜ

Θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με ΛΚΜ

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του μη προθεραπευμένου ΛΚΜ είναι ibrutinib 560 mg μία φορά την ημέρα (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του IMBRUVICA για μη προθεραπευμένο ΛΚΜ

Θεραπεία	Αριθμός κύκλου	Θεραπεία	IMBRUVICA
Μέρος Ι*	1, 3, 5	IMBRUVICA σε συνδυασμό με R-CHOP [§]	Τις ημέρες 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Χωρίς IMBRUVICA
Μέρος ΙΙ [±]		IMBRUVICA	Καθημερινά για 24 Μήνες

R-CHOP= ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη, R-DHAP= ριτουξιμάμπη, δεξαμεθαζόνη, κυταραβίνη, σισπλατίνη

* 6 κύκλοι, κάθε κύκλος είναι 21 ημέρες

[§]Βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για πληροφορίες δοσολογίας για κάθε φαρμακευτικό προϊόν.

[#]Ανταλλάξιμο με R-DHAOx (ριτουξιμάμπη, δεξαμεθαζόνη, κυταραβίνη, οξαλιπλατίνη)[§]

[±]Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μετά την ανάκαμψη του αριθμού των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να προστεθεί σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του προεπεξεργασμένου ΛΚΜ είναι ibrutinib 560 mg μία φορά την ημέρα ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία με IMBRUVICA ως μονοθεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

ΧΛΛ και WM

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ΧΛΛ και της WM, είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, είναι 420 mg μία φορά την ημέρα (για τις λεπτομέρειες των σχημάτων συνδυασμού, βλέπε παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με anti-CD20 θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Σε συνδυασμό με venetoclax για τη θεραπεία της ΧΛΛ, το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία για 3 κύκλους (1 κύκλος είναι 28 ημέρες), ακολουθούμενους από 12 κύκλους IMBRUVICA συν venetoclax. Βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του venetoclax για τις πλήρεις πληροφορίες δοσολόγησης του venetoclax.

Κατά τη χορήγηση του IMBRUVICA σε συνδυασμό με anti-CD20 θεραπεία, το IMBRUVICA συνιστάται να χορηγείται πριν από την anti-CD20 θεραπεία όταν η χορήγηση πραγματοποιείται την ίδια ημέρα.

Προσαρμογές της δόσης

Οι μέτριοι και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 280 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg μία φορά την ημέρα ή να διακόπτεται για έως και 7 ημέρες όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Η θεραπεία με IMBRUVICA θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση οποιασδήποτε νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας 2^{ου} βαθμού, καρδιακών αρρυθμιών 3^{ου} βαθμού, μη αιματολογικής τοξικότητας $\geq$ 3^{ου} βαθμού, ουδετεροπενίας 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού με λοίμωξη ή πυρετό, ή αιματολογικών τοξικοτήτων 4^{ου} βαθμού. Μόλις τα συμπτώματα της τοξικότητας έχουν αποδράμει σε 1^{ου} βαθμού ή στις αρχικές τιμές (ανάκαμψη), ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με IMBRUVICA στη συνιστώμενη δόση σύμφωνα με τους παρακάτω πίνακες.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για μη καρδιακά συμβάματα περιγράφονται στη συνέχεια:

Συμβάματα [†]	Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΛΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
Μη αιματολογικές τοξικότητες 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού	Πρώτη*	Ξαναρχίστε στα 560 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως
	Δεύτερη	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
	Τρίτη	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
	Τέταρτη	διακόψτε το IMBRUVICA	διακόψτε το IMBRUVICA

[†] Βαθμολόγηση με βάση τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου-Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NCI-CTCAE) ή τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL) για τις αιματολογικές τοξικότητες σε ΧΛΛ/ΛΜΛ.

* Όταν ξεκινάτε εκ νέου τη θεραπεία, επανεκκινήστε στην ίδια ή χαμηλότερη δόση με βάση την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου. Αν η τοξικότητα επανεμφανιστεί, μειώστε την ημερήσια δόση κατά 140 mg.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιακών αρρυθμιών περιγράφονται στη συνέχεια:

Συμβάματα	Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΔΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
Καρδιακή ανεπάρκεια 2 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
	Δεύτερη	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
	Τρίτη	διακόψτε το IMBRUVICA	
Καρδιακές αρρυθμίες 3 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως [†]	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως [†]
	Δεύτερη	διακόψτε το IMBRUVICA	
Καρδιακή ανεπάρκεια 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού Καρδιακές αρρυθμίες 4 ^{ου} βαθμού	Πρώτη	διακόψτε το IMBRUVICA	

[†] Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους-κινδύνου πριν ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία.

Παράλειψη δόσης

Εάν η δόση δεν ληφθεί στον προγραμματισμένο χρόνο, μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό κατά την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα κατά την επόμενη ημέρα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δισκία για να αναπληρώσει τη δόση που παρέλειψε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική τροποποίηση της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 ml/λεπτό). Θα πρέπει να διατηρείται η ενυδάτωση και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά. Χορηγήστε IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) μόνο εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το ibrutinib μεταβολίζεται στο ήπαρ. Σε μία μελέτη για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, τα δεδομένα έδειξαν αύξηση στην έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 280 mg ημερησίως. Για ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 140 mg ημερησίως. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας στο IMBRUVICA και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες. Δεν συνιστάται η χορήγηση του IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Σοβαρή καρδιακή νόσος

Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το IMBRUVICA δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών, καθώς η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται από στόματος μία φορά την ημέρα με ένα ποτήρι νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να θρυμματίζονται ή να μασώνται. Το IMBRUVICA δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενα με αιμορραγία συμβάματα

Έχουν υπάρξει αναφορές συμβαμάτων αιμορραγίας σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει θεραπεία με IMBRUVICA, τόσο με όσο και χωρίς θρομβοπενία. Σε αυτές περιλαμβάνονται ήσσονα συμβάματα αιμορραγίας, όπως μώλωπας, επίσταξη και πετέχειες, και μείζονα συμβάματα αιμορραγίας, μερικά θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικής αιμορραγίας, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αιματουρίας.

Η βαρφαρίνη ή οι άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το IMBRUVICA.

Η χρήση είτε αντιπηκτικών είτε φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων (αντ αιμοπεταλιακοί παράγοντες) ταυτόχρονα με το IMBRUVICA αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Υψηλότερος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία παρατηρήθηκε με τα αντιπηκτικά παρά με τους αντ αιμοπεταλιακούς παράγοντες. Λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής ή της αντ αιμοπεταλιακής θεραπείας όταν συγχρησιμοποιούνται με το IMBRUVICA. Παρακολουθήστε για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας.

Συμπληρώματα διατροφής όπως ιχθυέλαιο και σκευάσματα βιταμίνης E θα πρέπει να αποφεύγονται.

Το IMBRUVICA θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Ο μηχανισμός των σχετιζόμενων με αιμορραγία συμβαμάτων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική προδιάθεση δεν έχουν μελετηθεί.

Λευκόσταση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκόστασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ο υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία (> 400.000/mcl) ενδέχεται να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Χορηγήστε υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και/ή της κυτταρομειωτικής αγωγής, ως ενδείκνυται.

Ρήξη σπληνός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ρήξης σπληνός μετά τη διακοπή της θεραπείας με IMBRUVICA. Η κατάσταση της νόσου και το μέγεθος του σπληνός θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ.,

κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα) όταν η θεραπεία με IMBRUVICA διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν άλγος στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο του ώμου θα πρέπει να αξιολογούνται και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης ρήξης του σπληνός.

Λοιμώξεις

Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με νοσηλεία και θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς με θανατηφόρες λοιμώξεις είχαν, επίσης, ουδετεροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πυρετό, μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, ουδετεροπενία και λοιμώξεις και θα πρέπει να τους χορηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ως ενδείκνυται. Εξετάστε το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές, σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Ασπεργίλλωσης, Κρυπτοκοκκίωσης και λοιμώξεων από *Pneumocystis jiroveci*, μετά τη χρήση του ibrutinib. Αναφερθέντα περιστατικά διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρες εκβάσεις.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του ibrutinib στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχρησιμοποιούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών αξιολογήσεων.

Ηπατικά συμβλήματα

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά ηπατοτοξικότητας, επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, και περιστατικά ηπατίτιδας Ε, τα οποία μπορεί να είναι χρόνια, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA. Ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων με θανατηφόρο κατάληξη, έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA. Η ηπατική λειτουργία και η κατάσταση σχετικά με ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξης της θεραπείας με IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για αλλαγές στις παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος ιικού φορτίου και ορολογικός έλεγχος για λοιμώδη ηπατίτιδα σύμφωνα με τις τοπικές ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες. Για ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ηπατικά συμβλήματα, εξετάστε το ενδεχόμενο να αναζητήσετε τη συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα για τη διαχείριση του ασθενή.

Κυτταροπενίες

Οφειλόμενες στη θεραπεία κυτταροπενίες 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Παρακολουθείτε το πλήρες αιμοδιάγραμμα σε μηνιαία βάση.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMBRUVICA, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για πιθανή ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων ενδεικτικών για ILD. Αν αναπτυχθούν συμπτώματα, διακόψτε το IMBRUVICA και αντιμετωπίστε κατάλληλα τη διάμεση πνευμονοπάθεια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με IMBRUVICA και ακολουθείστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης.

Καρδιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια

Έχουν σημειωθεί θανατηφόρες και σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ή με καρδιακές συννοσηρότητες μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων των αιφνιδίων θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων. Κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, κοιλιακή ταχυαρρυθμία και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί, ειδικά σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις ή καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, και του προηγούμενου ιστορικού καρδιακής αρρυθμίας.

Θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη κλινική αξιολόγηση του καρδιακού ιστορικού και της καρδιακής λειτουργίας πριν από την έναρξη του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για σημεία κλινικής επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας και να αντιμετωπίζονται κλινικά. Εξετάστε το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης (π.χ. ΗΚΓ, ηχοκαρδιογράφημα), όπως ενδείκνυται για τους ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν καρδιαγγειακές ανησυχίες.

Για τους ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακά συμβάματα, αξιολογήστε προσεκτικά τη σχέση οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη της θεραπείας με το IMBRUVICA. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και / ή συμπτώματα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, το IMBRUVICA θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται και να διενεργείται μία λεπτομερής αξιολόγηση κλινικού οφέλους/κινδύνου πριν την πιθανή επανέναρξη της θεραπείας.

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, η οποία χρήζει αντιπηκτικής θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστούν οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στο IMBRUVICA. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή υπό θεραπεία με IMBRUVICA, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτενής εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και όπου οι εναλλακτικές στο IMBRUVICA δεν είναι κατάλληλες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυστηρά ελεγχόμενης θεραπείας με αντιπηκτικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η καρδιακή ανεπάρκεια απέδραμε ή βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του IMBRUVICA ή τη μείωση της δόσης.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενίοτε θανατηφόρων, με ή χωρίς συνοδό κολπική μαρμαρυγή και/ή υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Μεταξύ των περιστατικών με αναφερθείσα καθυστέρηση, η περίοδος από την έναρξη της θεραπείας με IMBRUVICA έως την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος είχε στις περισσότερες περιπτώσεις διάρκεια αρκετών μηνών (μεγαλύτερη του 1 μήνα στο 78% των περιπτώσεων και μεγαλύτερη των 6 μηνών στο 44% των περιπτώσεων), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4 Καρδιακή αρρυθμία και Υπέρταση και παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί με θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου είναι εκείνοι με υψηλό φορτίο όγκου πριν τη θεραπεία. Παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς και λάβετε τις κατάλληλες προφυλάξεις.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα σύγκρισης σε

συγκεντρωτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Υπέρταση

Έχει παρουσιαστεί υπέρταση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρακολουθήστε τακτικά την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και ξεκινήστε ή προσαρμόστε την αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, ως ενδείκνυται.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις HLH (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Η HLH είναι ένα απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο παθολογικής ανοσολογικής ενεργοποίησης που χαρακτηρίζεται από κλινικά σημεία και συμπτώματα ακραίας συστηματικής φλεγμονής. Η HLH χαρακτηρίζεται από πυρετό, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού και κυτταροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα της HLH. Οι ασθενείς που εμφανίζουν πρώιμες εκδηλώσεις παθολογικής ανοσολογικής ενεργοποίησης θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διάγνωσης HLH.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου

Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχορήγηση επαγωγών του CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο IMBRUVICA και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχορήγηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει σαφώς τους δυνητικούς κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από το IMBRUVICA, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία έλλειψης αποτελεσματικότητας στο IMBRUVICA.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4).

Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά ή μετρίως το CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ibrutinib και οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγονται.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης, ενός πολύ ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, αύξησε την έκθεση (C_{max} και AUC) του ibrutinib κατά 29 και 24 φορές, αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας, έδειξαν ότι ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει την AUC του ibrutinib κατά

14 φορές. Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχωρήγηση του ισχυρού CYP3A4 αναστολέα βορικοναζόλη αύξησε την C_{max} κατά 6,7 φορές και την AUC κατά 5,7 φορές. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ινδιναβίρη, νεφοναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφασζόνη, κομπισιστάτη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 140 mg για το διάστημα χρήσης του αναστολέα ή διακόψτε προσωρινά το IMBRUVICA (για 7 ημέρες ή λιγότερο). Παρακολουθήστε τον ασθενή στενά για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχωρήγηση του CYP3A4 αναστολέα ερυθρομυκίνη αύξησε την C_{max} κατά 3,4 φορές και την AUC κατά 3,0 φορές. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, σιπροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, διλτιαζέμη, φουαμπρεναβίρη, ιματινίμη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη), μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 280 mg για το διάστημα χρήσης του αναστολέα. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A4

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A4 αζιθρομυκίνη και φλουβοξαμίνη ενδέχεται να αυξήσουν την AUC του ibrutinib κατά < 2 φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε συνδυασμό με ήπιους αναστολείς. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

Η συγχωρήγηση χυμού γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει αναστολείς του CYP3A4, σε οκτώ υγιή άτομα, αύξησε την έκθεση (C_{max} και AUC) του ibrutinib κατά περίπου 4 και 2 φορές, αντίστοιχα. Τα γκρέιπφρουτ και τα πορτοκάλια Σεβίλλης θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς περιέχουν μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η χορήγηση του IMBRUVICA με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, μείωσε την έκθεση (C_{max} και AUC) του ibrutinib κατά 92 και 90%, αντίστοιχα. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων επαγωγών του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη). Τα σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς η αποτελεσματικότητα ενδέχεται να είναι μειωμένη. Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη δράση επαγωγής του CYP3A4. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός ή μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ήπιοι επαγωγείς δύνανται να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το IMBRUVICA, ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Μία χαμηλότερη C_{max} παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η χαμηλότερη C_{max} θα έχει κλινική σημασία, και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου (π.χ., αναστολείς αντλίας πρωτονίων) έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς περιορισμούς στις πιλοτικές κλινικές μελέτες.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το ibrutinib
Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της P-gr και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) *in vitro*. Καθώς δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για αυτή την αλληλεπίδραση, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το ibrutinib θα μπορούσε να αναστείλει την εντερική P-gr και την BCRP μετά από μία θεραπευτική δόση. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο για μια αλληλεπίδραση στη γαστρεντερική οδό, τα από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος, υποστρώματα της P-gp ή της BCRP, όπως είναι η διγοξίνη ή η μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA. Το ibrutinib μπορεί επίσης να αναστείλει την BCRP στο ήπαρ και να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που υπόκεινται σε BCRP-μεσολάβηση ηπατικής εκροής, όπως η ροσουβαστατίνη.

Σε μελέτες του ibrutinib (420 mg) σε συνδυασμό με venetoclax (400 mg) σε ασθενείς με ΧΛΛ, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στο venetoclax (περίπου 1,8 φορές βάσει της AUC) συγκριτικά με τα δεδομένα μονοθεραπείας για το venetoclax.

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς με κακοήθειες από Β-κύτταρα, μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib δεν είχε επίδραση με κλινική σημασία στην έκθεση στο υπόστρωμα του CYP3A4 μιδαζολάμη. Στην ίδια μελέτη, 2 εβδομάδες θεραπείας με ibrutinib 560 mg ημερησίως δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στην φαρμακοκινητική των από στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη), του υποστρώματος του CYP3A4 μιδαζολάμη ή του υποστρώματος του CYP2B6 βουπροπιόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, το IMBRUVICA ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για έως και 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του IMBRUVICA σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ibrutinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (Ανθρώπινη Ισοδύναμη Δόση [HED] 16 mg/kg/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του ibrutinib στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IMBRUVICA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κόπωση, ζάλη και εξασθένιση έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγήει ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν η διάρροια, η ουδετεροπενία, το μυοσκελετικό άλγος, η αιμορραγία (π.χ. μώλωπες), το εξάνθημα, η ναυτία, η θρομβοπενία, η αρθραλγία και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3^{ου}/4^{ου} βαθμού ($\geq 5\%$) ήταν η ουδετεροπενία, η λεμφοκυττάρωση, η θρομβοπενία, η υπέρταση και η πνευμονία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με ibrutinib για κακοήθειες B-κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομάδες συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Περίληψη για τις κακοήθειες B-κυττάρων

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.981 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε τέσσερις κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Τα δεδομένα της μελέτης TRIANGLE δεν περιλαμβάνονται στα συγκεντρωτικά δεδομένα και παρουσιάζονται ξεχωριστά στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg μία φορά την ημέρα και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ ή WM στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον καλά ανεκτό, εξαιρουμένων των μελετών του IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σταθερής διάρκειας (Μελέτες CLL3011 και PCYC-1142-CA). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA μεταξύ των συγκεντρωτικών δεδομένων ήταν 14,7 μήνες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΧΛΛ/ΛΜΛ ήταν 14,7 μήνες (έως 52 μήνες), για ΛΚΜ ήταν 11,7 μήνες (έως 28 μήνες), για WM ήταν 21,6 μήνες (έως 37 μήνες).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση σε ασθενείς με κακοήθειες των B-κυττάρων[†]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί (%)	Βαθμού ≥ 3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία ^{*#}	12	7
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	21	1
		Δερματική λοίμωξη [*]	15	2
		Σηψαιμία ^{*#}	3	3
	Συχνές	Ουρολοίμωξη	9	1
		Παραρρινοκολπίτιδα [*]	9	1
		Όχι συχνές		
		Λοιμώξεις από κρυπτόκοκκο [*]	<1	0
		Λοιμώξεις από Pneumocystis ^{*#}	<1	<1
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	Συχνές	Λοιμώξεις από ασπέργιλλο [*]	<1	<1
		Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β ^{@#}	<1	<1
		Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος [*]	5	1
		Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα	3	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	1	<1
		Ουδετεροπενία [*]	39	31
		Θρομβοπενία [*]	29	8
		Λεμφοκυττάρωση [*]	15	11

	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία Λευκοκυττάρωση	4 4	4 4
	Σπάνιες	Σύνδρομο λευκόστασης	<1	<1
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια ^{*,#}	2	<1
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υπερουριχαιμία	9	1
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	1	1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία	12 19	<1 1
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια [*]	7	<1
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [#] Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [#]	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Διαταραχές του οφθαλμού	Συχνές	Θαμπή όραση	6	0
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού [‡] Ραγοειδίτιδα [*]	<1 <1	0 0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια ^{*,#} Κολπική μαρμαρυγή	2 8	1 4
	Όχι συχνές	Κοιλιακή ταχυαρρυθμία ^{*,#} Καρδιακή ανακοπή [#]	1 <1	<1 <1
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία ^{*,#} Μώλωπες [*] Υπέρταση [*]	35 27 18	1 <1 8
	Συχνές	Επίσταση Πετέχειες	9 7	<1 0
	Όχι συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα [#]	1	<1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα [*] Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 <1 <1
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^{*,#}	<1	<1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα [*]	34	3
	Συχνές	Κνίδωση Ερύθημα Ρήξη όνυχα	1 3 4	<1 <1 0
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα Υποδερματίτιδα [*] Ουδετεροφιλική δερμάτωση [*] Πυογόνο κοκκίωμα Δερματική αγγειίτιδα	<1 <1 <1 <1 <1	<1 <1 <1 0 0
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson	<1	<1
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία Μυϊκοί σπασμοί Μυοσκελετικό άλγος [*]	24 15 36	2 <1 3
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη [#]	<2	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία Περιφερικό οίδημα	19 16	1 1
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	10	<1

[†] Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

^{*} Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

[‡] Σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με απώλεια όρασης.

[#] Περιλαμβάνει συμβάματα με θανατηφόρα έκβαση.

[@] Χρησιμοποιήθηκε ο χαμηλότερος όρος (LLT) για την επιλογή.

Περίληψη για μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για ASCT

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από 265 ασθενείς (στο σκέλος του IMBRUVICA) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA στη μελέτη φάσης 3 TRIANGLE. Οι ασθενείς έλαβαν IMBRUVICA σε δόση 560 mg μία φορά την ημέρα σύμφωνα με το σχήμα θεραπείας της μελέτης TRIANGLE (βλ. παράγραφο 5.1). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 28,5 μήνες στο σκέλος του IMBRUVICA.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σκέλος του IMBRUVICA της Μελέτης TRIANGLE[†]

		N=265		
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι Βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Όλοι οι Βαθμοί (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία* #	16	9
		Δερματική λοίμωξη*	12	3
	Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	6	<1
		Σηψαιμία*	2	2
		Λοίμωξη συροποιητικού συστήματος	6	<1
		Παραρρινοκολπίτιδα*	6	1
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από ασπέργιλλο*	1	<1
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	1	<1
		Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα	1	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία*	69	61
		Ουδετεροπενία*	63	60
		Εμπύρετη ουδετεροπενία	14	14
	Συχνές	Λευκοκυττάρωση	3	1
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια*	5	1
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υπερουριχαιμία	8	3
		Σύνδρομο λύσης όγκου*	3	3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Περιφερική νευροπάθεια*	35	3
		Κεφαλαλγία	11	1
	Συχνές	Ζάλη	6	<1
	Όχι συχνές	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	1	0
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Θαμπή όραση	1	0
		Αιμορραγία του οφθαλμού	<1	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	10	4
		Καρδιακή ανεπάρκεια*	2	0
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία*	14	2
		Υπέρταση*	14	5
	Συχνές	Μώλωπες*	8	1
		Επίσταξη	6	1
		Πετέχειες	3	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ναυτία	32	4
		Διάρροια	28	5
		Έμετος	18	4
		Στοματίτιδα*	11	2
		Δυσκοιλιότητα	17	<1
	Συχνές	Δυσπεψία	8	0
	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*	23	2

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ερύθημα	5	0
		Ρήξη όνυχα	2	0
	Όχι συχνές	Κνίδωση	<1	0
		Αγγειοοίδημα	1	0
		Δερματική αγγειίτιδα	<1	0
		Υποδερματίτιδα*	1	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος*	19	2
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί	9	1
		Αρθραλγία	8	1
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη	11	5
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	22	2
	Συχνές	Περιφερικό οίδημα	5	0
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	16	1

† Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

* Οι όροι χρειάστηκαν ομαδοποίηση

Περιλαμβάνει συμβάματα με θανατηφόρο έκβαση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Από τους 1.981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες B-κυττάρων, το 6% διέκοψε τη θεραπεία πρωτίστως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονταν πνευμονία, κολλική μαρμαρυγή, ουδετεροπενία, εξάνθημα, θρομβοπενία και αιμορραγία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 8% περίπου των ασθενών. Στη μελέτη φάσης 3 TRIANGLE στην οποία συμμετείχαν 265 μη προθεραπευμένοι ασθενείς με ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για ASCT, διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στο 13% στο σκέλος του IMBRUVICA. Σε αυτές περιλαμβάνονταν ουδετεροπενία, πνευμονία, κολλική μαρμαρυγή, οξεία νεφρική βλάβη, διάρροια, εξάνθημα και διάμεση πνευμονοπάθεια. Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 12% περίπου στο σκέλος του IMBRUVICA.

Ηλικιωμένοι

Από τους 1.981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 50% είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη. Πνευμονία 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού (11% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 4% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών) και θρομβοπενία (11% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 5% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών) εμφανίστηκαν συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Αναλύθηκαν τα δεδομένα ασφάλειας από μακροχρόνια θεραπεία με IMBRUVICA σε διάστημα 5 ετών από 1.284 ασθενείς (ΧΛΛ/ΛΜΛ που δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία n=162, υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ/ΛΜΛ n=646, υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΛΚΜ n=370 και WM n=106). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΧΛΛ/ΛΜΛ ήταν 51 μήνες (εύρος 0,2 έως 98 μήνες) με το 70% και 52% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για ΛΚΜ ήταν 11 μήνες (εύρος 0 έως 87 μήνες) με το 31% και 17% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για WM ήταν 47 μήνες (εύρος 0,3 έως 61 μήνες) με το 78% και 46% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών και των 4 ετών, αντίστοιχα. Το συνολικό γνωστό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με έκθεση στο IMBRUVICA παρέμεινε σταθερό, με εξαίρεση μία αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης, χωρίς να διαπιστωθούν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια. Ο επιπολασμός της υπέρτασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 4% (έτος 0-1), 7% (έτος 1-2), 9% (έτος 2-3), 9% (έτος 3-4) και 9% (έτος 4-5). Η συνολική επίπτωση για την 5-ετή περίοδο ήταν 11%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από μια μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA σε συνδυασμό είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ετοποσίδης και δεξαμεθαζόνης (RICE) είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, βινκριστίνης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ιδαρουβικίνης και δεξαμεθαζόνης (RVIC1) ως υποκείμενη θεραπεία ή της υποκείμενης θεραπείας μόνης της σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικους ασθενείς (ηλικίας 3 έως 19 ετών) με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή τη μελέτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με IMBRUVICA. Δεν επετεύχθη η μέγιστη ανεκτή δόση στη μελέτη φάσης 1, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν έως 12,5 mg/kg/ημέρα (1.400 mg/ημέρα). Σε μία ξεχωριστή μελέτη, ένα υγιές άτομο που έλαβε μία δόση των 1.680 mg παρουσίασε αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων βαθμού 4 [Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)]. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το IMBRUVICA. Οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EL01.

Μηχανισμός δράσης

Το ibrutinib είναι ένας ισχυρός, μικρομοριακός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Το ibrutinib σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με το υπόλειμμα της κυστεΐνης (Cys-481) στο ενεργό σημείο BTK, οδηγώντας στην παρατεταμένη αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας της BTK. Η BTK, μέλος της οικογένειας κινασών Tec, είναι ένα σημαντικό μόριο σηματοδότησης του αντιγονικού υποδοχέα των B-κυττάρων (BCR) και των μονοπατιών των υποδοχέων κυτταροκινών. Το μονοπάτι BCR εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών κακοηθειών των B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ΑΚΜ, του διάχυτου από μεγάλα B-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL), του οξώδους λεμφώματος και της ΧΛΛ. Ο καίριος ρόλος της BTK στη σηματοδότηση μέσω των επιφανειακών υποδοχέων των B-κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των απαραίτητων μονοπατιών για την κυκλοφορία, χημειοταξία και προσκόλληση των B-κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ibrutinib αναστέλλει αποτελεσματικά τον κακοήγη πολλαπλασιασμό και επιβίωση των B-κυττάρων *in vivo* καθώς και τη μετανάστευση των κυττάρων και την προσκόλληση στο υπόστρωμα *in vitro*.

Σε προκλινικά μοντέλα όγκου, ο συνδυασμός ibrutinib και venetoclax οδήγησε σε αυξημένη κυτταρική απόπτωση και αντικαρκινική δραστηριότητα συγκριτικά με τον καθένα παράγοντα ως μονοθεραπεία. Η αναστολή της BTK από το ibrutinib αυξάνει την εξάρτηση των κυττάρων ΧΛΛ από το BCL-2, ένα μονοπάτι κυτταρικής επιβίωσης, ενώ το venetoclax αναστέλλει το BCL-2 που οδηγεί στην απόπτωση.

Λεμφοκυττάρωση

Κατά την έναρξη της θεραπείας, έχει παρατηρηθεί στα τρία τέταρτα σχεδόν των ασθενών με ΧΛΛ υπό θεραπεία με IMBRUVICA, αναστρέψιμη αύξηση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων (δηλ., $\geq 50\%$ αύξηση από την αρχική τιμή και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 5.000/\text{mcl}$), η οποία συχνά σχετίζεται με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί, επίσης, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ υπό θεραπεία με IMBRUVICA. Η παρατηρηθείσα αυτή λεμφοκυττάρωση συνιστά φαρμακοδυναμική επίδραση και δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως εξέλιξη της νόσου επί απουσίας άλλων κλινικών ευρημάτων. Σε αμφότερους τους τύπους της νόσου, η λεμφοκυττάρωση συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με IMBRUVICA και συνήθως αποδράμει σε διάμεσο διάστημα 8,0 εβδομάδων στους ασθενείς με ΛΚΜ και 14 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (π.χ. $> 400.000/\text{mcl}$).

Η λεμφοκυττάρωση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με WM υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

Συσσώρευση αιμοπεταλίων *in vitro*

Σε μία *in vitro* μελέτη, το ibrutinib κατέδειξε αναστολή της προκαλούμενης από το κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Το ibrutinib δεν έδειξε ουσιαστική αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων με χρήση άλλων αγωνιστών της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και την καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του ibrutinib στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 20 υγιείς άνδρες και γυναίκες σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή εκτεταμένη μελέτη του QT με εικονικό φάρμακο και θετικά δείγματα ελέγχου. Στην υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg, το ibrutinib δεν παρέτεινε το διάστημα QTc σε κανένα κλινικά σχετικό βαθμό. Το μεγαλύτερο ανώτερο όριο του 2 πλευρών 90% CI για τις προσαρμοσμένες ως προς τις αρχικές τιμές διαφορές μεταξύ του ibrutinib και του εικονικού φαρμάκου ήταν λιγότερο από 10 ms. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μείωση του διαστήματος QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] σε μία C_{max} των 719 ng/ml μετά την υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΛΚΜ

Θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΛΚΜ οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, φάσης 3, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη με τρία σκέλη (TRIANGLE). Η μελέτη TRIANGLE τυχαιοποίησε 870 ασθενείς σε αναλογία 1:1:1 ώστε να λάβουν είτε:

- Σκέλος του IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg ημερησίως (Ημέρες 1-19) σε συνδυασμό με R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενο από IMBRUVICA 560 mg ημερησίως για 2 έτη.
- Σκέλος IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA 560 mg ημερησίως (Ημέρες 1-19) σε συνδυασμό με R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενο από υψηλή δόση χημειοθεραπείας και ASCT, ακολουθούμενα από IMBRUVICA 560 mg ημερησίως για 2 έτη.
- Σκέλος ASCT: R-CHOP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 1, 3, 5) εναλλάξ με R-DHAP για τρεις κύκλους των 21 ημερών (Κύκλοι 2, 4, 6) ως θεραπεία εφόδου, ακολουθούμενη από υψηλή δόση χημειοθεραπείας και ASCT (Σκέλος Ελέγχου).

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν με βάση 809 ασθενείς στον πληθυσμό της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS) με χρήση 3 συγκρίσεων κατά ζεύγη για τα 3 σκέλη θεραπείας: IMBRUVICA + ASCT έναντι ASCT, IMBRUVICA έναντι ASCT, και IMBRUVICA + ASCT έναντι IMBRUVICA. Ο πληθυσμός FAS συμπεριλάμβανε ασθενείς που είτε παρείχαν ρητή άδεια για τη

συμπερίληψη των δεδομένων τους σύμφωνα με τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων της ΕΕ είτε απεβίωσαν. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι από το σκέλος του IMBRUVICA (N=265) και το σκέλος της ASCT (N=268), μόνο.

Η έφοδος με R-CHOP (ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την Ημέρα 0 ή 1, κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m² την Ημέρα 1, δοξορουβικίνη 50 mg/m² την Ημέρα 1, βινκριστίνη 1,4 mg/m² μέχρι μέγιστη δόση 2 mg την Ημέρα 1 και πρεδνιζόνη 100 mg τις ημέρες 1-5) εναλλάξ με R-DHAP (ριτουξιμάμπη 375 mg/m² την Ημέρα 0 ή 1, δεξαμεθαζόνη 40 mg τις ημέρες 1-4, Ara-C 2x 2 g/m² κάθε 12 ώρες την Ημέρα 2, σισπλατίνη 100 mg/m² (εναλλακτικά οξαλιπλατίνη 130 mg/m²) την Ημέρα 1 και G-CSF 5 μg/kg από την Ημέρα 6 έως την ανάκαμψη των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)) ήταν ίδια και στα 3 σκέλη θεραπείας. Θεραπεία συντήρησης με ριτουξιμάμπη επιτρεπόταν σε όλες τις ομάδες θεραπείας (59,7% στο σκέλος του IMBRUVICA, 62,5% στο σκέλος της ASCT) σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (εύρος: 27 έως 65 έτη), το 78% ήταν άνδρες και το 99% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης, το ενενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 86% είχαν νόσο Σταδίου IV κατά Ann Arbor, ενώ το 57%, το 28% και το 15% των ασθενών είχαν βαθμολογία χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (MCL International Prognostic Index), αντίστοιχα. Από τους ασθενείς, το 11,6% είχαν βλαστοειδή ή πολυμορφική ιστολογία. Η έκφραση του P53 αξιολογήθηκε στο 64,6% των ασθενών. Έκφραση >50% ήταν παρούσα στο 14,1% από αυτούς τους ασθενείς. Ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67 αξιολογήθηκε στο 88,3% των ασθενών και το 32,9% από αυτούς τους ασθενείς είχαν δείκτη πολλαπλασιασμού >30%.

Η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) (2007). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς αποτυχία (FFS), οριζόμενη ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη σταθερή νόσο στο τέλος της χημειοανοσοθεραπείας εφόδου, η εξέλιξη της νόσου ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο συνέβη πρώτο.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 54,9 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη TRIANGLE παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της FFS και της OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ΛΚΜ (TRIANGLE) (πληθυσμός FAS)

Καταληκτικό σημείο	Σκέλος του IMBRUVICA N=268	Σκέλος ASCT N=269
Επιβίωση χωρίς αποτυχία[±]		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Σταθερή Νόσος στο τέλος της εφόδου	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Εξέλιξη της νόσου	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Συμβάματα θανάτου	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Διάμεση (95% CI), μήνες	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Σκέλη IMBRUVICA έναντι ASCT HR (98,33% CI) (Τιμή-P)*	0,639 (0,428, 0,953) (0,0068)	
Συνολική Επιβίωση[§]		
Αριθμός θανάτων (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
Σκέλη IMBRUVICA έναντι ASCT HR (95% CI) (Τιμή-P)*	0,522 (0,341, 0,799) (0,0023)	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (%)[§] (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%, 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%, 95,1%)
Ποσοστό CR (%)[§] (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%, 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%, 70,4%)

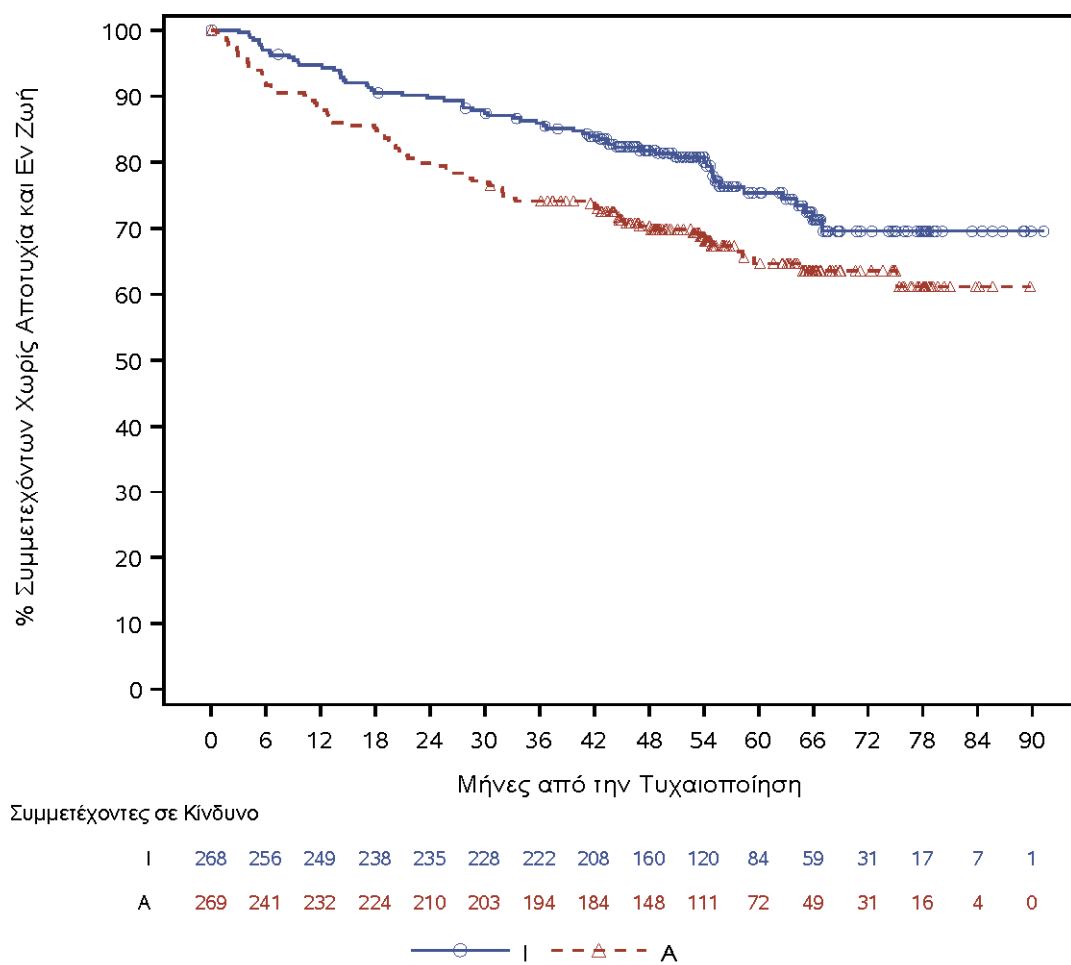
FFS=επιβίωση χωρίς αποτυχία, NE=μη εκτιμήσιμη, HR=αναλογία κινδύνου (με βάση μη στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox), RR=σχετικός κίνδυνος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, FAS=ομάδα πλήρους ανάλυσης

[±]Τα αποτελέσματα FFS δεν ελέγχονται για σφάλμα τύπου 1, καθώς αυτές οι αναλύσεις προκύπτουν από συμπληρωματικές αναλύσεις που διενεργήθηκαν για τους σκοπούς της εγκριτικής διαδικασίας.

*Οι αμφίπλευρες τιμές-P είναι από μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank.Οι τιμές-P ελέγχθηκαν με βάση $p<0,0167$

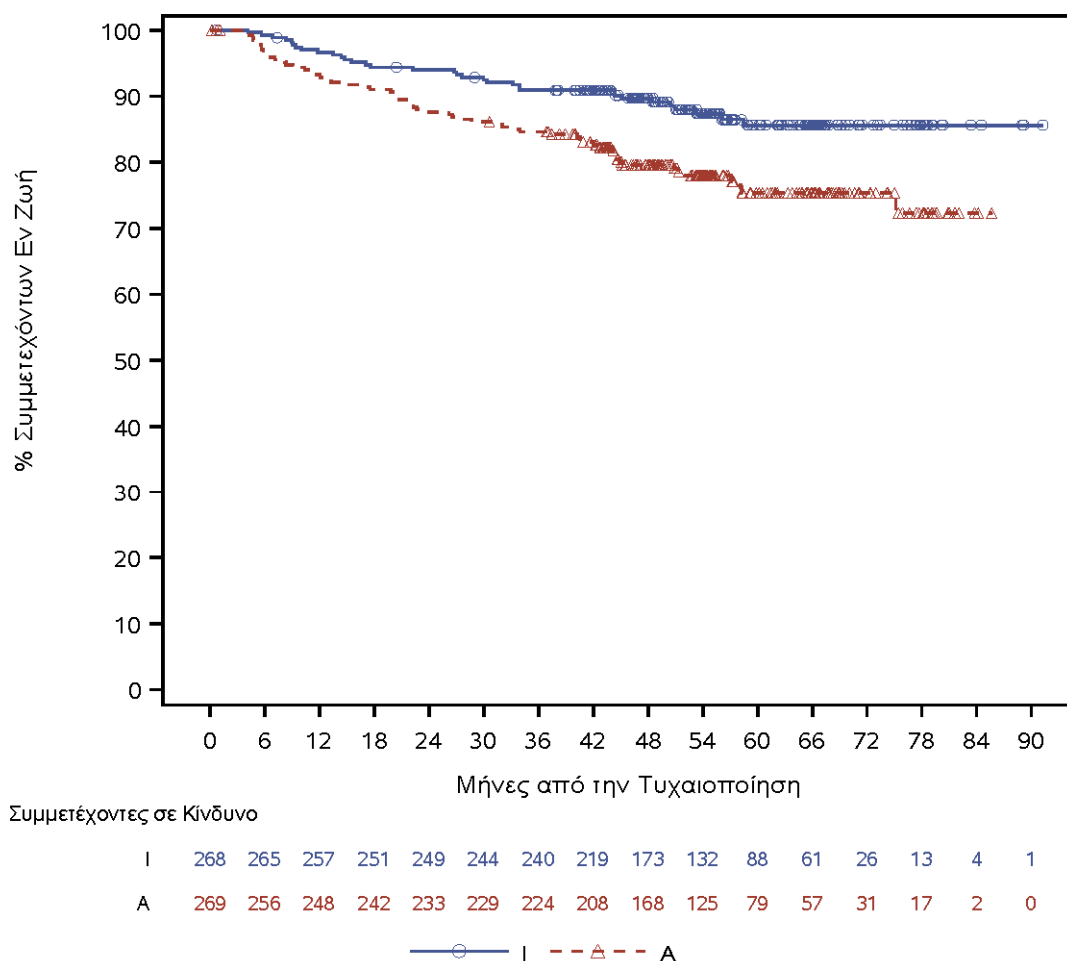
[§]Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα προκύπτουν από περιγραφική ανάλυση

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της Αξιολογούμενης από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο για το ΑΚΜ Επιβίωσης χωρίς Αποτυχία στη Μελέτη TRIANGLE (πληθυσμός FAS)*



* I=IMBRUVICA, A=ASCT

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier Curve της OS[§] στη Μελέτη TRIANGLE (πληθυσμός FAS)*



* I=IMBRUVICA, A=ASCT

[§]Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα προκύπτουν από περιγραφική ανάλυση

Ασθενείς με ΑΚΜ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία Μονοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΑΚΜ αξιολογήθηκαν σε μία μονή, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 (PCYC-1104-CA) με 111 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 40 έως 84 έτη), το 77% ήταν άρρενες και το 92% Καυκάσιοι. Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3 ή μεγαλύτερη αποκλείονταν από τη μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 42 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος: 1 έως 5 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 35% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 43% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη, 24% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και 11% με προηγούμενη μεταμόσχευση αυτόλογων ή αλλογενών αρχέγονων κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 39% των ασθενών είχε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 49% είχε βαθμολογία υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (Simplified MCL International Prognostic Index), και το 72% είχε προχωρημένη νόσο (εξωλεμφαδενική και/ή διήθηση του μυελού των οστών) κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (screening).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 560 mg μία φορά την ημέρα μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: ORR και DOR σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη PCYC-1104-CA)

	Σύνολο N=111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0, 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Διάρκεια DOR (CR+PR) (μήνες)	17,5 (15,8, NR)
Διάρκεια χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση, μήνες (εύρος)	1,9 (1,4-13,7)
Διάρκεια χρόνος έως την πλήρη ανταπόκριση (CR), μήνες (εύρος)	5,5 (1,7-11,5)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PR=μερική ανταπόκριση, NR=δεν επετεύχθη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (IRC) και επέδειξαν ORR της τάξεως του 69% με ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) 21% και ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR) 48%. Η εκτιμηθείσα από την επιτροπή IRC διάρκεια DOR ήταν 19,6 μήνες.

Η συνολική ανταπόκριση στο IMBRUVICA ήταν ανεξάρτητη της προηγούμενης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμπης και της λεναλιδομίδης, ή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου/προγνωστικών παραγόντων, της ογκώδους νόσου, του φύλου ή της ηλικίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA αποδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη φάσης 3, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 280 ασθενείς με MCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας (Μελέτη MCL3001). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε από στόματος IMBRUVICA 560 mg μια φορά την ημέρα, για 21 ημέρες ή temsirolimus 175 mg ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 8, 15 του πρώτου κύκλου ακολουθούμενο από 75 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 για κάθε επόμενο κύκλο 21-ημερών. Η θεραπεία και στα δύο σκέλη συνεχίστηκε έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάρκεια ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 34; 88 έτη), 74% ήταν άρρενες και 87% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση ήταν 43 μήνες και ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 9 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 51% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 18% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη, 5% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδα, και 24% που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών παρουσίαζε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), 21% παρουσίαζε βαθμολογία υψηλού κινδύνου κατά Simplified MIPI, 60% παρουσίαζε εξωλεμφαδενική νόσο και 54% παρουσίαζε διήθηση του μυελού των οστών κατά τον έλεγχο.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη MCL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και η καμπύλη Kaplan Meier για την PFS στην Εικόνα 3.

Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη MCL3001)

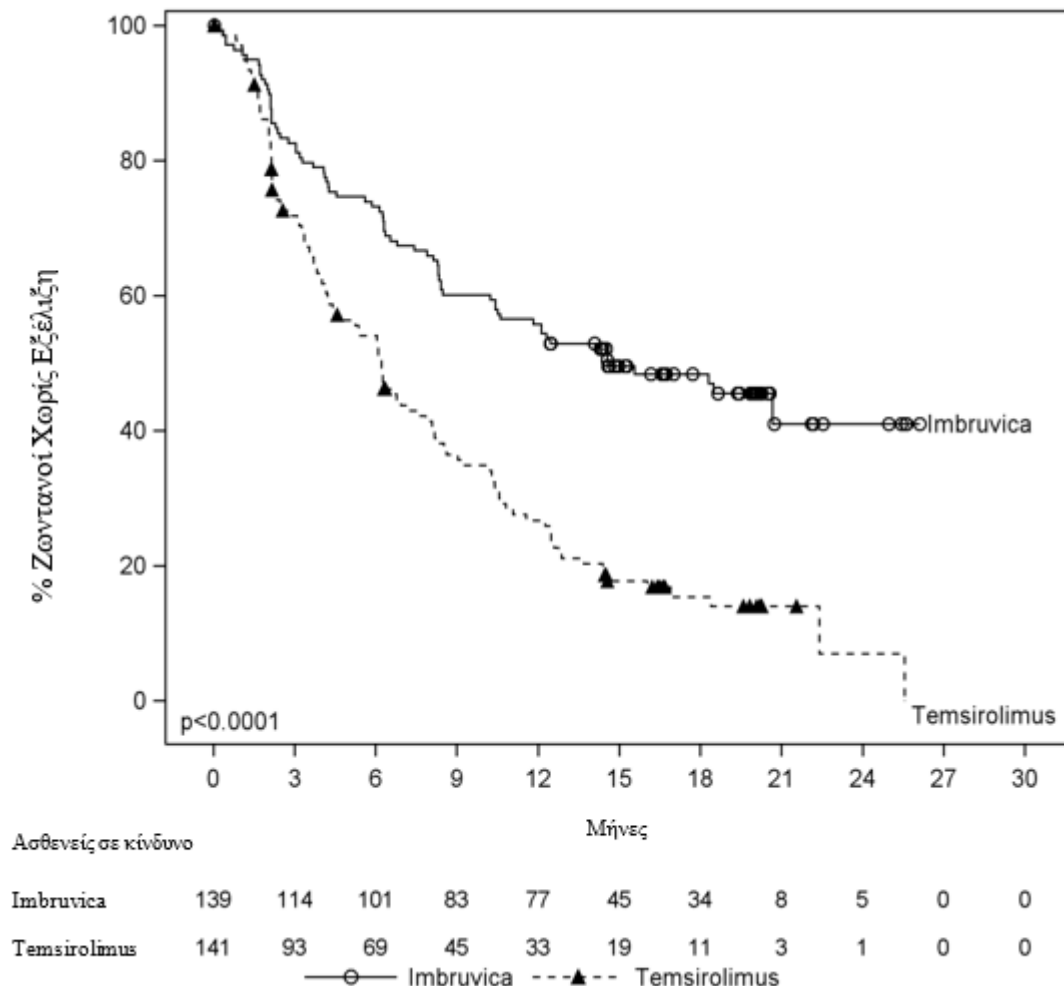
Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
PFS^a		
Διάρκεια PFS (95% CI), (μήνες)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Τιμή-P	p < 0,0001	

NE=μη εκτιμήσιμη, HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

^a αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC

Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με ibrutinib παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων εκ της νόσου τους έναντι του temsirolimus (27% έναντι 52%) και ο χρόνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων που παρουσιάστηκε ήταν πιο αργός με την ibrutinib έναντι του temsirolimus (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη MCL3001



ΧΛΛ

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ

Μονοθεραπεία

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης 3 μελέτη (PCYC-1115-CA) του IMBRUVICA έναντι χλωραμβουκίλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, οι οποίοι ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι ασθενείς ηλικίας 65 έως 70 ετών έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που αποκλείει τη χρήση πρώτης γραμμής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς (n=269) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg μία φορά την ημέρα έως εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή χλωραμβουκίλη με δόση έναρξης 0,5 mg/kg τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών για ένα μέγιστο αριθμό 12 κύκλων, με επιτρεπόμενη αύξηση της δόσης σε κάθε ασθενή έως 0,8 mg/kg με βάση την ανοχή. Μετά από επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που λάμβαναν χλωραμβουκίλη μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε λήψη ibrutinib.

Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος 65 έως 90 έτη), το 63% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης το 91% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG και το 9% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 2 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν 269 ασθενείς με ΧΛΛ. Στην έναρξη της μελέτης, το 45% των ασθενών βρίσκονταν σε προχωρημένο

κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 35% είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, το 39% είχαν αναιμία στην έναρξη, το 23% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 65% είχαν αυξημένη β_2 -μικροσφαιρίνη σε επίπεδα > 3.500 mcg/l, το 47% είχαν CrCL < 60 ml/min, το 20% των ασθενών είχαν έλλειψη του 11q, το 6% των ασθενών είχαν έλλειψη του 17p/μετάλλαξη ογκοπρωτεΐνης 53 (TP53) και το 44% των ασθενών είχαν μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGHV).

Η αξιολόγηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από την επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη ΧΛΛ (IWCLL) έδειξε μία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου κατά 84% στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη PCYC-1115-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 4 και 5, αντίστοιχα.

Στον πληθυσμό ITT υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαρκής βελτίωση των αιμοπεταλίων ή της αιμοσφαιρίνης υπέρ του ibrutinib έναντι της χλωραμβουκίλης. Στους ασθενείς με κυτταροπενίες στην έναρξη της μελέτης, η διαρκής αιματολογική βελτίωση είχε ως εξής: αιμοπετάλια 77,1% έναντι 42,9%, αιμοσφαιρίνη 84,3% έναντι 45,5% για το ibrutinib και τη χλωραμβουκίλη, αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1115-CA

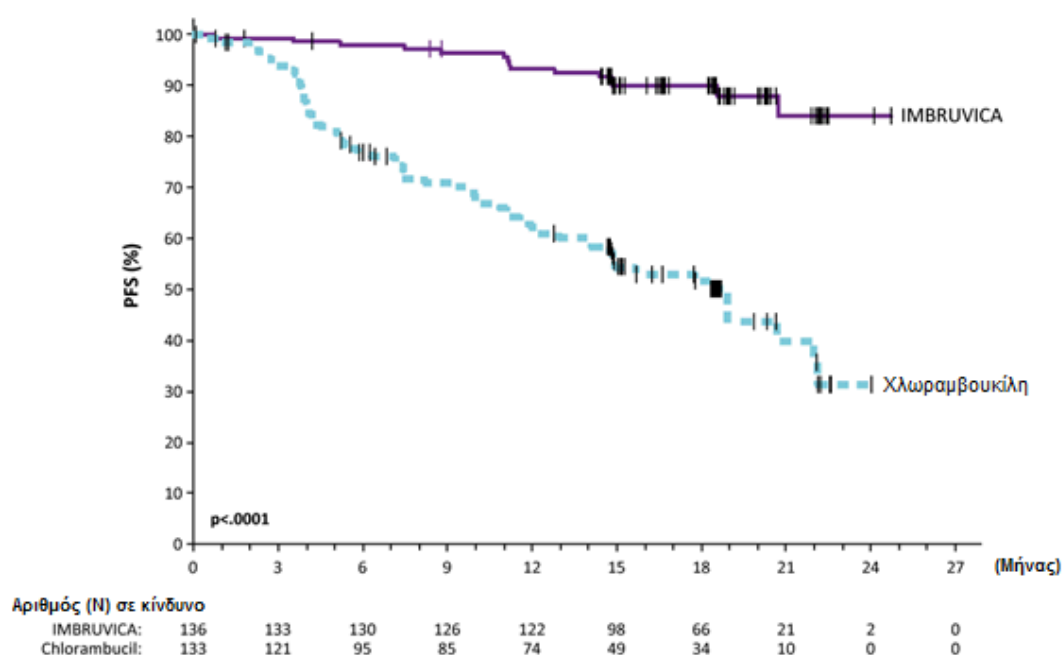
Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=136	Χλωραμβουκίλη N=133
PFS^α		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,9 (14,1, 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091, 0,283)	
ORR^α (CR +PR)	82,4%	35,3%
Τιμή P	< 0,0001	
OS^β		
Αριθμός θανάτων (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048, 0,558)	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, CR=πλήρης ανταπόκριση, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR=μερική ανταπόκριση

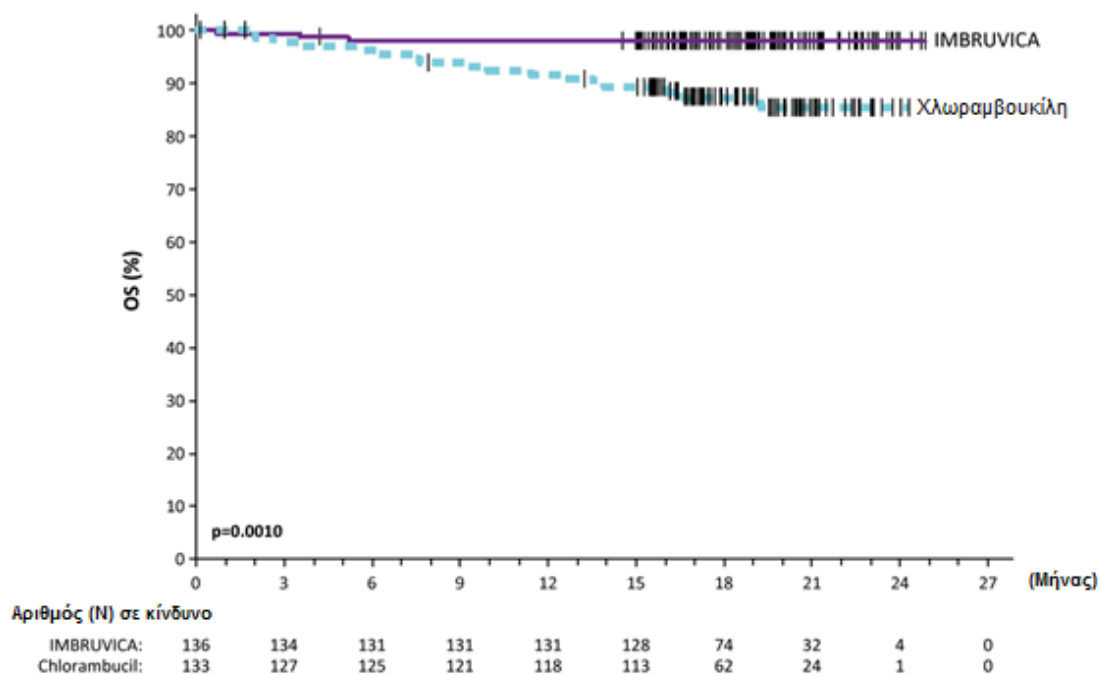
^α Αξιολογήθηκε από την επιτροπή IRC, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18,4 μήνες

^β Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε αμφότερα τα σκέλη, $p<0,005$ για την OS

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA



Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA



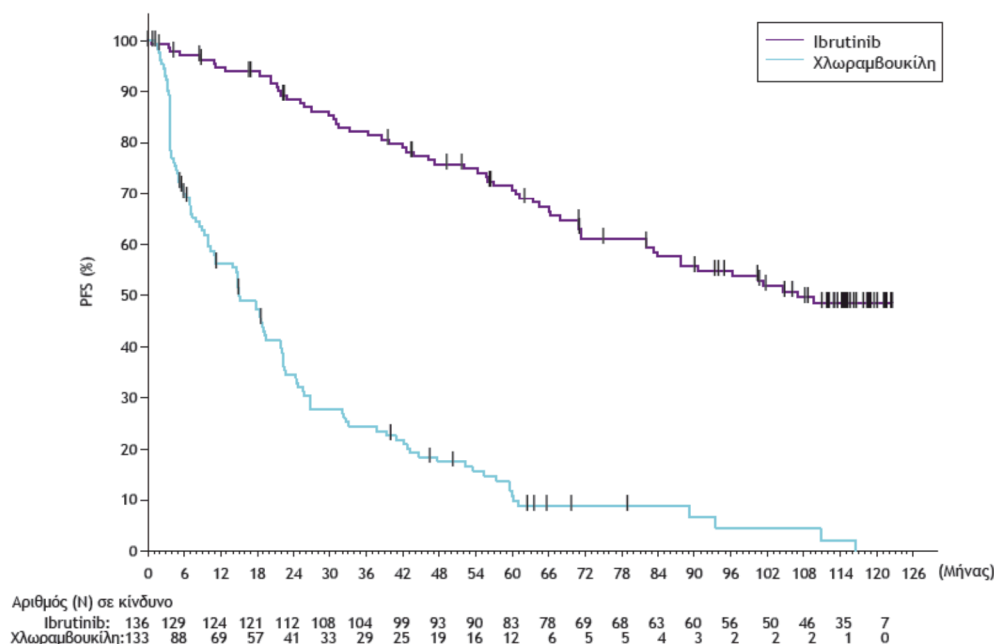
Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib στη Μελέτη PCYC-1115-CA ήταν σταθερή μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου με έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη του 11q και/ή μη μεταλλαγμένη IGHV.

Τελική ανάλυση σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης > 9 έτη (115 μήνες)

Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 115 μηνών στη Μελέτη PCYC-1115-CA και στη μελέτη επέκτασής της, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 85% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η διάμεση αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS στο σκέλος του IMBRUVICA ήταν 107 μήνες, ενώ στο σκέλος της χλωραμβουκίλης ήταν 15 μήνες (HR = 0,155 [95% CI (0,110, 0,220)]. Η επικαιροποιημένη

καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 6. Μια βελτίωση στο ORR διατηρήθηκε στο σκέλος του ibrutinib (91,2%) συγκριτικά με το σκέλος της χλωραμβουκίλης (36,8%). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR και CRi) στο σκέλος του IMBRUVICA αυξήθηκε από 11% σε 36% μεταξύ της αρχικής ανάλυσης και της ολοκλήρωσης της μελέτης. Η εκτίμηση-ορόσημο Kaplan-Meier για την OS στους 108 μήνες ήταν 68,0% στο σκέλος του IMBRUVICA.

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1115-CA με Παρακολούθηση Διάρκειας 115 Μηνών



Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ/ΛΜΛ που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 (PCYC-1130-CA) του IMBRUVICA σε συνδυασμό με obinutuzumab έναντι χλωραμβουκίλης σε συνδυασμό με obinutuzumab. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ή <65 ετών με συνυπάρχουσες συννοσηρότητες, μειωμένη νεφρική λειτουργία μετρούμενη μέσω τιμής της κλάρωσης κρεατινίνης <70 mL/min ή παρουσία έλλειψης του 17p/μετάλλαξης TP53. Οι ασθενείς (n=229) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας είτε χλωραμβουκίλη στη δόση των 0,5 mg/kg τις Ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών για 6 κύκλους. Και στα δύο σκέλη, οι ασθενείς έλαβαν 1.000 mg obinutuzumab τις Ημέρες 1, 8 και 15 του πρώτου κύκλου και εν συνεχεία έλαβαν θεραπεία την πρώτη ημέρα των 5 επόμενων κύκλων (συνολικά 6 κύκλοι, διάρκειας 28 ημερών ο κάθε ένας). Η πρώτη δόση του obinutuzumab χορηγήθηκε διαιρεμένη την ημέρα 1 (100 mg) και την ημέρα 2 (900 mg).

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος, 40 έως 87 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 96% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς στην έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (48%) ή 1-2 (52%) κατά ECOG. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 52% βρίσκονταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 32% των ασθενών είχαν ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 44% είχαν αναιμία στην έναρξη, το 22% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 28% είχαν CrCL <60 mL/min και η διάμεση Αθροιστική Βαθμολογία Αξιολόγησης Ασθένειας για Γηριατρικούς Ασθενείς (CIRS-G) ήταν 4 (εύρος, 0 έως 12). Στην έναρξη της μελέτης, το 65% των ασθενών είχαν ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες

υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 [18%], έλλειψη 11q [15%] ή μη μεταλλαγμένη IGHV [54%]).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), αξιολογούμενη από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL, επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 77% του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου στο σκέλος του IMBRUVICA. Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 31 μηνών, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος IMBRUVICA+obinutuzumab, ενώ στο σκέλος χλωραμβουκίλη+obinutuzumab ήταν 19 μήνες. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη PCYC-1130-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και η καμπύλη Kaplan-Meier της PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.

Πίνακας 8: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1130-CA

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Χλωραμβουκίλη+Obinutuzumab N=116
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου^α		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Διάμεση (95% CI) (μήνες)	Δεν επετεύχθη	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης^α (%)	88,5	73,3
CR ^β	19,5	7,8
PR ^γ	69,0	65,5

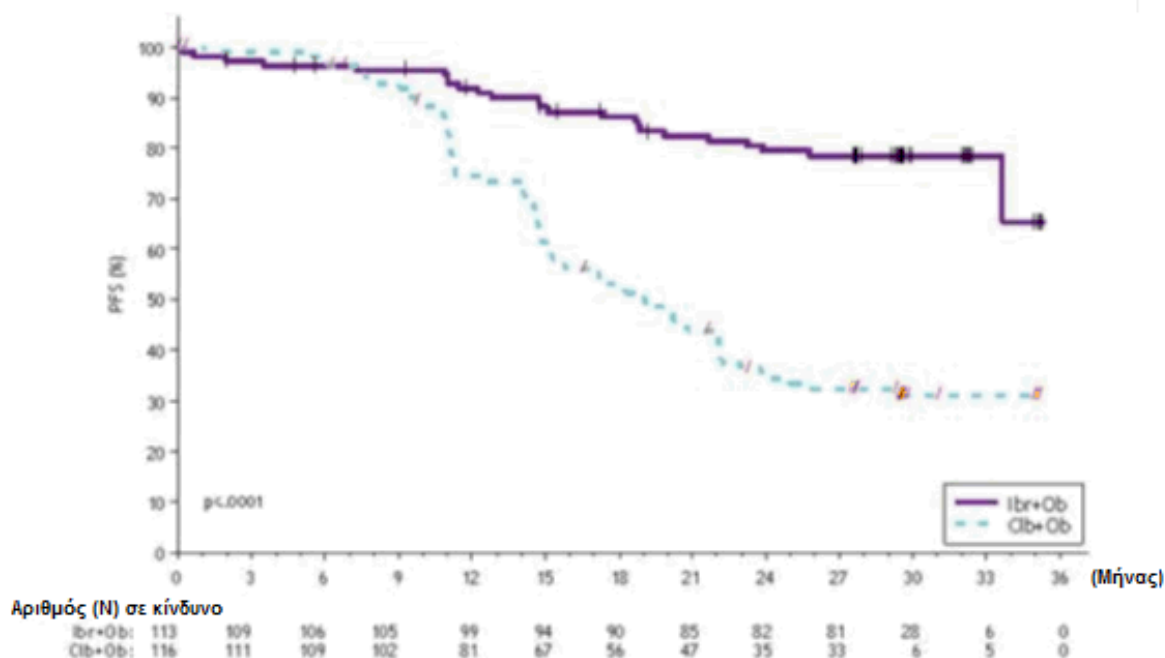
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση.

^α Αξιολόγηση μέσω IRC.

^β Περιλαμβάνει 1 ασθενή στο σκέλος IMBRUVICA+obinutuzumab με πλήρη ανταπόκριση και μη πλήρη αποκατάσταση του μυελού (CRi).

^γ PR=PR+nPR.

Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1130-CA



Η θεραπευτική επίδραση του ibrutinib ήταν σταθερή στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV), με HR της PFS 0,15 [95% CI (0,09, 0,27)], όπως φαίνεται στον Πίνακα 9. Οι εκτιμήσεις του ποσοστού της PFS στα 2 έτη για τον πληθυσμό με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου ήταν 78,8% [95% CI (67,3, 86,7)] και

15,5% [95% CI (8,1, 25,2)] στα σκέλη IMBRUVICA+obinutuzumab και χλωραμβουκίλη+obinutuzumab, αντίστοιχα.

Πίνακας 9: Ανάλυση υποομάδων της PFS (Μελέτη PCYC-1130-CA)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	229	0,231	0,145, 0,367
Υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p/TP53/έλλειψη 11q/μη μεταλλαγμένη IGHV)			
Ναι	148	0,154	0,087, 0,270
Όχι	81	0,521	0,221, 1,231
Έλλειψη 17p/TP53			
Ναι	41	0,109	0,031, 0,380
Όχι	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Έλλειψη 17p	32	0,141	0,039, 0,506
Έλλειψη 11q	35	0,131	0,030, 0,573
Άλλο	162	0,302	0,176, 0,520
Μη μεταλλαγμένη IGHV			
Ναι	123	0,150	0,084, 0,269
Όχι	91	0,300	0,120, 0,749
Ηλικία			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Ογκώδης νόσος			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Στάδιο κατά Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG σύμφωνα με CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οποιουδήποτε βαθμού παρατηρήθηκαν στο 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+obinutuzumab και στο 58% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη+obinutuzumab. Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου, ή σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρατηρήθηκαν στο 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+obinutuzumab και στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη+obinutuzumab.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ ή ΛΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 (E1912) του IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (IR) έναντι τυπικής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουνταραμίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με ΧΛΛ ή ΛΜΛ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ηλικίας 70 ετών ή νεότεροι. Ασθενείς με έλλειψη 17p αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς (n=529) τυχαιοποιήθηκαν 2:1 προκειμένου να λάβουν είτε IR ή FCR. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η φλουνταραμίνη χορηγήθηκε σε δόση 25 mg/m² και η κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 250 mg/m², και οι δύο τις Ημέρες 1, 2, και 3 των Κύκλων 1-6. Η ριτουξιμάμπη ξεκίνησε στον Κύκλο 2 για το σκέλος IR και στον Κύκλο 1 για το σκέλος FCR και χορηγήθηκε σε δόση 50 mg/m² την Ημέρα 1 του πρώτου κύκλου, 325 mg/m² την Ημέρα 2 του πρώτου κύκλου και 500 mg/m² την Ημέρα 1 των 5 επόμενων κύκλων, για ένα σύνολο 6 κύκλων. Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών.

Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος 28 έως 70 έτη), το 67% ήταν άνδρες και το 90% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς στην έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 (98%) ή 2

(2%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 43% των ασθενών βρίσκονταν σε Στάδιο III ή IV κατά Rai, και το 59% των ασθενών είχαν ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53 [6%], έλλειψη 11q [22%] ή μη μεταλλαγμένη IGHV [53%]).

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 37 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη E1912 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της PFS, αξιολογημένη σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL, και της OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 8 και 9, αντίστοιχα.

Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη E1912

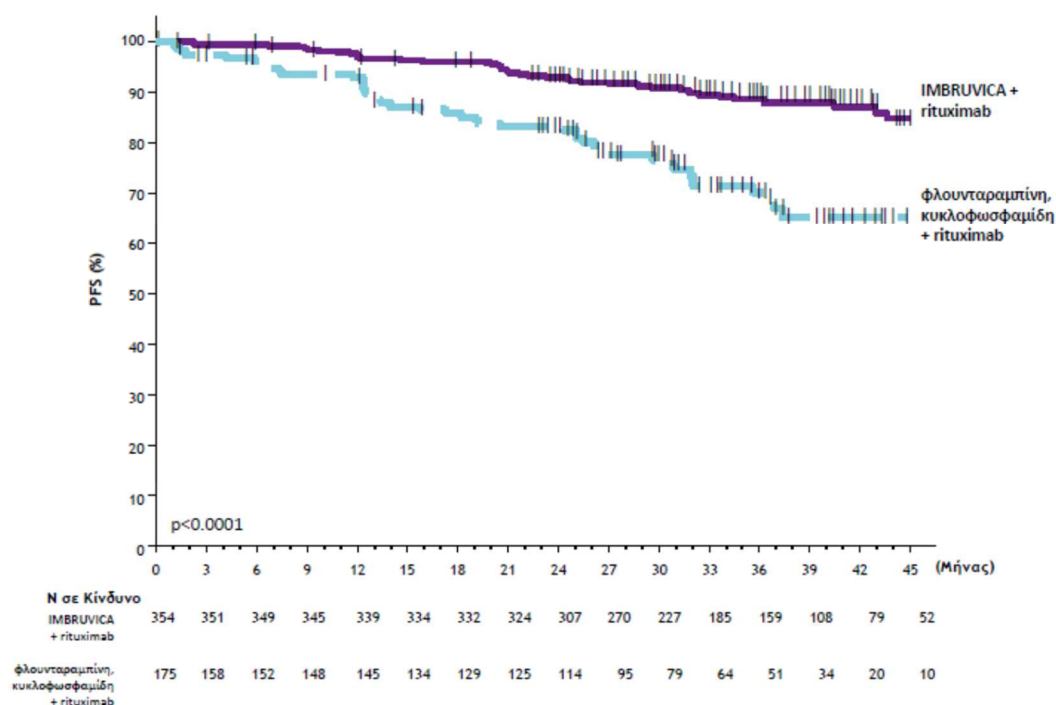
Καταληκτικό σημείο	Ibrutinib+ριτουξιμάμπη (IR) N=354	Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, και Ριτουξιμάμπη (FCR) N=175
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	41 (12)	44 (25)
Εξέλιξη νόσου	39	38
Θάνατοι	2	6
Διάμεση (95% CI), μήνες	ME (49,4, ME)	ME (47,1, ME)
HR (95% CI)	0,34 (0,22, 0,52)	
Τιμή-P ^α	<0.0001	
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05, 0,54)	
Τιμή-P ^α	0,0007	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης ^β (%)	96,9	85,7

^α Η Τιμή-P είναι από μη στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

^β Αξιολογούμενο από τον Ερευνητή.

HR=αναλογία κινδύνου; NE=μη εκτιμήσιμη

Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη E1912



Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib ήταν σταθερή στον πληθυσμό ΧΛΛ/ΛΜΛ, με παράγοντες υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV) με HR της PFS 0,23

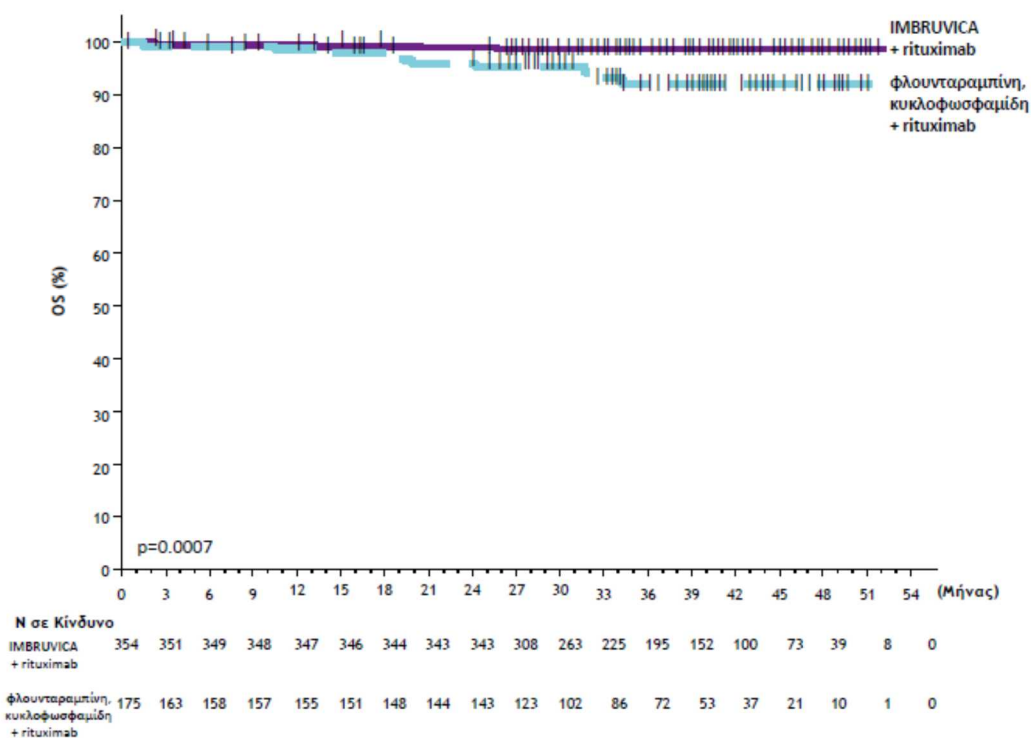
[95% CI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, όπως φαίνεται στον Πίνακα 11. Οι εκτιμήσεις του ποσοστού της PFS στα 3 έτη για τον πληθυσμό με ΧΛΛ/ΛΜΛ υψηλού κινδύνου ήταν 90,4% [95% CI (85,4, 93,7)] και 60,3% [95% CI (46,2, 71,8)] στα σκέλη IR και FCR, αντίστοιχα.

Πίνακας 11: Ανάλυση υποομάδων της PFS (Μελέτη E1912)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	529	0,340	0,222, 0,522
Υψηλού κινδύνου (TP53/έλλειψη 11q/μη μεταλλαγμένη IGHV)			
Ναι	313	0,231	0,132, 0,404
Όχι	216	0,568	0,292, 1,105
έλλειψη 11q			
Ναι	117	0,199	0,088, 0,453
Όχι	410	0,433	0,260, 0,722
Μη μεταλλαγμένη IGHV			
Ναι	281	0,233	0,129, 0,421
Όχι	112	0,741	0,276, 1,993
Ογκώδης νόσος			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Στάδιο κατά Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης

Εικόνα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη E1912



Θεραπεία συνδυασμού σταθερής διάρκειας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σταθερής διάρκειας με IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax έναντι χλωραμβουκίλης σε συνδυασμό με obinutuzumab σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 (CLL3011). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ ηλικίας 65 ετών ή άνω, και ενήλικες ασθενείς ηλικίας <65 ετών με βαθμολογία CIRS >6 ή CrCL ≥ 30 έως <70 ml/min. Οι ασθενείς με έλλειψη 17p ή γνωστές μεταλλάξεις TP53 αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς (n=211) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να λάβουν είτε IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax είτε χλωραμβουκίλη σε συνδυασμό με obinutuzumab. Οι ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax έλαβαν μονοθεραπεία με IMBRUVICA για 3 κύκλους, ακολουθούμενους από IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax για 12 κύκλους (συμπεριλαμβανομένου σχήματος τιτλοποίησης της δόσης 5 εβδομάδων). Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως. Το venetoclax χορηγήθηκε ημερησίως, με έναρξη στα 20 mg για 1 εβδομάδα, ακολουθούμενο από 1 εβδομάδα σε κάθε δοσολογικό επίπεδο των 50 mg, 100 mg, και 200 mg, και στη συνέχεια στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab έλαβαν θεραπεία για 6 κύκλους. Το obinutuzumab χορηγήθηκε στη δόση των 1.000 mg τις Ημέρες 1, 8 και 15 στον Κύκλο 1. Στους Κύκλους 2 έως 6 χορηγήθηκαν 1.000 mg obinutuzumab την Ημέρα 1. Η χλωραμβουκίλη χορηγήθηκε σε δόση 0,5 mg/kg σωματικού βάρους τις Ημέρες 1 και 15 των Κύκλων 1 έως 6. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL μετά από την ολοκλήρωση οποιουδήποτε σχήματος σταθερής διάρκειας μπορούσαν να λάβουν μονοθεραπεία με IMBRUVICA.

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος 47 έως 93 έτη), το 58% ήταν άνδρες και το 96% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (35%), 1 (53%), ή 2 (12%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 18% των ασθενών είχαν ΧΛΛ με έλλειψη 11q και το 52% είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV.

Στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη, το 25% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Μετά από 3 κύκλους μονοθεραπείας με εισαγωγική θεραπεία με IMBRUVICA, το 2% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Το υψηλό φορτίο όγκου ορίστηκε ως οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 10 cm, ή οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 5 cm και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 25 \times 10^9/l$.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 28 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3011 που αξιολογήθηκαν από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL παρουσιάζονται στον Πίνακα 12, η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 10, και τα ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη CLL3011

Καταληκτικό σημείο ^a	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Διάμεση (95% CI), (μήνες)	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
Τιμή-P ^b	<0,0001	
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Τιμή-P ^d	<0,0001	
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^α Βάσει της αξιολόγησης IRC

^β Η τιμή-P είναι από στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank

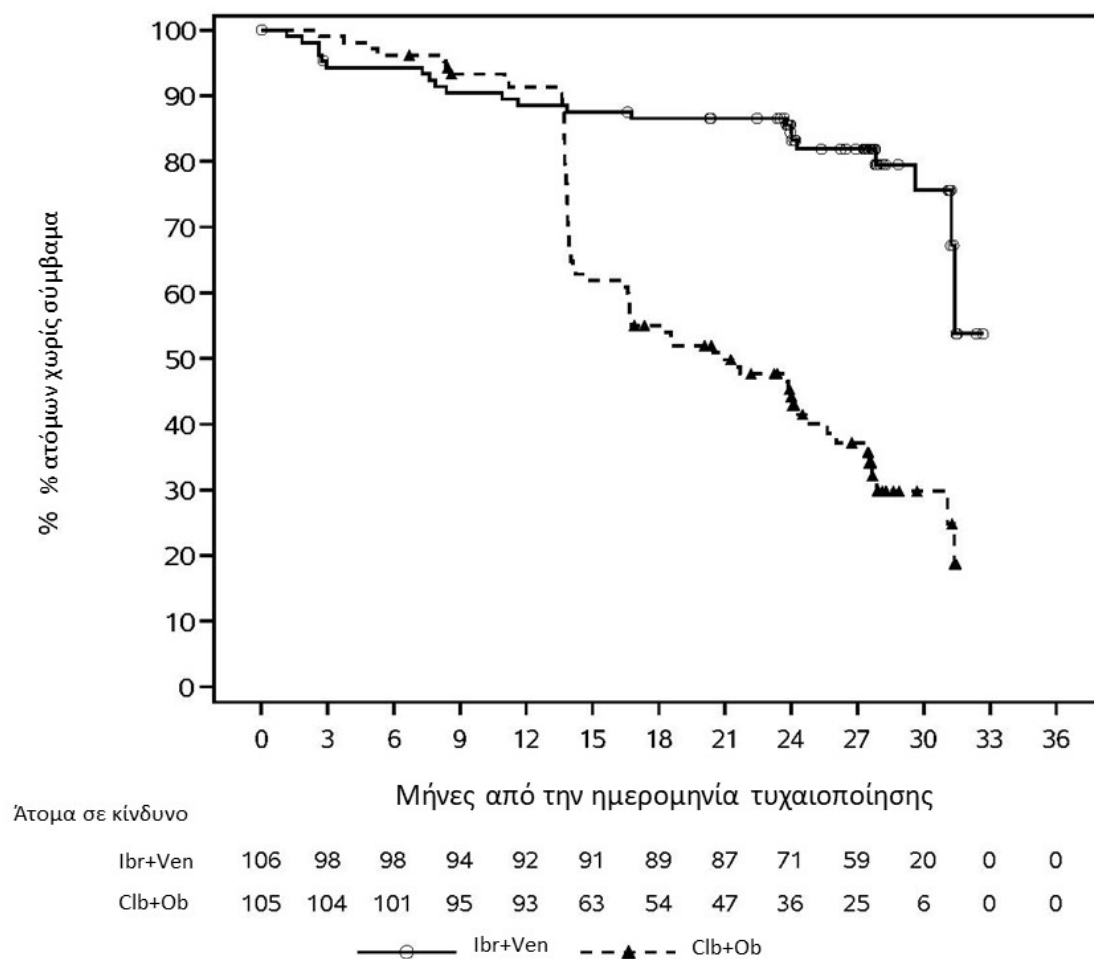
^γ Περιλαμβάνει 3 ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA + venetoclax με πλήρη ανταπόκριση και ατελή αποκατάσταση μυελού (CRi)

^δ Η τιμή-P είναι από δοκιμή χ τετράγωνο Cochran-Mantel-Haenszel

^ε Συνολική ανταπόκριση=CR+CRi+nPR+PR

CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, HR=αναλογία κινδύνου, NE=μη εκτιμήσιμη, nPR=λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

Εικόνα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (πληθυσμός ITT) σε Ασθενείς με ΧΛΛ στη Μελέτη CLL3011



Η επίδραση της θεραπείας με IMBRUVICA συν venetoclax ήταν σταθερή στον πληθυσμό με ΧΛΛ υψηλού κινδύνου (μετάλλαξη TP53, έλλειψη 11q ή μη μεταλλαγμένη IGHV), με PFS HR 0,23 [95% CI (0,13, 0,41)].

Τα δεδομένα της συνολικής επιβίωσης δεν ήταν ώριμα. Με διάμεση παρακολούθηση διάρκειας 28 μηνών, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας με συνολικά 23 θανάτους: 11 (10,4%) στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και 12 (11,4%) στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab με OS HR 1,048 [95% CI (0,454, 2,419)]. Μετά από 6 μήνες επιπλέον παρακολούθησης, αναφέρθηκαν 11 (10,4%) και 16 (15,2%) θάνατοι στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab, αντίστοιχα με OS HR, το οποίο εκτιμάται στο 0,760 [95% CI (0,352, 1,642)].

Πίνακας 13: Ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου στη Μελέτη CLL3011

	Δοκιμασία NGS^α		Κυτταρομετρία ροής^β	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Χλωραμβουκίλη + Obinutuzumab N=105
Ποσοστό αρνητικότητας MDR				
Μυελός των οστών, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Τιμή-P	<0,0001			
Περιφερικό αίμα, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Ποσοστό Αρνητικότητας MDR στους Τρεις Μήνες Μετά την Ολοκλήρωση της Θεραπείας				
Μυελός των οστών, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Περιφερικό αίμα, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Οι τιμές P είναι από τη δοκιμή χ τετράγωνο Cochran-Mantel-Haenszel. Η τιμή P για το ποσοστό αρνητικότητας MRD στον μυελό των οστών κατά NGS ήταν η κύρια ανάλυση MRD.

^α Βάσει ορίου 10^{-4} όπου χρησιμοποιείται δοκιμασία ακολουθίας επόμενης γενιάς (clonoSEQ)

^β Η MRD αξιολογήθηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής του περιφερικού αίματος ή του μυελού των οστών σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο. Ο ορισμός της αρνητικής κατάστασης ήταν <1 κύτταρο ΧΛΛ ανά 10.000 λευκοκύτταρα ($<1 \times 10^4$).

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NGS=ακολουθία επόμενης γενιάς

Δώδεκα μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, τα ποσοστά αρνητικότητας MRD στο περιφερικό αίμα ήταν 49,1% (52/106) σύμφωνα με τη δοκιμασία NGS και 54,7% (58/106) σύμφωνα με την κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA συν venetoclax και, στο αντίστοιχο χρονικό σημείο, ήταν 12,4% (13/105) σύμφωνα με τη δοκιμασία NGS και 16,2% (17/105) σύμφωνα με την κυτταρομετρία ροής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη συν obinutuzumab.

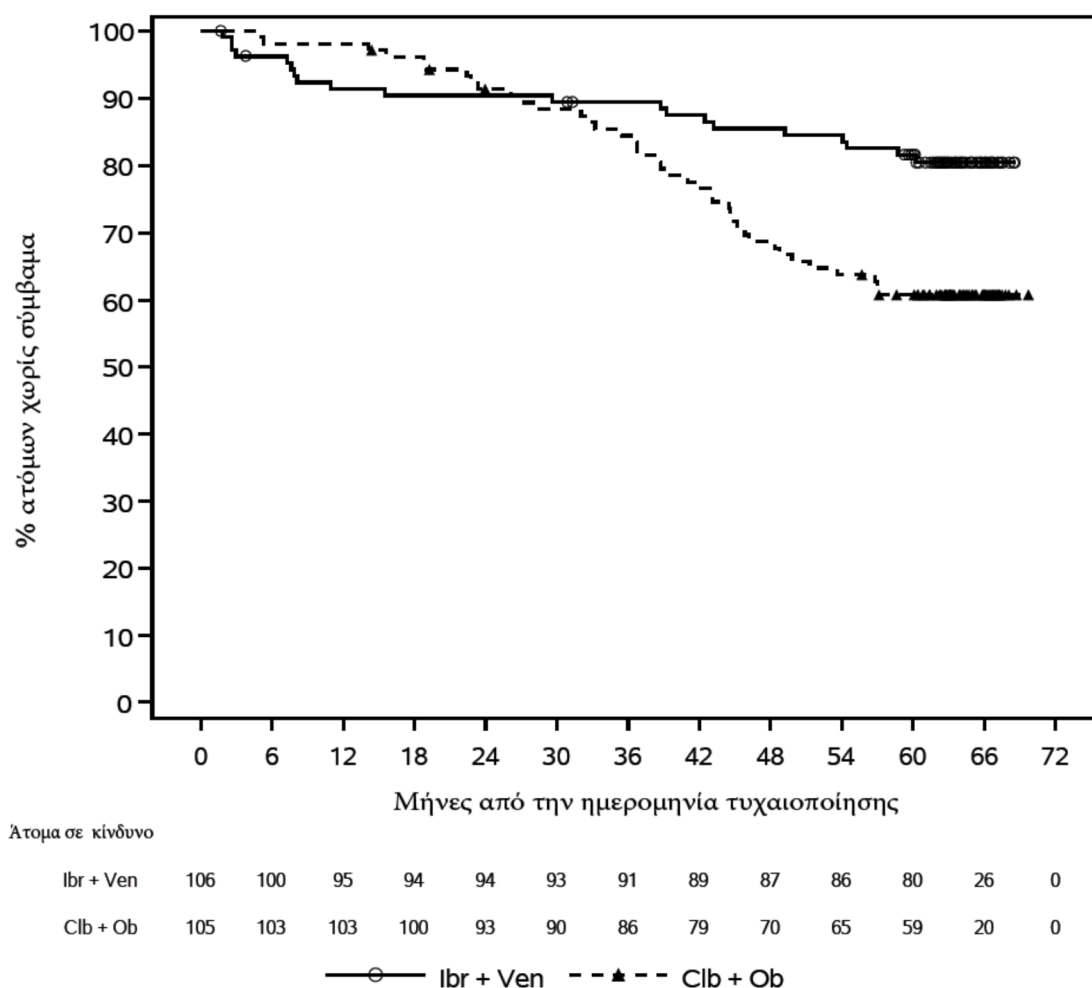
Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χλωραμβουκίλη συν obinutuzumab και δεν αναφέρθηκε TLS με το IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax.

Διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών

Με έναν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης στη μελέτη 64,0 μηνών στη Μελέτη CLL3011, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 73% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η αναλογία κινδύνου για την PFS ήταν 0,267 [95% CI (0,182, 0,393), ονομαστική $p < 0,0001$, ελεγμένη για μη ύπαρξη σφάλματος τύπου 1]. Υπήρξαν 20 (18,9%) θάνατοι στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και 40 (38,1%) στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab που αντιστοιχεί σε HR 0,462 [95% CI (0,269, 0,791), ονομαστική $p = 0,0039$, ελεγμένη για μη ύπαρξη σφάλματος τύπου 1]. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επόμενη θεραπεία δεν επιτεύχθηκε για το σκέλος IMBRUVICA συν venetoclax και ήταν 65 μήνες για το σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab (HR=0,233; 95% CI: 0,130, 0,416) με το 15,1% των συμμετεχόντων στο σκέλος του IMBRUVICA συν venetoclax και το 43,8% των συμμετεχόντων στο σκέλος της χλωραμβουκίλης συν obinutuzumab να έχουν ξεκινήσει επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία.

Η καμπύλη Kaplan-Meier της OS παρουσιάζεται στην Εικόνα 11.

Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (Πληθυσμός ITT) σε Ασθενείς με ΧΛΛ/ΛΜΛ στη Μελέτη CLL3011 στους 64 Μήνες Παρακολούθησης



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σταθερής διάρκειας με το IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μία κοορτή της φάσης 2 πολυκεντρικής μελέτης 2 κοορτών (PCYC-1142-CA). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ ηλικίας 70 ετών ή νεότεροι. Στη μελέτη εντάχθηκαν 323 ασθενείς, εκ των οποίων οι 159 ασθενείς εντάχθηκαν σε θεραπεία σταθερής διάρκειας, η οποία αποτελούταν από 3 κύκλους μονοθεραπείας με IMBRUVICA ακολουθούμενους από IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax για 12 κύκλους (συμπεριλαμβανομένου ενός σχήματος τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων). Κάθε κύκλος ήταν διάρκειας 28 ημερών. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε σε δόση 420 mg ημερησίως. Το venetoclax χορηγήθηκε ημερησίως, με έναρξη στα 20 mg για 1 εβδομάδα, ακολουθούμενο από 1 εβδομάδα σε κάθε δοσολογικό επίπεδο των 50 mg, 100 mg, και 200 mg, και στη συνέχεια στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL μετά από την ολοκλήρωση του σχήματος σταθερής διάρκειας μπορούσαν να λάβουν εκ νέου μονοθεραπεία με IMBRUVICA.

Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος 33 έως 71 έτη), το 67% ήταν άνδρες και το 92% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης είχαν λειτουργική κατάσταση 0 (69%) ή 1 (31%) κατά ECOG. Στην έναρξη της μελέτης, το 13% των ασθενών είχαν έλλειψη 17p, το 18% είχαν έλλειψη 11q, το 17% είχαν έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53, το 56% είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV και το 19% είχαν σύνθετο καρυότυπο. Στην αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη, το 21% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου.

Μετά από 3 κύκλους μονοθεραπείας με εισαγωγική θεραπεία με IMBRUVICA, το 1% των ασθενών είχαν υψηλό φορτίο όγκου. Το υψηλό φορτίο όγκου ορίστηκε ως οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 10 cm, ή οποιοσδήποτε λεμφαδένας ≥ 5 cm και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $\geq 25 \times 10^9/l$.

Με διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη 28 μηνών, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη PCYC-1142-CA που αξιολογήθηκαν από την IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 και τα ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC 1142-CA (Κοορτή σταθερής διάρκειας)

Καταληκτικό σημείο ^α	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Χωρίς έλλειψη 17p (N=136)	Όλοι (N=159)
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης, n (%)^β	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Ποσοστό Πλήρους Ανταπόκρισης, n (%)^γ	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Διάμεση διάρκεια CR, μήνες (εύρος) ^δ	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^α Βάσει της αξιολόγησης της IRC

^β Συνολική ανταπόκριση=CR + CRi + nPR + PR

^γ Περιλαμβάνει 3 ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση και ατελή αποκατάσταση μυελού (CRi)

^δ Το σύμβολο '+' υποδεικνύει λογοκριμένη παρατήρηση

CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, nPR=λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, NE=μη εκτιμήσιμη

Πίνακας 15: Ποσοστά αρνητικότητας ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου στη Μελέτη PCYC 1142-CA (Κοορτή σταθερής διάρκειας)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Χωρίς έλλειψη 17p (N=136)	Όλοι (N=159)
Ποσοστό Αρνητικότητας MRD		
Μυελός των οστών, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Περιφερικό αίμα, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Ποσοστό Αρνητικότητας MRD στους Τρεις Μήνες Μετά την Ολοκλήρωση της Θεραπείας		
Μυελός των οστών, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Περιφερικό αίμα, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

Η MRD αξιολογήθηκε με κυτταρομετρία ροής του περιφερικού αίματος ή του μυελού των οστών σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο. Ο ορισμός της αρνητικής κατάστασης ήταν <1 κύτταρο ΧΛΛ ανά 10.000 λευκοκύτταρα ($<1 \times 10^4$). CI=διάστημα εμπιστοσύνης

Στους ασθενείς με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 (n=27) στη μελέτη PCYC-1142-CA, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης βάσει της αξιολόγησης της IRC ήταν 96,3%. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 55,6% και η διάμεση διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης δεν επετεύχθη (εύρος 4,3 έως 22,6 μήνες). Το ποσοστό αρνητικότητας MRD στους ασθενείς με έλλειψη 17p/μετάλλαξη TP53 στους 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας στον μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα ήταν 40,7% και 59,3%, αντίστοιχα.

Δεν αναφέρθηκε TLS σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε συνδυασμό με venetoclax.

*Ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Μονοθεραπεία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ καταδείχθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη και σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη (PCYC-1102-CA) συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν 420 mg μία φορά την ημέρα. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 37 έως 82 έτη), ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 80 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 έως 12 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένων 92,2% με προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 98,0% με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, 86,3% με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, 39,2% με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη και 19,6% με προηγούμενη θεραπεία με οφατουμουμάμπη. Κατά την έναρξη, το 39,2% των ασθενών άνηκε στο στάδιο IV κατά Rai, το 45,1% είχε ογκώδη νόσο (≥ 5 cm), το 35,3% είχε έλλειψη του 17p και το 31,4% είχε έλλειψη του 11q.

Το ORR εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του IWCLL 2008 από τους ερευνητές και την επιτροπή IRC. Σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 16,4 μηνών, το ORR σύμφωνα με την επιτροπή IRC για τους 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο ήταν 64,7% (95% CI: 50,1%, 77,6%), όλες μερικές ανταποκρίσεις (PR). Το ORR, συμπεριλαμβανομένης της PR με λεμφοκυττάρωση ήταν 70,6%. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,9 μήνες. Η DOR κυμάνθηκε από 3,9 έως 24,2+ μήνες. Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη.

Πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA έναντι της οφατουμουμάμπης (PCYC-1112-CA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι ασθενείς (n=391) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, είτε οφατουμουμάμπη για έως και 12 δόσεις (300/2.000 mg). Πενήντα επτά ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε οφατουμουμάμπη διασταυρώθηκαν μετά από την εξέλιξη της νόσου για να λάβουν IMBRUVICA. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 30 έως 88 ετών), το 68% ήταν άρρενες και το 90% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 91 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 13 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 58% των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα όγκο ≥ 5 cm. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχε έλλειψη του 17p (50% των ασθενών είχαν έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53), 24% είχε έλλειψη του 11q και το 47% των ασθενών είχαν μη μεταλλαγμένη IGHV.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση της επιτροπής IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL υπέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 78% στον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξη για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Η ανάλυση της OS επέδειξε 57% στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη PCYC-1112-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη PCYC-1112-CA)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N=195	Οφατουμουμάμπη N=196
Διάμεση PFS	Δεν έχει επιτευχθεί	8.1 μήνες
	HR = 0,215 (95% CI: 0,146, 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 (95% CI: 0,238, 0,789] ^b HR = 0,387 (95% CI: 0,216, 0,695) ^c	
ORR ^{d,e} (%)	42,6	4,1
ORR συμπεριλαμβανομένης της μερικής ανταπόκρισης με λεμφοκυττάρωση ^d (%)	62,6	4,1

HR=αναλογία κινδύνου, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR=μερική ανταπόκριση

^α Δεν επετεύχθη η διάμεση συνολική επιβίωση γι' αμφότερα τα σκέλη. $p < 0,005$ για την OS.

^β Οι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε οφатуμουμάμπη περικόπησαν κατά την έναρξη του IMBRUVICA, εάν εφαρμόζονταν.

^γ Ανάλυση ευαισθησίας, στην οποία οι ασθενείς που διασταυρώθηκαν από το σκέλος της οφатуμουμάμπης δεν περικόπησαν κατά την ημερομηνία της πρώτης δόσης του IMBRUVICA.

^δ Σύμφωνα με την επιτροπή IRC. Απαιτούνται επαναληπτικές αξονικές τομογραφίες για να επιβεβαιωθεί η ανταπόκριση.

^ε Όλες οι επιτευχθείσες μερικές ανταποκρίσεις, $p < 0,0001$ για το ORR.

Διάμεση περίοδος παρακολούθησης της μελέτης=9 μήνες

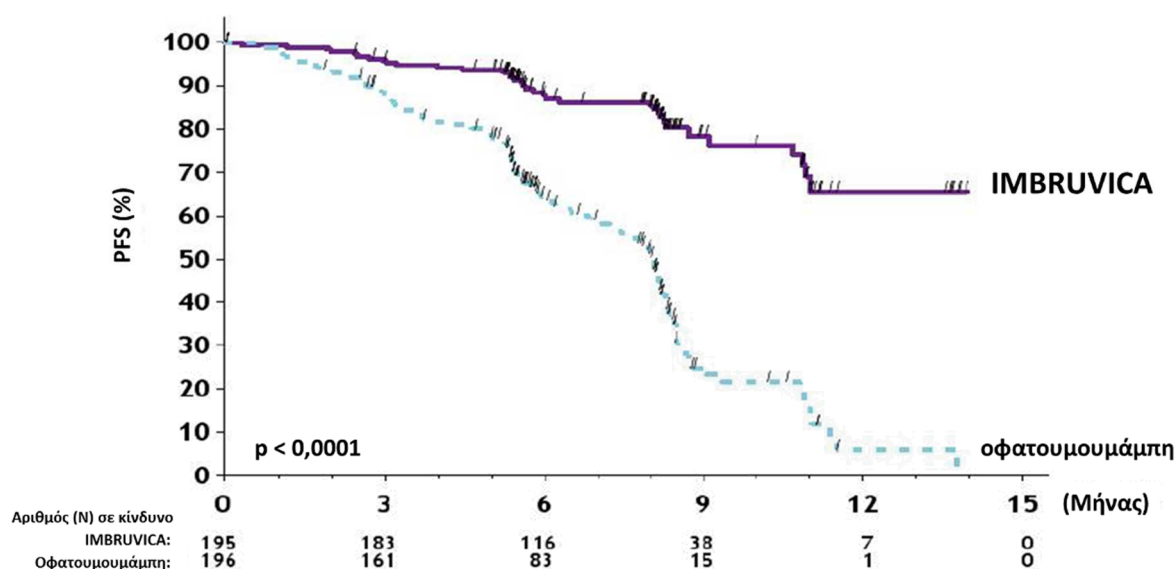
Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε όλες τις υπό εξέταση υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με και χωρίς έλλειψη του 17p, του προκαθορισμένου παράγοντα στρωματοποίησης (Πίνακας 17).

Πίνακας 17: Ανάλυση υποομάδας της PFS (Μελέτη PCYC-1112-CA)

	N	Αναλογία κινδύνου	95% CI
Όλοι οι συμμετέχοντες	391	0,210	(0,143, 0,308)
Έλλειψη του 17P			
Ναι	127	0,247	(0,136, 0,450)
Όχι	264	0,194	(0,117, 0,323)
Ανθεκτική νόσος σε ανάλογο πουρίνης			
Ναι	175	0,178	(0,100, 0,320)
Όχι	216	0,242	(0,145, 0,404)
Ηλικία			
< 65	152	0,166	(0,088, 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149, 0,395)
Αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας			
< 3	198	0,189	(0,100, 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130, 0,344)
Ογκώδης νόσος			
< 5 cm	163	0,237	(0,127, 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117, 0,311)
Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης			

Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 12.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1112- CA

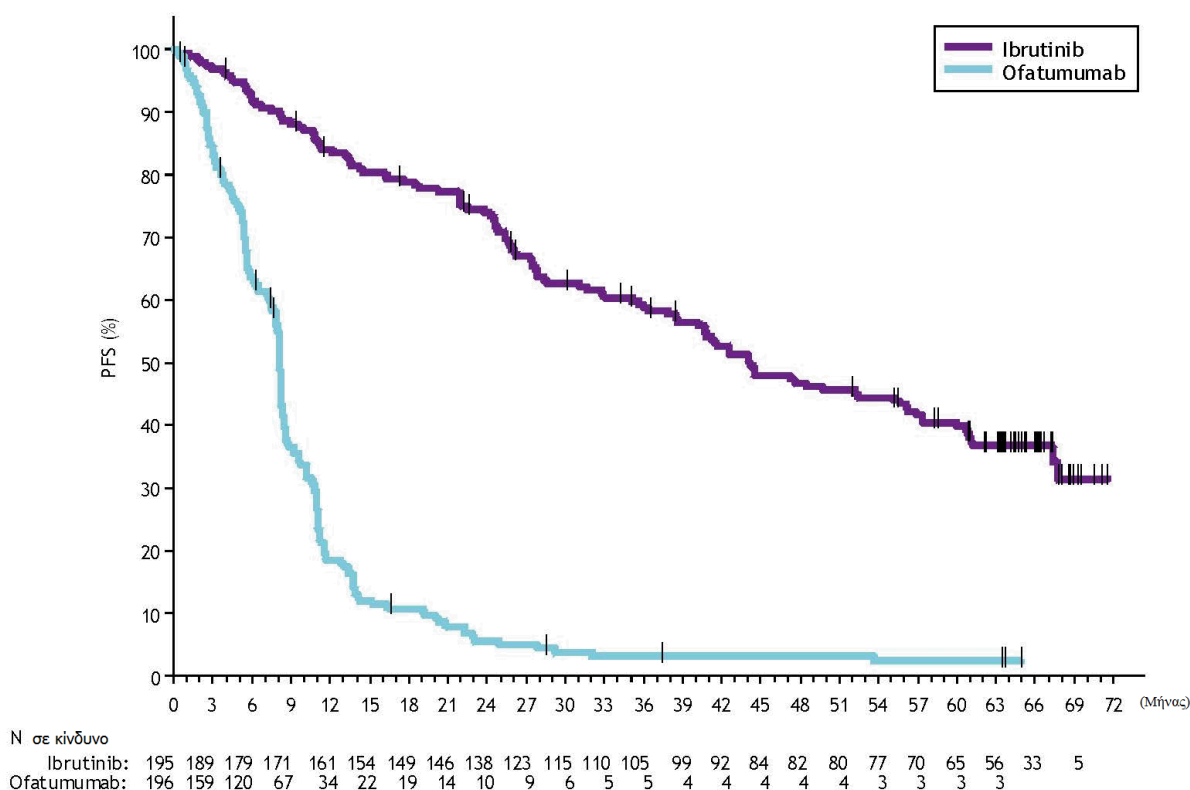


Τελική Ανάλυση της παρακολούθησης 65 μηνών

Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 65 μηνών στη Μελέτη PCYC-1112-CA, στους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA παρατηρήθηκε 85% μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η διάμεση, αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL ήταν 44,1 μήνες [95% CI (38,47, 56,18)] στο σκέλος του IMBRUVICA και 8,1 μήνες [95% CI (7,79, 8,25)] στο σκέλος της οφατουμουμάμπης, αντίστοιχα, HR=0,15 [95% CI (0,11, 0,20)]. Η επικαιροποιημένη καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 13. Το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR ήταν 87,7% στο σκέλος του IMBRUVICA έναντι 22,4% στο σκέλος της οφατουμουμάμπης. Κατά την τελική ανάλυση, 133 (67,9%) από τους 196 συμμετέχοντες που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στο σκέλος θεραπείας με οφατουμουμάμπη μετέβησαν σε θεραπεία με ibrutinib. Η διάμεση αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS2 (χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το PFS σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL ήταν 65,4 μήνες [95% CI (51,61, μη εκτιμώμενος)] στο σκέλος του IMBRUVICA και 38,5 μήνες [95% CI (19,98, 47,24)] στο σκέλος της οφατουμουμάμπης, αντίστοιχα, HR=0,54 [95% CI (0,41, 0,71)]. Η διάμεση OS ήταν 67,7 μήνες [95% CI (61,0, μη εκτιμώμενος)] στο σκέλος του IMBRUVICA.

Η επίδραση της θεραπείας του ibrutinib στη μελέτη PCYC-1112-CA ήταν σταθερή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με έλλειψη του 17p/μετάλλαξη TP53, έλλειψη του 11q και/ή μη μεταλλαγμένη IGHV.

Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1112-CA στην Τελική Ανάλυση με Παρακολούθηση Διάρκειας 65 Μηνών



Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ, αξιολογήθηκαν επιπλέον σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή φάσης 3 μελέτης του IMBRUVICA σε συνδυασμό με BR έναντι εικονικού + BR (Μελέτη CLL3001). Οι ασθενείς (n=578) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με BR έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν BR για μέγιστο χρονικό διάστημα 6 κύκλων 28-ημερών. Η μπενδαμουστίνη δόθηκε σε δόση 70 mg/m² ενδοφλεβίως σε 30 λεπτά στον Κύκλο 1, τις Ημέρες 2 και 3, και στους

Κύκλους 2-6, τις Ημέρες 1 και 2 για συνολικά έως 6 κύκλους. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m² κατά τον πρώτο κύκλο, Ημέρα 1 και 500 mg/m² στους Κύκλους από 2 έως 6, Ημέρα 1. Ενενήντα ασθενείς τυχαίοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο + BR διασταυρώθηκαν για να λάβουν το IMBRUVICA ακολούθως της επιβεβαίωσης εξέλιξης από την επιτροπή IRC. Η Διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος, 31 έως 86 έτη), 66% ήταν άρρενες, και 91% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6 έτη και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 56% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, 26% είχαν έλλειψη 11q.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη CLL3001)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + BR N=289	Εικονικό φάρμακο + BR N=289
PFS^a		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν έχει επιτευχθεί	13,3 (11,3, 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150, 0,276]	
ORR ^β %	82,7	67,8
OS ^γ	HR = 0,628 [95% CI: 0,385, 1,024]	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου ORR=συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

^a Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC.

^β Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC, ORR (πλήρης ανταπόκριση, πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση).

^γ Η Διάμεση Συνολική επιβίωση δεν επιτυγχάνεται και για τα δύο σκέλη.

WM

Μονοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε WM (IgM- εκκριτικό λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα) αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή 63 ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη (εύρος: 44 έως 86 έτη), το 76% ήταν άρρενες και το 95% Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 74 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή IgM του ορού ήταν 3,5 g/dl, και 60% των ασθενών ήταν αναιμικοί (αιμοσφαιρίνη ≤ 11 g/dl ή 6,8 mmol/l).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 420 mg μία φορά την ημέρα μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που υιοθετήθηκαν από την Τρίτη Διεθνή Ημερίδα WM. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 19: ORR και DOR σε ασθενείς με WM

	Σύνολο (N=63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Διάμεση DOR μήνες (εύρος)	NR (0,03+, 18,8+)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης, NR=δεν επετεύχθη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση, ORR=MR+PR+VGPR

Διάμεση περίοδος παρακολούθησης της μελέτης=14,8 μήνες

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,7-13,4 μήνες). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης από μία IRC και επέδειξαν ORR της τάξεως του 83% με ποσοστό VGPR 11% και ποσοστό PR 51%.

Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA στη WM αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε ασθενείς με WM, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (PCYC-1127-CA). Οι ασθενείς (n=150) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν IMBRUVICA 420 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε εβδομαδιαία βάση στη δόση των 375 mg/m² για 4 συνεχόμενες εβδομάδες (εβδομάδες 1-4) και στη συνέχεια ακολούθησε ένας δεύτερος κύκλος εβδομαδιαίας χορήγησης ριτουξιμάμπης για 4 συνεχόμενες εβδομάδες (εβδομάδες 17-20).

Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος, 36 έως 89 έτη), το 66% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 93% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 κατά ECOG και το 7% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 2 κατά ECOG. Το 45% των ασθενών δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και το 55% των ασθενών είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 52,6 μήνες (πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς=6,5 μήνες και ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν=94,3 μήνες). Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 6 θεραπείες). Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση τιμή της IgM στον ορό ήταν 3,2 g/dL (εύρος, 0,6 έως 8,3 g/dL), το 63% των ασθενών είχαν αναιμία (αιμοσφαιρίνη ≤11 g/dL ή 6,8 mmol/L) και μεταλλάξεις MYD88 L265P ήταν παρούσες στο 77% των ασθενών, απύσες στο 13% των ασθενών ενώ το 9% των ασθενών δεν ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την κατάσταση της μετάλλαξης.

Κατά την αρχική ανάλυση, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 26,5 μήνες, η αξιολογούμενη από την IRC αναλογία κινδύνου της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 0,20 [95% CI (0,11, 0,38)]. Οι αναλογίες κινδύνου της PFS για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και τους ασθενείς με ή χωρίς μεταλλάξεις MYD88 L265P ήταν σε συμφωνία με την αναλογία κινδύνου της PFS για τον ITT πληθυσμό.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA+ριτουξιμάμπη και στο 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο+ριτουξιμάμπη.

Αναζωπύρωση του όγκου με τη μορφή αύξησης της IgM εμφανίστηκε στο 8,0% των συμμετεχόντων στο σκέλος IMBRUVICA+ριτουξιμάμπη και στο 46,7% των συμμετεχόντων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου+ριτουξιμάμπη.

Τελική Ανάλυση της παρακολούθησης των 63 μηνών

Με συνολική διάρκεια παρακολούθησης 63 μηνών, τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας, αξιολογούμενα από μία IRC κατά την τελική ανάλυση για την PCYC-1127-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 20 και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 14. Οι αναλογίες κινδύνου της PFS για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (0,31 [95% CI (0,14, 0,69)]) και τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (0,22 [95% CI (0,11, 0,43)]) ήταν σε συμφωνία με την αναλογία κινδύνου της PFS για τον ITT πληθυσμό.

Πίνακας 20: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη PCYC-1127-CA (Τελική ανάλυση*)

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + R N=75	Εικονικό φάρμακο + R N=75
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου ^{α,β}		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	22 (29)	50 (67)
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	20,3 (13,0, 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15, 0,42)	
Τιμή-P	<0,0001	
Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,1 (11,1, 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05, 0,21)	
Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης ^γ (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Διάμεση διάρκεια συνολικής ανταπόκρισης, μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Ποσοστό Ανταπόκρισης (CR, VGPR, PR) ^{γ,δ} (%)		
	57 (76,0)	23 (30,7)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (1,9+, 58,9+)	Δεν επετεύχθη (4,6, 49,7+)
Ποσοστό Διατήρησης της Βελτίωσης της Αιμοσφαιρίνης ^{γ,ε} (%)		
	77,3	42,7

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, HR=αναλογία κινδύνου, MR=ελάχιστη ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, R=Rituximab, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση

* Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης στη μελέτη = 49,7 μήνες.

^α Αξιολόγηση μέσω IRC.

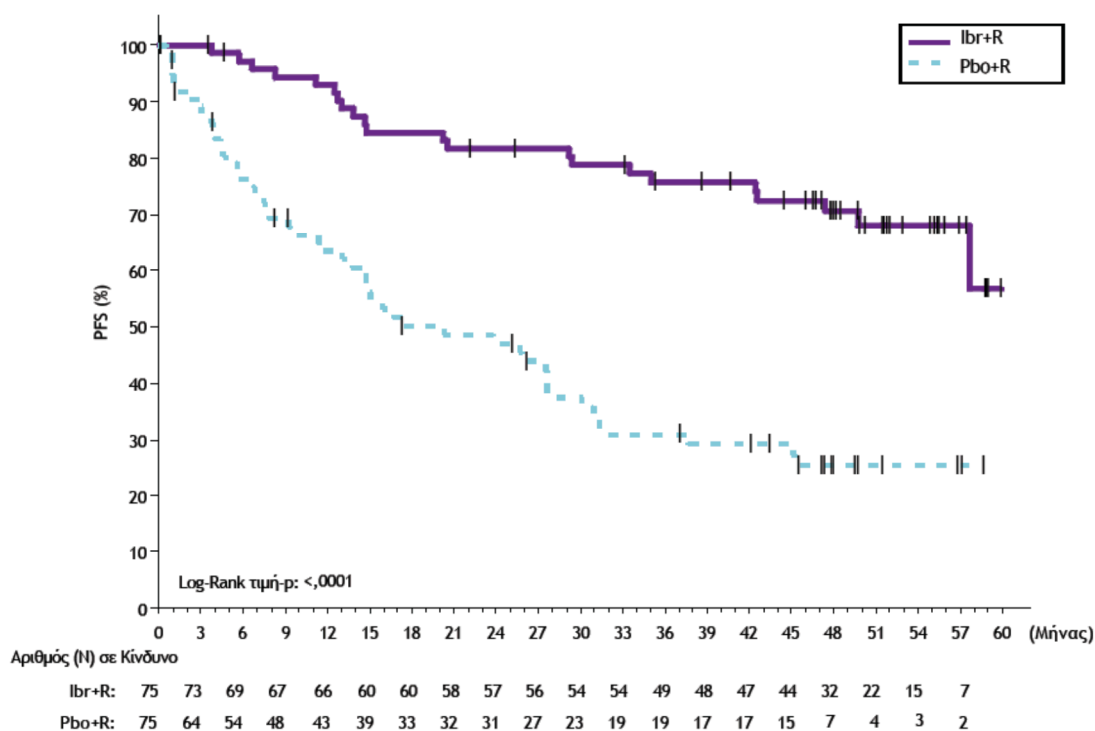
^β Οι εκτιμήσεις της PFS στα 4 χρόνια ήταν 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] στο σκέλος IMBRUVICA + R έναντι 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] στο σκέλος εικονικό φάρμακο + R.

^γ Η σχετιζόμενη με το ποσοστό ανταπόκρισης τιμή p ήταν <0,0001.

^δ Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 76% έναντι 41% για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 76% έναντι 22% για τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν για το σκέλος IMBRUVICA + R έναντι του σκέλους εικονικό φάρμακο + R, αντίστοιχα.

^ε Ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 g/dL σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ανεξάρτητα από την αρχική τιμή ή αύξηση σε τιμή >11 g/dL με βελτίωση $\geq 0,5$ g/dL εάν η αρχική τιμή ήταν ≤ 11 g/dL.

Εικόνα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη Μελέτη PCYC-1127-CA (Τελική Ανάλυση)



Στη Μελέτη PCYC-1127-CA υπήρχε ένα ξεχωριστό σκέλος μονοθεραπείας με 31 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για WM στους οποίους έχει αποτύχει προηγούμενη θεραπεία που περιέχει ριτουξιμάμπη, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με IMBRUVICA. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος, 47 έως 90 έτη). Κατά την έναρξη της μελέτης το 81% των ασθενών είχαν λειτουργική κατάσταση 0 ή 1 κατά ECOG και το 19% είχαν λειτουργική κατάσταση 2 κατά ECOG. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 4 (εύρος, 1 έως 7 θεραπείες). Με συνολική διάρκεια παρακολούθησης 61 μηνών, το ποσοστό ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε στο σκέλος της μονοθεραπείας στη Μελέτη PCYC-1127-CA σύμφωνα με την αξιολόγηση της IRC ήταν 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 33 μήνες (εύρος 2,4 έως 60,2+ μήνες). Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης σύμφωνα με την IRC που παρατηρήθηκε στο σκέλος της μονοθεραπείας ήταν 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Η διάμεση διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης ήταν 39 μήνες (εύρος 2,07 έως 60,2+ μήνες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του IMBRUVICA σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 με δύο μέρη (LYM3003) του IMBRUVICA σε συνδυασμό είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ετοποσίδης και δεξαμεθαζόνης (RICE) είτε με ένα σχήμα ριτουξιμάμπης, βινκριστίνης, ιφωσφαμίδης, καρβοπλατίνης, ιδαρουβικίνης και δεξαμεθαζόνης (RVIC1), ως υποκείμενη θεραπεία.

Το μέρος 1 της μελέτης (21 ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών) αξιολόγησε τη δόση που επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στο μέρος 2 (51 ασθενείς ηλικίας 3 έως 19 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Στο μέρος 2, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA σε ημερήσια δόση 440 mg/m² (ηλικία κάτω των 12 ετών) ή 329 mg/m² (ηλικία 12 ετών και άνω) μαζί με την υποκείμενη θεραπεία είτε την υποκείμενη θεραπεία μόνη της, μέχρι την ολοκλήρωση 3 κύκλων θεραπείας, τη μεταμόσχευση, την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο, αυτό της ανωτερότητας ως προς την επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων

(EFS) δεν εκπληρώθηκε, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει πρόσθετο όφελος από την προσθήκη του ibrutinib στο RICE ή το RVIC1 (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το ibrutinib απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση με διάμεσο T_{max} 1 έως 2 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε κατάσταση νηστείας ($n=8$) ήταν 2,9% (90% CI=2,1 – 3,9) και διπλασιάστηκε όταν συνδυάστηκε με γεύμα. Η φαρμακοκινητική του ibrutinib δεν διαφέρει σημαντικά στους ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες B-κυττάρων. Η έκθεση σε ibrutinib αυξάνει με δόσεις έως 840 mg. Η σταθερή κατάσταση της AUC, η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς στα 560 mg είναι (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση) 953 ± 705 ng h/ml. Η χορήγηση του ibrutinib σε κατάσταση νηστείας οδήγησε σε περίπου 60% έκθεση (AUC_{last}) συγκριτικά με είτε 30 λεπτά πριν από, 30 λεπτά μετά από (κατάσταση μη νηστείας) ή 2 ώρες μετά από πλούσιο σε λιπαρά πρωινό.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, συγκριτικά με χορήγηση μόνο ibrutinib, οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (90% CI) ήταν 83% (68-102%), 92% (78-110%), και 38% (26-53%) για τις AUC_{0-24} , AUC_{last} , και C_{max} , αντίστοιχα.

Κατανομή

Η αναστρέψιμη δέσμευση του ibrutinib στην πρωτεΐνη του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν 97,3% χωρίς να εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος των 50 έως 1.000 ng/ml. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ($V_{d,ss}/F$) ήταν περίπου 10.000 l.

Βιομετασχηματισμός

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 για να παράξει διϋδροδιολικό μεταβολίτη με ανασταλτική δραστηριότητα έναντι του BTK περίπου 15 φορές κάτω από αυτή του ibrutinib. Η εμπλοκή του CYP2D6 στον μεταβολισμό του ibrutinib φαίνεται να είναι ελάχιστη.

Επομένως, δεν απαιτούνται προφυλάξεις στους ασθενείς με διαφορετικούς γονότυπους CYP2D6.

Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1.000 l/ώρα. Η ημίσεια ζωή του ibrutinib είναι 4 έως 13 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου [^{14}C]-ibrutinib σε υγιή άτομα, περίπου το 90% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε εντός 168 ωρών, με την πλειονότητα (80%) να απεκκρίνεται στα κόπρανα και < 10% να απεκκρίνεται στα ούρα. Το αμετάβλητο ibrutinib αντιστοιχούσε στο 1% περίπου του ραδιοσημασμένου απεκκριθέντος προϊόντος στα κόπρανα και καθόλου στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υπέδειξε ότι η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι γενικά η έκθεση στο ibrutinib σε παιδιά με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B κύτταρα, ηλικίας 12 ετών και άνω, τα οποία έλαβαν ημερήσια δόση 329 mg/m², και ηλικίας 3 ετών έως κάτω από 12 ετών, τα οποία έλαβαν ημερήσια δόση 440 mg/m², ήταν γενικά εντός του εύρους των τιμών έκθεσης που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ημερήσια δόση 560 mg.

Φύλο

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το φύλο δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

Φυλή

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασης της φυλής στη φαρμακοκινητική του ibrutinib.

Σωματικό βάρος

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το σωματικό βάρος (εύρος: 41-146 kg, μέσος όρος [SD]: 83 [19 kg]) είχε αμελητέα επίδραση στην κάθαρση του ibrutinib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το ibrutinib είχε ελάχιστη νεφρική κάθαρση. Η απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα είναι < 10% της δόσης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα ειδικές μελέτες σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Μια δοκιμή για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε σε άτομα χωρίς καρκίνο όπου χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 140 mg φαρμακευτικού προϊόντος σε συνθήκες νηστείας. Η επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, αλλά κατά μέσο όρο μια αύξηση 2,7, 8,2 και 9,8 φορές στην έκθεση με ibrutinib (AUC_{last}) παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια (n=6: Child-Pugh class A), μέτρια (n=10: Child-Pugh class B) και σοβαρή (n=8: Child-Pugh class C) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα. Το ελεύθερο κλάσμα του ibrutinib αυξήθηκε, επίσης, με τον βαθμό της δυσλειτουργίας, με 3,0, 3,8 και 4,8% στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 3,3% στο πλάσμα από τα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου αυτής της μελέτης. Η αντίστοιχη αύξηση στην έκθεση του μη δεσμευμένου ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) εκτιμάται ότι θα είναι 4,1-, 9,8- και 13-φορές στα άτομα με μέτρια, ήπια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συγχωρήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι το ibrutinib δεν είναι υπόστρωμα των P-gr, ούτε άλλων μεγάλων μεταφορέων, εκτός του OCT2. Ο μεταβολίτης της διυδροδιόλης και άλλοι μεταβολίτες είναι υποστρώματα της P-gr. Το ibrutinib είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-gr και της BCRP (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους. Το ibrutinib βρέθηκε ότι επάγει γαστρεντερικές διαταραχές (μαλακά κόπρανα/διάρροια και/ή φλεγμονή) και εξάλειψη λεμφοκυττάρων στους αρουραίους και σκύλους με Επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) 30 mg/kg/ημέρα σε αμφοτέρω τα είδη. Βάσει της μέσης έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 560 mg/ημέρα, οι λόγοι της AUC ήταν 2,6 και 21 στο NOAEL στους άρρενες και θήλεις αρουραίους, και 0,4 και 1,8 στο NOAEL στους άρρενες και θήλεις σκύλους, αντίστοιχα. Τα όρια του Χαμηλότερου Επιπέδου Παρατήρησης Επιπτώσεων (LOEL) (60 mg/kg/ημέρα) στον σκύλο ήταν 3,6 φορές (στους άρρενες) και 2,3 φορές (στους θήλεις). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μέτρια παγκρεατική ατροφία λοβών (η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη) σε δόσεις ≥ 100 mg/kg στους άρρενες αρουραίους (όριο έκθεσης AUC 2,6 φορές) και δεν παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 21,3-φορές). Ήπια μείωση στο δοκιδώδες και το φλοιώδες οστό παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν ≥ 100 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 20,3-φορές). Όλα τα γαστρεντερικά, λεμφικά και οστικά ευρήματα ανέκαμψαν μετά από περιόδους ανάκαμψης 6-13 εβδομάδων. Τα παγκρεατικά ευρήματα ανέκαμψαν εν μέρει κατά τη διάρκεια συγκρίσιμων περιόδων αναστροφής.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες νεανικής τοξικότητας.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Το ibrutinib δεν ήταν καρκινογόνο σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών στο διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από στόματος δόσεις έως 2.000 mg/kg/ημέρα με ένα περιθώριο έκθεσης περίπου 23 (άρρενες) έως 37 (θήλειες) φορές την AUC του ibrutinib στον άνθρωπο σε δόση 560 mg ημερησίως. Το ibrutinib δεν διαθέτει γονοτοξικές ιδιότητες όταν ελέγχθηκε σε βακτήρια, κύτταρα θηλαστικών ή σε επίμυες.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib στη δόση των 80 mg/kg/ημέρα σχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση και αυξημένες σπλαχνικές δυσπλασίες (καρδιάς και μειζόνων αγγείων) και σκελετικές ποικιλομορφίες με όριο έκθεσης 14 φορές την AUC που εντοπίστηκε στους ασθενείς στην ημερήσια δόση των 560 mg. Στη δόση των ≥ 40 mg/kg/ημέρα, το ibrutinib σχετίστηκε με μειωμένα βάρη εμβρύων (λόγος AUC $\geq 5,6$ συγκριτικά με την ημερήσια δόση των 560 mg στους ασθενείς). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,3 φορές την AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib σε δόση 15 mg/kg/ημέρα ή μεγαλύτερη συσχετίστηκε με σκελετικές δυσπλασίες (συνένωση στερνιδίων) και το ibrutinib στη δόση των 45 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση. Το ibrutinib προκάλεσε δυσπλασίες στα κουνέλια στη δόση των 15 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,0 φορές η έκθεση (AUC) σε ασθενείς με ΛΚΜ στους οποίους χορηγείται ibrutinib στη δόση των 560 mg την ημέρα και 2,8 φορές η έκθεση σε ασθενείς με ΧΛΛ ή WM που λαμβάνουν ibrutinib στη δόση των 420 mg την ημέρα). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,7 φορές η AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (HED 16 mg/kg/ημέρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)

Λεπτό υμένιο

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυβινυλαλκοόλη

Τάλκης
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Μέλαν οξειδίο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E172)

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκης
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δύο κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/αλουμινίου με 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία σε μία χάρτινη αναδιπλούμενη θήκη. Κάθε κουτί περιέχει 2 αναδιπλούμενες θήκες (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Δύο κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/αλουμινίου με 5 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η κάθε μία σε μία χάρτινη αναδιπλούμενη θήκη. Κάθε κουτί περιέχει 3 αναδιπλούμενες θήκες (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/945/007 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)

EU/1/14/945/008 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/945/009 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)

EU/1/14/945/010 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/945/011 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)

EU/1/14/945/005 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/945/012 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)

EU/1/14/945/006 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Οκτωβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

IMBRUVICA Σκληρά Καψάκια

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

IMBRUVICA Επικαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΨΑΚΙΟ 140 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΚΑΨΑΚΙΟ 140 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg καψάκια
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 καψάκια
120 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 140 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/007 (28 δισκία)
EU/1/14/945/008 (30 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 140 MG (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Από στόματος χρήση

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 140 MG (30 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 140 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg δισκία
ibrutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 280 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/009 (28 δισκία)
EU/1/14/945/010 (30 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 280 MG (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Από στόματος χρήση

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 280 MG (30 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 280 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 280 mg δισκία
ibrutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 420 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/011 (28 δισκία)
EU/1/14/945/005 (30 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 420 MG (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Από στόματος χρήση

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 420 MG (30 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 420 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 420 mg δισκία
ibrutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 560 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/012 (28 δισκία)
EU/1/14/945/006 (30 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 560 MG (28 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

Από στόματος χρήση

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 560 MG (30 ημέρες)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ibrutinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/945/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 560 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 560 mg δισκία
ibrutinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια ibrutinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IMBRUVICA
3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IMBRUVICA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το IMBRUVICA

Το IMBRUVICA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ibrutinib. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης.

Ποια είναι η χρήση του IMBRUVICA

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων του αίματος στους ενήλικες:

- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ), μία μορφή καρκίνου, η οποία επηρεάζει τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενως θεραπεία για το ΛΚΜ και για τους οποίους η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θα ήταν κατάλληλη, ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, η οποία επηρεάζει επίσης τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενως θεραπεία για τη ΧΛΛ ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενως θεραπεία για τη WM ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία χορηγούμενη μαζί με ένα αντίσωμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη θεραπεία.

Τρόπος δράσης του IMBRUVICA

Στο ΛΚΜ, τη ΧΛΛ και την WM, το IMBRUVICA δρα παρεμποδίζοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μία πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Παρεμποδίζοντας αυτή την πρωτεΐνη, το IMBRUVICA βοηθά στη θανάτωση και μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, επιβραδύνει την επιδείνωση του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IMBRUVICA

Μην πάρετε το IMBRUVICA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ibrutinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν λαμβάνετε ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη. Εάν δεν είστε σίγουρος/η σχετικά με αυτό, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA:

- εάν είχατε στο παρελθόν ασυνήθεις μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα ή συμπληρώματα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο «**Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA**»)
- εάν έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ή έχετε ιστορικό ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, ή εάν αισθάνεσθε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, αίσθημα ζάλης, απώλεια της συνείδησης ή σχεδόν λιποθυμία, θωρακικό άλγος ή πρησμένα πόδια
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένου εάν είχατε ποτέ ή έχετε τώρα ηπατίτιδα Β (μία λοίμωξη του ήπατος)
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, ειδικά εάν αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο απορροφούνται τροφές ή φάρμακα από το στομάχι ή το έντερό σας
- εάν προγραμματίζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση - ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA για μικρό χρονικό διάστημα (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά τη χειρουργική επέμβασή σας
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε ή ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο «**Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**»).

Ενόσω λαμβάνετε το IMBRUVICA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσει σε εσάς τα εξής: απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη ή δυσκολία στη βαδισή ή απώλεια της όρασης – τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ή εάν κάποιος άλλος παρατηρήσει σε εσάς: ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στα άκρα (ιδίως στη μία πλευρά του σώματος), ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση του λόγου, απώλεια όρασης, δυσκολία στη βαδισή, απώλεια ισορροπίας ή έλλειψη συντονισμού, ξαφνική σοβαρή κεφαλαλγία χωρίς γνωστή αιτιολογία. Μπορεί να αποτελούν ενδείξεις και συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πόνο στο επάνω αριστερό μέρος της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), πόνο αριστερά κάτω από τον θώρακα ή στο άκρο του αριστερού ώμου σας (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα ρήξης της σπλήνας) μετά τη διακοπή της λήψης του IMBRUVICA.

Επιδράσεις στην καρδιά

Η θεραπεία με το IMBRUVICA μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, ειδικά εάν έχετε ήδη καρδιακές ασθένειες όπως προβλήματα ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια, υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν έχετε διαβήτη ή είστε προχωρημένης ηλικίας. Οι επιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και θα μπορούσαν να προκαλέσουν θάνατο, συμπεριλαμβανομένου ορισμένων φορές αιφνίδιου θανάτου. Η καρδιακή σας λειτουργία θα ελέγχεται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMBRUVICA. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν νιώσετε δύσπνοια, έχετε δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε, πρήξιμο

των άκρων ποδών, των αστραγάλων ή των ποδιών και αδυναμία/κούραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA - αυτά μπορεί να είναι σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Λοιμώξεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMBRUVICA μπορεί να προσβληθείτε από ιογενείς, βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις. Σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό, ρίγη, αδυναμία, σύγχυση, πόνο στο σώμα, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, αίσθημα κόπωσης ή δύσπνοια, κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών (ίκτερο), ενημερώστε τον γιατρό σας. Μπορεί να πρόκειται για σημεία λοίμωξης.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές υπερβολικής ενεργοποίησης των λευκών αιμοσφαιρίων που σχετίζεται με φλεγμονή (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα όπως πυρετό, πρήξιμο στους αδένες, μολωπισμό ή δερματικό εξάνθημα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εξετάσεις και έλεγχοι πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, ή επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για TLS.

Λεμφοκυττάρωση: Οι εργαστηριακές εξετάσεις ενδέχεται να δείξουν αύξηση στα λευκοκύτταρα (τα οποία ονομάζονται «λεμφοκύτταρα») στο αίμα σας κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας. Αυτό αναμένεται και ενδέχεται να διαρκέσει μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο καρκίνος του αίματός σας επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αιμοδιάγραμμά σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να πρέπει να σας δώσει άλλο φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το τι σημαίνουν τα αποτελέσματα της εξέτασής σας.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ: Ο γιατρός σας θα κάνει ορισμένες εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί σωστά ή ότι δεν έχετε κάποια λοίμωξη του ήπατος, γνωστή ως ιογενής ηπατίτιδα, ή εάν η ηπατίτιδα Β έχει καταστεί ενεργή ξανά, το οποίο θα μπορούσε να έχει θανατηφόρο κατάληξη.

Παιδιά και έφηβοι

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει γιατί το IMBRUVICA ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του IMBRUVICA.

Το IMBRUVICA ενδέχεται να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που λάβετε άλλα φάρμακα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτό περιλαμβάνεται:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως είναι η ιβουπροφαίνη ή η ναπροξένη
- αντιπηκτικά, όπως είναι η βαρφαρίνη, η ηπαρίνη ή άλλα φάρμακα για τους θρόμβους του αίματος
- συμπληρώματα, τα οποία ενδέχεται να σας αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως είναι το ιχθυέλαιο, η βιταμίνη Ε ή ο λιναρόσπορος.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα – Οι επιδράσεις του IMBRUVICA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν πάρετε IMBRUVICA μαζί με κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων – κλαριθρομυκίνη, τελθιρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις – ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV – ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, σακουνίναβιρη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία - απρεπιτάνη
- φάρμακα για την κατάθλιψη - νεφαζοδόνη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αναστολείς της κινάσης για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου – κριζοτινίμη ή ιματινίμη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή το θωρακικό άλγος, – διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη
- φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης - ροσουβαστατίνη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη
- φάρμακα για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων ή για τη θεραπεία της επιληψίας, ή φάρμακα για τη θεραπεία μίας επώδυνης κατάστασης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου - καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

Εάν λαμβάνετε διγοξίνη, ένα φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για καρδιακά προβλήματα, ή μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου και τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. για ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση), θα πρέπει να ληφθεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

Το IMBRUVICA με τροφή

Μην πάρετε το IMBRUVICA μαζί με γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (πικρά πορτοκάλια) – αυτό περιλαμβάνει τη βρώση του φρούτου, την πόση του χυμού ή τη λήψη συμπληρώματος που μπορεί να τα περιέχει. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του IMBRUVICA στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του IMBRUVICA σε εγκύους γυναίκες.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για έως τρεις μήνες μετά από τη λήψη του IMBRUVICA προκειμένου να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- Μην θηλάζετε ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά από τη λήψη του IMBRUVICA, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το IMBRUVICA περιέχει νάτριο

Το IMBRUVICA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι τέσσερα καψάκια (560 mg) μία φορά την ημέρα.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)/ μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι τρία καψάκια (420 mg) μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας.

Λήψη του φαρμάκου

- Παίρνετε τα καψάκια από το στόμα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε τα καψάκια την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.
- Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. Μην τα ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο.

Πάρτε μαζί σας τα καψάκια και αυτό το φυλλάδιο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το IMBRUVICA

- Εάν παραλείψατε μία δόση, η δόση μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

Σταματήστε να παίρνετε το IMBRUVICA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

κνησμώδες εξάνθημα με ανώμαλη υφή, δυσκολία κατά την αναπνοή, οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λάρυγγα - ενδέχεται να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

Ενημερώστε αμέσως γιατρό εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες B-κυττάρων:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Σε αυτά θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ή των πνευμόνων ή του δέρματος
- αίμα στο στομάχι, το έντερο, τα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος ή αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών
- στοματικά έλκη
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- δυσπεψία
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- δερματικό εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- πυρετός
- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- αύξηση στον αριθμό ή την αναλογία των λευκοκυττάρων που αποτυπώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αυξημένα επίπεδα «κρεατινίνης» στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- καρδιακή ανεπάρκεια
- έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, αίσθημα ζάλης, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, πιο συχνά καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
- θαμπή όραση
- ερυθρότητα του δέρματος
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- σπασμο των νυχιών
- κνίδωση
- ξαφνική νεφρική βλάβη

- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων με θανατηφόρο έκβαση
- σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις
- «επανενεργοποίηση» της ηπατίτιδας B (εάν είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα B, μπορεί να επανέλθει)
- αιμορραγία στην επιφάνεια του εγκεφάλου
- σύγχυση, πονοκέφαλος με κακή άρθρωση λόγου ή αίσθημα λιποθυμίας - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής εσωτερικής αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χείλη, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα
- παροδικό επεισόδιο μειωμένης εγκεφαλικής ή νευρικής λειτουργίας λόγω διακοπής της κυκλοφορίας του αίματος, εγκεφαλικό επεισόδιο
- αιμορραγία του οφθαλμού (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με απώλεια όρασης)
- φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού που μπορεί να επηρεάσει την όραση (ραγοειδίτιδα)
- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματά να χτυπά)
- μη φυσιολογικά αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- επώδυνη δερματική εξέλκωση (γαγγραινώδες πυόδερμα) ή κόκκινες, ανυψωμένες επώδυνες πλάκες στο δέρμα, πυρετός και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (αυτά μπορεί να είναι σημεία οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης ή συνδρόμου Sweet)
- μικρό, κόκκινο εξόγκωμα στο δέρμα που μπορεί να αιμορραγεί εύκολα (πυογόνο κοκκίωμα)
- φλεγμαίνοντα αιμοφόρα αγγεία στο δέρμα που μπορεί να οδηγήσουν σε εξάνθημα (δερματική αγγειίτιδα).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρά αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει συγκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους
- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA για μη προθεραπευμένο ΛΚΜ

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- στοματικά έλκη
- δυσκοιλιότητα
- πυρετός
- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Σε αυτές θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται λοιμώξεις των πνευμόνων ή του δέρματος
- αυξημένα επίπεδα «κρεατινίνης» στο αίμα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια

- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια)
- πονοκέφαλος
- ξαφνική νεφρική βλάβη
- δερματικό εξάνθημα
- αίμα στο στομάχι, το έντερο, τα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος ή αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε
- υψηλή αρτηριακή πίεση.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, αίσθημα ζάλης, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- δυσπεψία
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη
- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος
- αίσθημα ζάλης
- ερυθρότητα του δέρματος
- σπάσιμο των νυχιών
- κνίδωση
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θαμπή όραση
- σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις
- αιμορραγία του οφθαλμού
- παροδικό επεισόδιο μειωμένης εγκεφαλικής ή νευρικής λειτουργίας λόγω διακοπής της κυκλοφορίας του αίματος, εγκεφαλικό επεισόδιο
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χειλί, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμαίνοντα αιμοφόρα αγγεία στο δέρμα που μπορεί να οδηγήσουν σε εξάνθημα (δερματική αγγειίτιδα)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν

φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IMBRUVICA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IMBRUVICA

- Η δραστική ουσία είναι το ibrutinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - περιεχόμενο καψακίου: διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)
 - περίβλημα καψακίου: ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E171)
 - μελάνι εκτύπωσης: κομμέα λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του IMBRUVICA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IMBRUVICA είναι λευκά αδιαφανή, σκληρά καψάκια, τα οποία φέρουν την ένδειξη «ibr 140 mg» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Τα καψάκια παρέχονται σε πλαστική φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε φιάλη περιέχει είτε 90 είτε 120 καψάκια. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ibrutinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IMBRUVICA
3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IMBRUVICA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το IMBRUVICA

Το IMBRUVICA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ibrutinib. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κίνησης.

Ποια είναι η χρήση του IMBRUVICA

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων του αίματος στους ενήλικες:

- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ), μία μορφή καρκίνου, η οποία επηρεάζει τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπείας για το ΛΚΜ και για τους οποίους η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θα ήταν κατάλληλη, ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, η οποία επηρεάζει επίσης τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπείας για τη ΧΛΛ ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπείας για τη WM ή όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία χορηγούμενη μαζί με ένα αντίσωμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη θεραπεία.

Τρόπος δράσης του IMBRUVICA

Στο ΛΚΜ, τη ΧΛΛ και την WM, το IMBRUVICA δρα παρεμποδίζοντας την τυροσινική κίνηση του Bruton, μία πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Παρεμποδίζοντας αυτή την πρωτεΐνη, το IMBRUVICA βοηθά στη θανάτωση και μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, επιβραδύνει την επιδείνωση του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IMBRUVICA

Μην πάρετε το IMBRUVICA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ibrutinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν λαμβάνετε ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη. Εάν δεν είστε σίγουρος/η σχετικά με αυτό, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA:

- εάν είχατε στο παρελθόν ασυνήθεις μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα ή συμπληρώματα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο «**Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA**»)
- εάν έχετε ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ή έχετε ιστορικό ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, ή εάν αισθάνεσθε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, αίσθημα ζάλης, απώλεια της συνείδησης ή σχεδόν λιποθυμία, θωρακικό άλγος ή πρησμένα πόδια
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένου εάν είχατε ποτέ ή έχετε τώρα ηπατίτιδα Β (μία λοίμωξη του ήπατος)
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, ειδικά εάν αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο απορροφούνται τροφές ή φάρμακα από το στομάχι ή το έντερό σας
- εάν προγραμματίζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση - ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA για μικρό χρονικό διάστημα (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά τη χειρουργική επέμβασή σας
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε ή ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο «**Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**»).

Ενόσω λαμβάνετε το IMBRUVICA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσει σε εσάς τα εξής: απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη ή δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της όρασης – τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ή εάν κάποιος άλλος παρατηρήσει σε εσάς: ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στα άκρα (ιδίως στη μία πλευρά του σώματος), ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση του λόγου, απώλεια όρασης, δυσκολία στη βάδιση, απώλεια ισορροπίας ή έλλειψη συντονισμού, ξαφνική σοβαρή κεφαλαλγία χωρίς γνωστή αιτιολογία. Μπορεί να αποτελούν ενδείξεις και συμπτώματα εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πόνο στο επάνω αριστερό μέρος της κοιλιάς (κοιλιακής χώρας), πόνο αριστερά κάτω από τον θώρακα ή στο άκρο του αριστερού ώμου σας (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα ρήξης της σπλήνας) μετά τη διακοπή της λήψης του IMBRUVICA.

Επιδράσεις στην καρδιά

Η θεραπεία με το IMBRUVICA μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, ειδικά εάν έχετε ήδη καρδιακές ασθένειες όπως προβλήματα ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια, υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν έχετε διαβήτη ή είστε προχωρημένης ηλικίας. Οι επιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές και θα μπορούσαν να προκαλέσουν θάνατο, συμπεριλαμβανομένου ορισμένων φορές αιφνίδιου θανάτου. Η καρδιακή σας λειτουργία θα ελέγχεται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMBRUVICA. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν νιώσετε δύσπνοια, έχετε δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε, πρήξιμο

των άκρων ποδών, των αστραγάλων ή των ποδιών και αδυναμία/κούραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA -αυτά μπορεί να είναι σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Λοιμώξεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMBRUVICA μπορεί να προσβληθείτε από ιογενείς, βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις. Σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό, ρίγη, αδυναμία, σύγχυση, πόνο στο σώμα, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, αίσθημα κόπωσης ή δύσπνοια, κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών (ίκτερο), ενημερώστε τον γιατρό σας. Μπορεί να πρόκειται για σημεία λοίμωξης.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές υπερβολικής ενεργοποίησης των λευκών αιμοσφαιρίων που σχετίζεται με φλεγμονή (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα όπως πυρετό, πρήξιμο στους αδένες, μολωπισμό ή δερματικό εξάνθημα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εξετάσεις και έλεγχοι πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, ή επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για TLS.

Λεμφοκυττάρωση: Οι εργαστηριακές εξετάσεις ενδέχεται να δείξουν αύξηση στα λευκοκύτταρα (τα οποία ονομάζονται «λεμφοκύτταρα») στο αίμα σας κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας. Αυτό αναμένεται και ενδέχεται να διαρκέσει μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο καρκίνος του αίματός σας επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αιμοδιάγραμμά σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να πρέπει να σας δώσει άλλο φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το τι σημαίνουν τα αποτελέσματα της εξέτασής σας.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ: Ο γιατρός σας θα κάνει ορισμένες εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί σωστά ή ότι δεν έχετε κάποια λοίμωξη του ήπατος, γνωστή ως ιογενής ηπατίτιδα, ή εάν η ηπατίτιδα Β έχει καταστεί ενεργή ξανά, το οποίο θα μπορούσε να έχει θανατηφόρο κατάληξη.

Παιδιά και έφηβοι

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει γιατί το IMBRUVICA ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του IMBRUVICA.

Το IMBRUVICA ενδέχεται να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που λάβετε άλλα φάρμακα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτό περιλαμβάνεται:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως είναι η ιβουπροφαίνη ή η ναπροξένη
- αντιπηκτικά, όπως είναι η βαρφαρίνη, η ηπαρίνη ή άλλα φάρμακα για τους θρόμβους του αίματος
- συμπληρώματα, τα οποία ενδέχεται να σας αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως είναι το ιχθυέλαιο, η βιταμίνη Ε ή ο λιναρόσπορος.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα – Οι επιδράσεις του IMBRUVICA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν πάρετε IMBRUVICA μαζί με κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων – κλαριθρομυκίνη, τελλιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις – ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV – ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, σακουνιναβίρη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία - απρεπιτάνη
- φάρμακα για την κατάθλιψη - νεφαζοδόνη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αναστολείς της κινάσης για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου – κριζοτινίμη ή ιματινίμη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή το θωρακικό άλγος, – διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη
- φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης - ροσουβαστατίνη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη
- φάρμακα για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων ή για τη θεραπεία της επιληψίας, ή φάρμακα για τη θεραπεία μίας επώδυνης κατάστασης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου - καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

Εάν λαμβάνετε διγοξίνη, ένα φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για καρδιακά προβλήματα, ή μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου και τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. για ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση), θα πρέπει να ληφθεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

Το IMBRUVICA με τροφή

Μην πάρετε το IMBRUVICA μαζί με γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (πικρά πορτοκάλια) – αυτό περιλαμβάνει τη βρώση του φρούτου, την πόση του χυμού ή τη λήψη συμπληρώματος που μπορεί να τα περιέχει. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του IMBRUVICA στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του IMBRUVICA σε εγκύους γυναίκες.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για έως τρεις μήνες μετά από τη λήψη του IMBRUVICA προκειμένου να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- Μην θηλάζετε ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά από τη λήψη του IMBRUVICA, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη

Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη (ένα τύπο σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το IMBRUVICA περιέχει νάτριο

Το IMBRUVICA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε**Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ)**

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι 560 mg μία φορά την ημέρα.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)/ μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι 420 mg μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας.

Λήψη του φαρμάκου

- Παίρνετε τα δισκία από το στόμα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε τα δισκία την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα. Μην τα σπάτε ή τα μασάτε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο.

Πάρτε μαζί σας τα δισκία και αυτό το φυλλάδιο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το IMBRUVICA

- Εάν παραλείψατε μία δόση, η δόση μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

Σταματήστε να παίρνετε το IMBRUVICA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

κνησμώδες εξάνθημα με ανώμαλη υφή, δυσκολία κατά την αναπνοή, οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λάρυγγα - ενδέχεται να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

Ενημερώστε αμέσως γιατρό εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες B-κυττάρων:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Σε αυτά θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ή των πνευμόνων ή του δέρματος
- αίμα στο στομάχι, το έντερο, τα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος ή αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών
- στοματικά έλκη
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- δυσπεψία
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- δερματικό εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- πυρετός
- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- αύξηση στον αριθμό ή την αναλογία των λευκοκυττάρων που αποτυπώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αυξημένα επίπεδα «κρεατινίνης» στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- καρδιακή ανεπάρκεια
- έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, αίσθημα ζάλης, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, πιο συχνά καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
- θαμπή όραση
- ερυθρότητα του δέρματος
- κνίδωση
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη

- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- σπάσιμο των νυχιών
- ξαφνική νεφρική βλάβη
- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων με θανατηφόρο έκβαση
- σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις
- «επανενεργοποίηση» της ηπατίτιδας B (εάν είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα B, μπορεί να επανέλθει)
- αιμορραγία στην επιφάνεια του εγκεφάλου
- σύγχυση, πονοκέφαλος με κακή άρθρωση λόγου ή αίσθημα λιποθυμίας - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής εσωτερικής αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χείλη, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμούς εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα
- παροδικό επεισόδιο μειωμένης εγκεφαλικής ή νευρικής λειτουργίας λόγω διακοπής της κυκλοφορίας του αίματος, εγκεφαλικό επεισόδιο
- αιμορραγία του οφθαλμού (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με απώλεια όρασης)
- φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού που μπορεί να επηρεάσει την όραση (ραγοειδίτιδα)
- καρδιακή ανακοπή (η καρδιά σταματά να χτυπά)
- μη φυσιολογικά αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- επώδυνη δερματική εξέλκωση (γαγγραινώδες πυόδερμα) ή κόκκινες, ανυψωμένες επώδυνες πλάκες στο δέρμα, πυρετός και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (αυτά μπορεί να είναι σημεία οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης ή συνδρόμου Sweet)
- μικρό, κόκκινο εξόγκωμα στο δέρμα που μπορεί να αιμορραγεί εύκολα (πυογόνο κοκκίωμα)
- φλεγμαίνοντα αιμοφόρα αγγεία στο δέρμα που μπορεί να οδηγήσουν σε εξάνθημα (δερματική αγγειίτιδα).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρά αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει συγκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους
- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA για μη προθεραπευμένο ΛΚΜ

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- στοματικά έλκη
- δυσκοιλιότητα
- πυρετός
- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς,

βακτηριακής ή μυκητιασικής). Σε αυτές θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται λοιμώξεις των πνευμόνων ή του δέρματος

- αυξημένα επίπεδα «κρεατινίνης» στο αίμα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια)
- πονοκέφαλος
- ξαφνική νεφρική βλάβη
- δερματικό εξάνθημα
- αίμα στο στομάχι, το έντερο, τα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος ή αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε
- υψηλή αρτηριακή πίεση.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, αίσθημα ζάλης, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- δυσπεψία
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη
- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος
- αίσθημα ζάλης
- ερυθρότητα του δέρματος
- σπάσιμο των νυχιών
- κνίδωση
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θαμπή όραση
- σοβαρές μυκητιασικές λοιμώξεις
- αιμορραγία του οφθαλμού
- παροδικό επεισόδιο μειωμένης εγκεφαλικής ή νευρικής λειτουργίας λόγω διακοπής της κυκλοφορίας του αίματος, εγκεφαλικό επεισόδιο
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χείλη, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμούς εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμαίνοντα αιμοφόρα αγγεία στο δέρμα που μπορεί να οδηγήσουν σε εξάνθημα (δερματική αγγειίτιδα)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IMBRUVICA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IMBRUVICA

- Η δραστική ουσία είναι το ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: κολλοειδές άνδρο πυρίτιο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «**Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη**»), στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487).
 - Λεπτό υμένιο δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, διοξείδιο τιτανίου (E171),
Το IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και το IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχουν μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172),
Το IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχει μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172),
Το IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχει ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του IMBRUVICA και περιεχόμενα της συσκευασίας

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα στρογγυλά δισκία (9 mm) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «140» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ επιμήκη δισκία (15 mm σε μήκος και 7 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «280» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα επιμήκη δισκία (17,5 mm σε μήκος και 7,4 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «420» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα έως πορτοκαλί επιμήκη δισκία (19 mm σε μήκος και 8,1 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «560» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.