

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 140 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg ibrutiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Bijela neprozirna, tvrda kapsula duljine 22 mm, označena s „ibr 140 mg” crnom bojom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IMBRUVICA je u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (IMBRUVICA + R-CHOP), koja se izmjenjuje s protokolom R-DHAP (ili R-DHAox) bez lijeka IMBRUVICA nakon čega slijedi lijek IMBRUVICA u monoterapiji, indicirana za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) koji bi bili prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT).

IMBRUVICA je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om.

IMBRUVICA je u monoterapiji ili u kombinaciji s rituksimabom ili obinutuzumabom ili venetoklaxsom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) (vidjeti dio 5.1).

IMBRUVICA je u monoterapiji ili u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) indicirana za liječenje odraslih bolesnika s KLL koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

IMBRUVICA je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju, ili u prvoj liniji liječenja za bolesnike kod kojih kemoimunoterapija nije prikladno liječenje. IMBRUVICA je u kombinaciji s rituksimabom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s WM-om.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom mora započeti te nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

MCL

Liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om

Preporučena doza za liječenje prethodno neliječenog MCL-a je 560 mg ibrutiniba (četiri kapsule) jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Raspored primjene lijeka IMBRUVICA kod prethodno neliječenog MCL-a

Liječenje	Broj ciklusa	Terapija	IMBRUVICA
I. dio*	1., 3., 5.	IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom R-CHOP [§]	1. - 19. dan
	2., 4., 6.	R-DHAP ^{#§}	Bez primjene lijeka IMBRUVICA
II. dio [±]		IMBRUVICA	Jedanput na dan tijekom 24 mjeseca

R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon; R-DHAP = rituksimab, deksametazon, citarabin, cisplatin

*6 ciklusa; jedan ciklus iznosi 21 dan.

[§]Za informacije o doziranju pojedinog lijeka vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka.

[#]Međusobno zamjenjiv s R-DHAOx (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin).

[±]Liječenje treba započeti nakon oporavka vrijednosti periferne krvne slike. Dodatno se može primjenjivati rituksimab, u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje.

Liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om

Preporučena doza za liječenje prethodno liječenog MCL-a je 560 mg ibrutiniba (četiri kapsule) jedanput na dan u monoterapiji. Liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji treba nastaviti do progresije bolesti ili dok bolesnik više ne podnosi liječenje.

KLL i WM

Preporučena doza za liječenje kronične limfocitne leukemije ili Waldenströmove makroglobulinemije, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji, je 420 mg (tri kapsule) jedanput na dan (za detalje kombiniranih režima liječenja, vidjeti dio 5.1).

Liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji ili u kombinaciji s terapijom protutijelima na CD20 mora se nastaviti do progresije bolesti ili dok bolesnik više ne podnosi liječenje. Kad se primjenjuje u kombinaciji s venetoklaksom za liječenje KLL-a, lijek IMBRUVICA treba primijeniti u monoterapiji tijekom 3 ciklusa (1 ciklus traje 28 dana), nakon čega slijedi 12 ciklusa kombinacije IMBRUVICA plus venetoklaks. Za cjelovite informacije o doziranju venetoklaksa pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Kada se IMBRUVICA primjenjuje u kombinaciji s terapijom protutijelima na CD20, preporučuje se lijek IMBRUVICA primijeniti prije terapije protutijelima na CD20 ako se daju istoga dana.

Prilagodbe doze

Umjereni i snažni CYP3A4 inhibitori povećavaju izloženost ibrutinibu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kada se uzima istodobno s umjerenim CYP3A4 inhibitorima, doza ibrutiniba mora se sniziti na 280 mg jedanput na dan (dvije kapsule).

Kada se uzima istodobno sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, doza ibrutiniba mora se sniziti na 140 mg jedanput na dan (jedna kapsula) ili prekinuti primjena na najviše 7 dana.

Liječenje lijekom IMBRUVICA mora se prekinuti za svaku novu pojavu ili pogoršanje zatajenja srca stupnja 2, srčanih aritmija stupnja 3, ne-hematološke toksičnosti stupnja ≥ 3 , neutropenije s infekcijom ili vrućicom stupnja 3 ili višeg, ili hematološke toksičnosti stupnja 4. Jednom kada se simptomi toksičnosti povuku na stupanj 1 ili vrate na početno stanje (oporavak), nastavite liječenje lijekom IMBRUVICA u preporučenoj dozi prema tablicama u nastavku.

Preporučene prilagodbe doza za nesrčane događaje opisane su niže:

Događaji[†]	Pojava toksičnosti	Prilagodba doze nakon oporavka za limfom plaštenih stanica	Prilagodba doze nakon oporavka za kroničnu limfocitnu leukemiju/Waldenströmovu makroglobulinemiju
Ne-hematološke toksičnosti stupnja 3 ili 4	Prva*	započnite ponovno s 560 mg na dan	započnite ponovno s 420 mg na dan
Neutropenija s infekcijom ili vrućicom stupnja 3 ili 4	Druga	započnite ponovno s 420 mg na dan	započnite ponovno s 280 mg na dan
	Treća	započnite ponovno s 280 mg na dan	započnite ponovno sa 140 mg na dan
Hematološke toksičnosti stupnja 4	Četvrta	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA

[†] Stupnjevanje se temelji na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) ili kriterijima za hematološke toksičnosti kod KLL/SLL Međunarodne radionice za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL)

* Prilikom nastavka liječenja, ponovno započnite s istom ili nižom dozom na temelju procjene koristi i rizika. Ako se toksičnost ponovno pojavi, smanjite dnevnu dozu za 140 mg.

Preporučene prilagodbe doza za događaje zatajenja srca ili srčanih aritmija opisane su niže:

Događaji	Pojava toksičnosti	Prilagodba doze nakon oporavka za limfom plaštenih stanica	Prilagodba doze nakon oporavka za kroničnu limfocitnu leukemiju/Waldenströmovu makroglobulinemiju
Zatajenje srca stupnja 2	Prva	započnite ponovno s 420 mg na dan	započnite ponovno s 280 mg na dan
	Druga	započnite ponovno s 280 mg na dan	započnite ponovno sa 140 mg na dan
	Treća	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	
Srčane aritmije stupnja 3	Prva	započnite ponovno s 420 mg na dan [†]	započnite ponovno s 280 mg na dan [†]
	Druga	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	
Zatajenje srca stupnja 3 ili 4 Srčane aritmije stupnja 4	Prva	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	

[†] Prije nastavka liječenja, potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika.

Propuštena doza

Ako doza nije uzeta u predviđeno vrijeme, može se uzeti što je prije moguće istog dana, uz povratak na normalni raspored uzimanja sljedeći dan. Bolesnici ne smiju uzeti dodatne kapsule kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna specifična prilagodba doze za starije bolesnike (dobi ≥ 65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena specifična klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su liječeni u kliničkim ispitivanjima lijeka

IMBRUVICA. Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina veći od 30 ml/min). Mora se održavati hidratacija i periodično pratiti razina kreatinina u serumu. Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) lijek IMBRUVICA smije se primijeniti samo ako korist nadilazi rizik te je potrebno pažljivo pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova toksičnosti. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili za bolesnike na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ibrutinib se metabolizira u jetri. U ispitivanju oštećenja funkcije jetre, podaci su pokazali povećanje izloženosti ibrutinibu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), preporučena doza je 280 mg na dan (dvije kapsule). Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), preporučena doza je 140 mg na dan (jedna kapsula). Potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova toksičnosti lijeka IMBRUVICA i prema potrebi slijediti smjernice za prilagodbu doze. Ne preporučuje se primjena lijeka IMBRUVICA bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Teška bolest srca

Bolesnici s teškom kardiovaskularnom bolesti nisu bili uključeni u klinička ispitivanja lijeka IMBRUVICA.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka IMBRUVICA ne preporučuje se u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina jer djelotvornost nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci o bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B- stanica opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

IMBRUVICA se mora primijeniti peroralno jedanput na dan s čašom vode, otprilike u isto vrijeme svaki dan. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom i ne smiju se otvarati, lomiti ili žvakati. IMBRUVICA se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta ili seviljske (gorke) naranče (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uzimanje pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirano u bolesnika koji uzimaju lijek IMBRUVICA.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Događaji povezani s krvarenjem

U bolesnika koji su liječeni lijekom IMBRUVICA prijavljeni su događaji krvarenja, povezani s trombocitopenijom i bez nje. To uključuje manje događaje krvarenja poput kontuzija, epistakse i petehija, te velike događaje krvarenja, neke sa smrtnim ishodom, uključujući gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje i hematuriju.

Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom IMBRUVICA.

Primjena antikoagulanasa ili lijekova koji inhibiraju funkciju trombocita (antitrombocitni lijekovi) istodobno s lijekom IMBRUVICA povećava rizik od velikog krvarenja. Veći rizik od velikog krvarenja uočen je s antikoagulantima nego s antitrombocitnim lijekovima. Potrebno je razmotriti rizike i koristi antikoagulantne ili antitrombocitne terapije kada se primjenjuju istodobno s lijekom IMBRUVICA. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja.

Dodatke prehrani, poput pripravaka ribljeg ulja i vitamina E potrebno je izbjegavati.

Liječenje lijekom IMBRUVICA mora se prekinuti barem 3 do 7 dana prije i poslije operacije, ovisno o vrsti operacije i riziku od krvarenja.

Mehanizam nastanka događaja povezanih s krvarenjem nije u potpunosti jasan. Bolesnici s kongenitalnom hemoragijskom diatezom nisu ispitivani.

Leukostaza

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi leukostaze. Visok broj limfocita ($> 400\,000/\mu\text{l}$) u cirkulaciji može doprinijeti povećanom riziku. Razmotrite privremeni prekid primjene lijeka IMBRUVICA. Bolesnike se mora pažljivo pratiti. Prema potrebi, primijenite potporne mjere uključujući hidrataciju i/ili citoredukciju.

Ruptura slezene

Nakon prekida liječenja lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi rupture slezene. Kod privremenog ili trajnog prekida liječenja lijekom IMBRUVICA potrebno je pažljivo pratiti status bolesti i veličinu slezene (npr. klinički pregled, ultrazvuk). U bolesnika kod kojih se pojavi bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena potrebno je procijeniti i razmotriti dijagnozu rupture slezene.

Infekcije

Infekcije (uključujući sepsu, neutropenijsku sepsu, bakterijske, virusne ili gljivične infekcije) zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA. Neke od navedenih infekcija bile su povezane s hospitalizacijom i smrti. Većina bolesnika s fatalnim infekcijama imala je i neutropeniju. Bolesnike se mora pratiti zbog moguće pojave znakova vrućice, abnormalnih rezultata pretraga funkcije jetre, neutropenije i infekcije, a prema potrebi mora se započeti prikladno liječenje infekcije. U bolesnika koji imaju povećani rizik za oportunističke infekcije u obzir uzmite profilaksu sukladno standardnoj skrbi.

Nakon primjene ibrutiniba prijavljeni su slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija, uključujući slučajeve aspergiloze, kriptokokoze i infekcija gljivicom *Pneumocystis jiroveci*. Prijavljeni slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija povezani su sa smrtnim ishodom.

Nakon primjene ibrutiniba uz prethodno ili konkomitantno imunosupresivno liječenje, prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući i one sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. U slučaju sumnje na PML potrebno je poduzeti prikladne dijagnostičke procjene, te prekinuti liječenje dok se ne isključi PML. U slučaju bilo kakve nedoumice, potrebno je uzeti u obzir upućivanje neurologu i provođenje prikladnih dijagnostičkih pretraga za PML uključujući snimanje magnetskom rezonancom (MR) po mogućnosti s kontrastom, ispitivanje cerebrospinalne tekućine na DNK JC virusa i ponovljene neurološke procjene.

Jetreni događaji

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA pojavili su se slučajevi hepatotoksičnosti, reaktivacije hepatitisa B i slučajevi hepatitisa E koji može biti kroničan. U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA pojavilo se zatajenje jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Prije početka liječenja s lijekom IMBRUVICA potrebno je procijeniti stanje funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. Tijekom liječenja bolesnike je potrebno periodički nadzirati na promjene parametara jetrene funkcije. Prema kliničkim indikacijama, sukladno lokalnim medicinskim smjernicama potrebno je provesti testiranje virusnog opterećenja i serološko testiranje na infektivni hepatitis. Kod liječenja bolesnika kojima se dijagnosticiraju jetreni događaji razmotrite savjetovanje sa stručnjakom za bolesti jetre.

Citopenije

Citopenije stupnja 3 ili 4 nastale tijekom liječenja (neutropenija, trombocitopenija i anemija) bile su prijavljene u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA. Potrebno je jednom mjesečno kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U bolesnika koji su liječeni lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća. Pratite bolesnike zbog moguće pojave plućnih simptoma koji upućuju na intersticijsku bolest pluća. Ukoliko se razviju simptomi, privremeno ukinite lijek IMBRUVICA iz terapije i prikladno liječite intersticijsku bolest pluća. Ukoliko su simptomi perzistirajući, u obzir uzmite rizike i koristi liječenja lijekom IMBRUVICA i slijedite smjernice za prilagodbu doze.

Srčane aritmije i zatajenje srca

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA zabilježene su smrtonosne i ozbiljne srčane aritmije i zatajenje srca. Bolesnici starije dobi, ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*]) funkcionalnog statusa ≥ 2 ili oni s istodobnim srčanim bolestima mogu biti izloženi većem riziku od tih događaja, uključujući iznenadne smrtonosne srčane događaje. Prijavljeni su fibrilacija atrijska, undulacija atrijska, ventrikularna tahiaritmija i zatajenje srca, naročito u bolesnika s akutnim infekcijama ili čimbenicima rizika za bolesti srca, uključujući hipertenziju, šećernu bolest i prethodnu srčanu aritmiju u anamnezi.

Prije uvođenja liječenja lijekom IMBRUVICA potrebno je provesti odgovarajuću kliničku ocjenu anamneze srčanih bolesti i srčane funkcije. Bolesnike tijekom liječenja treba pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova kliničkog pogoršanja srčane funkcije te ih klinički zbrinjavati. Razmotrite dodatne pretrage (npr. EKG, ehokardiogram) sukladno indikaciji za bolesnike u kojih su prisutne kardiovaskularne tegobe.

U bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika za srčane događaje potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja liječenja lijekom IMBRUVICA; mogu se razmotriti druge terapijske mogućnosti.

U bolesnika kod kojih se razviju znakovi i/ili simptomi ventrikularne tahiaritmije, lijek IMBRUVICA potrebno je privremeno ukinuti iz terapije te se prije mogućeg ponovnog započinjanja terapije treba napraviti temeljitu ocjenu kliničke koristi/rizika.

U bolesnika s postojećom atrijskom fibrilacijom, kojima je potrebna terapija antikoagulansima, mora se u obzir uzeti alternativna opcija liječenja od liječenja lijekom IMBRUVICA. Kod bolesnika koji tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA razviju fibrilaciju atrijsku, potrebno je detaljno procijeniti rizik od tromboembolijske bolesti. U bolesnika s visokim rizikom u kojih primjena alternativne terapije od liječenja lijekom IMBRUVICA nije prikladna, mora se razmotriti dobro kontrolirano liječenje s antikoagulansima.

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi zatajenja srca. U nekim od tih slučajeva srčano se zatajenje povuklo ili ublažilo nakon prekida primjene ili smanjenja doze lijeka IMBRUVICA.

Cerebrovaskularni inzult

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi cerebrovaskularnog inzulta, prolaznog ishemijskog napadaja i ishemijskog moždanog udara, uključujući smrtno slučajevima, sa i bez istodobne fibrilacije atrijske i/ili hipertenzije. Među slučajevima s prijavljenom latencijom, od početka liječenja lijekom IMBRUVICA do nastupa ishemijskih vaskularnih stanja središnjeg živčanog sustava u većini slučajeva je prošlo više od nekoliko mjeseci (više od jednog mjeseca u 78 % slučajeva i više od šest mjeseci u 44 % slučajeva), zbog čega je naglašena potreba redovitog praćenja bolesnika (vidjeti dio 4.4 „Srčane aritmije” i „Hipertenzija” i dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Uz terapiju lijekom IMBRUVICA prijavljen je sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Bolesnici s velikom tumorskom masom prije liječenja imaju rizik za nastanak sindroma lize tumora. Pažljivo pratite bolesnike i primjenjujte prikladne mjere opreza.

Nemelanomski rak kože

U objedinjenim komparativnim, randomiziranim ispitivanjima faze 3, prijavljen je nemelanomski rak kože s većom učestalošću u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA nego u bolesnika liječenih poredbenim lijekovima. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočila pojava nemelanomskog raka kože.

Hipertenzija

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA zabilježena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji uzimaju lijek IMBRUVICA treba redovito kontrolirati krvni tlak te po potrebi uvesti ili prilagoditi terapiju antihipertenzivima tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. HLH je po život opasan sindrom patološke aktivacije imunološkog sustava koji karakteriziraju klinički znakovi i simptomi vrlo izražene sistemske upale. HLH karakteriziraju vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, visoke serumske vrijednosti feritina i citopenije. Bolesnike je potrebno upozoriti na simptome HLH-a. Bolesnike kod kojih se razviju rane manifestacije patološke aktivacije imunološkog sustava potrebno je odmah procijeniti te razmotriti dijagnozu HLH-a.

Interakcije lijekova

Istodobna primjena snažnih ili umjerenih CYP3A4 inhibitora s lijekom IMBRUVICA može dovesti do povećane izloženosti ibrutinibu i posljedično većeg rizika za toksičnost. Suprotno tome, istodobna primjena induktora CYP3A4 može dovesti do smanjene izloženosti lijeku IMBRUVICA i posljedično do rizika od nedostatka djelotvornosti. Stoga se istodobna primjena lijeka IMBRUVICA sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i snažnim ili umjerenim CYP3A4 induktorima mora izbjegavati kada god je moguće, a istodobna primjena može se uzeti u obzir samo kada potencijalna korist jasno nadvladava potencijalne rizike. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova toksičnosti lijeka IMBRUVICA ako se mora uzimati CYP3A4 inhibitor (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Ako se mora uzimati CYP3A4 induktor, potrebno je pažljivo pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova nedostatka djelotvornosti lijeka IMBRUVICA.

Žene reproduktivne dobi

Za vrijeme uzimanja lijeka IMBRUVICA, žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ibrutinib se primarno metabolizira putem enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4).

Lijekovi koji mogu povećati koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Istodobna primjena lijeka IMBRUVICA i lijekova koji snažno ili umjereno inhibiraju CYP3A4 može povećati izloženost ibrutinibu i snažni CYP3A4 inhibitori moraju se izbjegavati.

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena ketokonazola, vrlo snažnog CYP3A4 inhibitora, u 18 zdravih ispitanika natašte, povećala je izloženost ibrutinibu ($C_{\max}$ 29 puta i AUC 24 puta). Simulacije u stanju natašte pokazale su da snažni CYP3A4 inhibitor klaritromicin može povećati AUC ibrutiniba 14 puta. U bolesnika s malignim bolestima B-stanica koji uzimaju lijek IMBRUVICA s hranom, istodobna primjena snažnog CYP3A4 inhibitora vorikonazola povisila je $C_{\max}$ za 6,7 puta i AUC za 5,7 puta. Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol i posakonazol) moraju se izbjegavati. Ako korist nadvladava rizik, a snažni CYP3A4 inhibitor se mora uzimati, smanjite dozu lijeka IMBRUVICA na 140 mg (jedna kapsula) dok traje primjena inhibitora ili privremeno prekinite lijek IMBRUVICA (na

7 dana ili manje). Pažljivo pratite bolesnika na toksičnost, te prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Umjereni CYP3A4 inhibitori

U bolesnika s malignim bolestima B-stanica koji uzimaju lijek IMBRUVICA s hranom, istodobna primjena CYP3A4 inhibitora eritromicina povisila je C_{max} za 3,4 puta i AUC za 3,0 puta. Ako je indiciran umjereni CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron i dronedaron), smanjite dozu lijeka IMBRUVICA na 280 mg (dvije kapsule) dok traje primjena inhibitora. Pažljivo pratite bolesnika na toksičnost i prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Slabi CYP3A4 inhibitori

Simulacije u stanju natašte ukazale su da slabi CYP3A4 inhibitori azitromicin i fluvoksamin mogu povećati AUC ibrutiniba za < 2 puta. Nije potrebna prilagodba doze u kombinaciji sa slabim inhibitorima. Pratite bolesnika pažljivo na toksičnost i prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze.

Istodobna primjena soka od grejpfruta, koji sadrži CYP3A4 inhibitore, u osam zdravih ispitanika povisila je izloženost ibrutinibu (C_{max} za oko 4 i AUC za oko 2 puta). Grejpfrut i seviljska (gorka) naranča moraju se izbjegavati tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA, jer oni sadrže umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Primjena lijeka IMBRUVICA s induktorima CYP3A4 može smanjiti koncentracije ibrutiniba u plazmi.

Istodobna primjena rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, u 18 zdravih ispitanika natašte, smanjila je izloženost ibrutinibu (C_{max} za 92% i AUC za 90%). Izbjegavajte istodobnu primjenu snažnih ili umjerenih CYP3A4 induktora (npr. karbamazepin, rifampicin, fenitoin). Pripravci koji sadrže gospinu travu kontraindicirani su tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA, jer djelotvornost može biti smanjena. Razmotrite alternativne lijekove koji su slabiji CYP3A4 induktori. Ako korist primjene nadvladava rizik i mora se koristiti snažni ili umjereni CYP3A4 induktor, pratite bolesnika pažljivo zbog mogućeg nedostatka djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Slabi induktori mogu se koristiti istodobno s lijekom IMBRUVICA, međutim, bolesnike se mora pratiti radi potencijalnog nedostatka djelotvornosti.

Ibrutinib ima topljivost ovisnu o pH vrijednosti, s nižom topljivosti pri višem pH. Niži C_{max} bio je zabilježen u zdravih ispitanika kojima je primijenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jedanput na dan tijekom 5 dana (vidjeti dio 5.2). Nema dokaza da bi niži C_{max} imao klinički značaj, te su lijekovi koji povisuju želučanu pH vrijednost (npr. inhibitori protonске pumpe) bili korišteni bez ograničenja u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Lijekovi kojima ibrutinib može promijeniti koncentraciju u plazmi

Ibrutinib je inhibitor P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Budući da nema dostupnih kliničkih podataka o ovoj interakciji, ne može se isključiti mogućnost da ibrutinib inhibira crijevni P-gp i BCRP nakon terapijske doze. Kako bi se minimizirao potencijal za interakciju u probavnom sustavu, peroralni supstrati P-gp-a ili BCRP-a s uskom terapijskom širinom poput digoksina ili metotreksata moraju se uzeti barem 6 sati prije ili nakon lijeka IMBRUVICA. Ibrutinib također može inhibirati BCRP u jetri i povećati izloženost lijekovima koji prolaze kroz BCRP-om posredovani hepatski efluks, poput rosuvastatina.

U ispitivanjima u kojima se ibrutinib (420 mg) primjenjivao u kombinaciji s venetoklaksom (400 mg) u bolesnika s KLL-om opaženo je povećanje izloženosti venetoklaksu (za približno 1,8 puta na temelju AUC-a) u odnosu na podatke kod primjene ventoklaksa u monoterapiji.

U ispitivanju interakcije lijekova u bolesnika sa malignitetima B-stanica, jednokratna doza ibrutiniba od 560 mg nije imala klinički značajan učinak na izloženost supstratu CYP3A4 midazolamu. U istom ispitivanju, 2 tjedna liječenja ibrutinibom dnevnom dozom od 560 mg nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel), supstrata CYP3A4 midazolama, niti supstrata CYP2B6 bupropiona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Na temelju nalaza u životinja, IMBRUVICA može izazvati oštećenja fetusa ako se primjenjuje trudnicama. Žene moraju izbjegavati trudnoću tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Stoga, žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovite mjere kontracepcije tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do tri mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

IMBRUVICA se ne smije uzimati za vrijeme trudnoće. Nema podataka o primjeni lijeka IMBRUVICA u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibrutinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Rizik za djecu na majčinom mlijeku ne može se isključiti. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

Plodnost

Nisu zabilježeni učinci na plodnost ili reproduktivne kapacitete u mužjaka ili ženki štakora do maksimalne ispitane doze, 100 mg/kg/dan (ekvivalentna doza u ljudi [engl. *Human Equivalent Dose*, HED] 16 mg/kg/dan) (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o učincima ibrutiniba na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IMBRUVICA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Umor, omaglica i astenija bili su prijavljeni u nekih bolesnika koji su uzimali lijek IMBRUVICA i moraju se uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti da upravlja vozilima ili radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave koje su se najčešće javljale ($\geq 20\%$) bile su proljev, neutropenija, mišićno-koštana bol, krvarenje (npr. modrice), osip, mučnina, trombocitopenija, artralgiya i infekcije gornjeg dišnog sustava. Najčešće nuspojave stupnja 3/4 ($\geq 5\%$) bile su neutropenija, limfocitoza, trombocitopenija, hipertenzija i pneumonija.

Tablični popis nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave opažene u bolesnika koji su se liječili ibrutinibom zbog zloćudnih bolesti B-stanica i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Učestalosti se definiraju kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sažetak podataka za zloćudne bolesti B-stanica

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA u četiri klinička ispitivanja faze 2 i osam randomiziranih ispitivanja faze 3 te iz

razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Podaci iz ispitivanja TRIANGLE nisu uključeni u objedinjene podatke, već su prikazani zasebno u Tablici 3. Bolesnici kojima je liječen MCL u kliničkim ispitivanjima primali su 560 mg lijeka IMBRUVICA jedanput dnevno, a bolesnici kojima je liječena KLL ili WM u kliničkim ispitivanjima primali su 420 mg lijeka IMBRUVICA jedanput dnevno. Svi bolesnici u kliničkim ispitivanjima primali su lijek IMBRUVICA do progresije bolesti ili dok ga više nisu podnosili, osim u ispitivanjima lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom, u kojima su bolesnici primali liječenje u fiksnom trajanju (ispitivanja CLL3011 i PCYC-1142-CA). Medijan trajanja liječenja lijekom IMBRUVICA u objedinjenom setu podataka je bio 14,7 mjeseci. Medijan trajanja liječenja za KLL/limfom malih stanica bio je 14,7 mjeseci (do 52 mjeseca); za MCL je bio 11,7 mjeseci (do 28 mjeseci); za WM je bio 21,6 mjeseci (do 37 mjeseci).

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica[†]

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (Svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija* [#]	12	7
		Infekcija gornjeg dišnog sustava	21	1
		Infekcija kože*	15	2
	Često	Sepsa* [#]	3	3
		Infekcija mokraćnog sustava	9	1
		Sinusitis*	9	1
	Manje često	Kriptokokne infekcije*	< 1	0
		Infekcije gljivicom	< 1	< 1
		<i>Pneumocystis</i> * [#]	< 1	< 1
		Infekcije gljivicom <i>Aspergillus</i> *	< 1	< 1
Reaktivacija hepatitisa B@ [#]	< 1	< 1		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Nemelanomski rak kože*	5	1
		Karcinom bazalnih stanica	3	< 1
		Karcinom skvamoznih stanica	1	< 1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija*	39	31
		Trombocitopenija*	29	8
		Limfocitoza*	15	11
	Često	Febrilna neutropenija	4	4
		Leukocitoza	4	4
	Rijetko	Sindrom leukostaze	< 1	< 1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Intersticijska bolest pluća* ^{.,#}	2	< 1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperuricemija	9	1
	Manje često	Sindrom lize tumora	1	1
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica	12	< 1
		Glavobolja	19	1
	Često	Periferna neuropatija*	7	< 1
	Manje često	Cerebrovaskularni inzult [#]	< 1	< 1
		Tranzitorna ishemijska ataka	< 1	< 1
Ishemijski moždani udar [#]	< 1	< 1		
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid	6	0
	Manje često	Krvarenje u oku [†]	< 1	0
		Uveitis*	< 1	0
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje srca* ^{.,#}	2	1
		Atrijska fibrilacija	8	4
	Manje često	Ventrikularna tahiaritmija* ^{.,#}	1	< 1
Srčani zastoj [#]	< 1	< 1		
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Krvarenje* [#]	35	1
		Modrice*	27	< 1
		Hipertenzija*	18	8

	Često	Epistaksa Petehije	9 7	< 1 0
	Manje često	Subduralni hematoma [#]	1	< 1
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev Povraćanje Stomatitis* Mučnina Konstipacija Dispepsija	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Zatajenje jetre ^{*, #}	< 1	< 1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip*	34	3
	Često	Urtikarija Eritem Onihoklazija	1 3 4	< 1 < 1 0
	Manje često	Angioedem Panikulitis* Neutrofilne dermatoze* Piogeni granulom Kožni vaskulitis	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom	< 1	< 1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgijs Mišićni spazmi Mišićno-koštana bol*	24 15 36	2 < 1 3
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Akutno oštećenje bubrega [#]	< 2	< 1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija Periferni edem	19 16	1 1
Pretrage	Vrlo često	Povišen kreatinin u krvi	10	< 1

† Učestalosti su zaokružene na vrijednost najbližeg cijelog broja.

* Uključuje više termina za nuspojavu.

‡ U nekim slučajevima povezano s gubitkom vida.

Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

@ Za odabir je korišten izraz niže razine (engl. *Lower level term*, LLT).

Sažetak podataka za bolesnike s prethodno neliječnim MCL-om koji su bili prikladni za ASCT
Sigurnosni profil temelji se na podacima o 265 bolesnika (u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA) koji su primali lijek IMBRUVICA u sklopu ispitivanja faze 3 pod nazivom TRIANGLE. Bolesnici su primali lijek IMBRUVICA u dozi od 560 mg jedanput na dan u skladu s rasporedom liječenja u ispitivanju TRIANGLE (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja liječenja u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA iznosio je 28,5 mjeseci.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u ispitivanju TRIANGLE[†]

		N=265		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (Svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija ^{##}	16	9
		Infekcija kože*	12	3
	Često	Infekcija gornjeg dišnog sustava	6	< 1
		Sepsa*	2	2
		Infekcija mokraćnog sustava	6	< 1
		Sinusitis*	6	1
	Manje često	Infekcije gljivicom <i>Aspergillus</i> *	1	< 1
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Nemelanomski rak kože*	1	< 1
		Karcinom bazalnih stanica	1	< 1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija*	69	61
		Neutropenija*	63	60
		Febrilna neutropenija	14	14

	Često	Leukocitoza	3	1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Intersticijska bolest pluća*	5	1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperuricemija	8	3
		Sindrom lize tumora*	3	3
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna neuropatija*	35	3
		Glavobolja	11	1
	Često	Omaglica	6	< 1
	Manje često	Tranzitorna ishemijska ataka	1	0
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid	1	0
		Krvarenje u oku	< 1	0
Srčani poremećaji	Često	Atrijska fibrilacija	10	4
		Zatajenje srca*	2	0
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Krvarenje*	14	2
		Hipertenzija*	14	5
	Često	Modrice*	8	1
		Epistaksa	6	1
		Petehije	3	0
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina	32	4
		Proljev	28	5
		Povraćanje	18	4
		Stomatitis*	11	2
		Konstipacija	17	< 1
	Često	Dispepsija	8	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip*	23	2
	Često	Eritem	5	0
		Onihoklazija	2	0
	Manje često	Urtikarija	< 1	0
		Angioedem	1	0
		Kožni vaskulitis	< 1	0
		Panikulitis*	1	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol*	19	2
	Često	Mišićni spazmi	9	1
		Artralgija	8	1
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Akutno oštećenje bubrega	11	5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija	22	2
	Često	Periferni edem	5	0
Pretrage	Vrlo često	Povišen kreatinin u krvi	16	1

† Učestalosti su zaokružene na vrijednost najbližeg cijelog broja.

* Pojmovi koji su zahtijevali grupiranje.

Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

Opis odabranih nuspojava

Prekid primjene i smanjenje doze zbog nuspojava

Od 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA zbog B-staničnih malignih bolesti, 6% je prekinulo liječenje prvenstveno radi nuspojava. One su uključivale pneumoniju, atrijsku fibrilaciju, neutropeniju, osip, trombocitopeniju i krvarenje. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze pojavile su se kod oko 8% bolesnika. U ispitivanju faze 3 TRIANGLE, koje je uključivalo 265 bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om koji su bili prikladni za ASCT, njih 13% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA prekinulo je liječenje zbog nuspojava. One su uključivale neutropeniju, pneumoniju, atrijsku fibrilaciju, akutno oštećenje bubrega, proljev, osip i intersticijsku bolest pluća. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze zabilježene su u približno 12% bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA.

Starije osobe

Od 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA, 50% je imalo 65 ili više godina. Pneumonija stupnja 3 ili višeg (11% bolesnika u dobi ≥ 65 naspram 4% bolesnika < 65 godina) i trombocitopenija (11% bolesnika u dobi ≥ 65 godina naspram 5% bolesnika < 65 godina), češće su se javile u starijih bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA.

Dugoročna sigurnost

Provedena je analiza sigurnosnih podataka prikupljenih tijekom dugotrajnog liječenja s lijekom IMBRUVICA tijekom 5 godina u 1284 bolesnika (prethodno neliječeni bolesnici s KLL-om / limfomom malih stanica (LMS-om): n = 162; bolesnici s relapsnim/refraktornim KLL-om / limfomom malih stanica (LMS-om) n = 646, i bolesnici s relapsnim/refraktornim MCL-om: n = 370 i WM-om: n = 106). Medijan trajanja liječenja za KLL/LMS iznosio je 51 mjesec (raspon, 0,2 do 98 mjeseci), pri čemu je 70% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 52% dulje od 4 godine. Medijan trajanja liječenja za MCL iznosio je 11 mjeseci (raspon, 0 do 87 mjeseci), pri čemu je 31% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 17% dulje od 4 godine. Medijan trajanja liječenja za WM iznosio je 47 mjeseci (raspon, 0,3 do 61 mjesec) pri čemu je 78% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 46% dulje od 4 godine. Sveukupno je profil sigurnosti u tih bolesnika odgovarao poznatom sigurnosnom profilu lijeka IMBRUVICA, uz izuzetak povećane prevalencije hipertenzije, te nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni problemi. Prevalencija hipertenzije 3. ili višeg stupnja težine iznosila je 4% (0. – 1. godina), 7% (1. – 2. godina), 9% (2. – 3. godina), 9% (3. – 4. godina) i 9% (4. – 5. godina); ukupna incidencija za 5-godišnje razdoblje iznosila je 11%.

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti temelji se na podacima iz ispitivanja faze 3 u kojem se primjenjivala IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etopozid i deksametazon (RICE) ili protokolom rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin i deksametazon (RVICI) kao osnovnom terapijom ili se primjenjivala samo osnovna terapija u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (u dobi od 3 do 19 godina) s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica (vidjeti dio 5.1). U tom ispitivanju nisu opažene nove nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Podaci o učinku predoziranja lijekom IMBRUVICA su ograničeni. U ispitivanju faze 1 u kojem su bolesnici primili do 12,5 mg/kg/dan (1400 mg/dan) nije postignuta maksimalna podnošljiva doza. U drugom ispitivanju, jedan zdravi ispitanik koji je primio dozu od 1680 mg doživio je reverzibilno povećanje jetrenih enzima 4. stupnja (aspartat aminotransferaze [AST] i alanin aminotransferaze [ALT]). Ne postoji specifični antidot za lijek IMBRUVICA. Bolesnici koji su unijeli više od preporučene doze moraju se pažljivo pratiti, te im se mora pružiti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EL01.

Mehanizam djelovanja

Ibrutinib je potentna, mala molekula, inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK). Ibrutinib stvara kovalentnu vezu s cisteinskim ostatkom (Cys-481) na aktivnom mjestu BTK-a, dovodeći do neprekidne inhibicije enzimatske aktivnosti BTK-a. BTK, koja pripada obitelji Tec kinaza, važna je molekula signalnih puteva B-staničnih receptora za antigene (engl. *B-cell antigen receptor*, BCR) i receptora za citokine. Put BCR uključen je u patogenezu nekoliko zloćudnih bolesti B-stanica, uključujući MCL, difuzni limfom velikih B-stanica, folikularni limfom i KLL. Ključna uloga BTK u signaliziranju putem površinskih receptora B-stanica rezultira aktivacijom puteva neophodnih za migraciju, kemotaksiju i adheziju B-stanica. Neklinička ispitivanja pokazala su da ibrutinib učinkovito

inhibira proliferaciju i preživljenje malignih B-stanica *in vivo* kao i migraciju stanica i adheziju na supstrat *in vitro*.

U nekliničkim tumorskim modelima kombinacija ibrutiniba i venetoklaksa dovela je do povećane apoptoze stanica i protutumorske aktivnosti u usporedbi s primjenom svakog od tih lijekova zasebno. Inhibicija BTK-a ibrutinibom povećava ovisnost stanica KLL-a o BCL-2, putu staničnog preživljenja, dok venetoklaks inhibira BCL-2 i dovodi do apoptoze.

Limfocitoza

Po uvođenju liječenja kod otprilike tri četvrtine bolesnika s KLL-om liječenih lijekom IMBRUVICA bio je uočen reverzibilan porast broja limfocita (tj. $\geq 50\%$ porast u odnosu na početnu vrijednost i apsolutni broj $> 5000/\mu\text{l}$), često udružen sa smanjenjem limfadenopatije. Ovaj učinak je također bio uočen kod otprilike jedne trećine bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om koji su liječeni lijekom IMBRUVICA. Ova zabilježena limfocitoza je farmakodinamički učinak i ne smije se smatrati progresijom bolesti u odsutnosti drugih kliničkih nalaza. U obje vrste bolesti, limfocitoza se tipično pojavljuje tijekom prvog mjeseca liječenja lijekom IMBRUVICA i isto tako se obično povlači tijekom medijana od 8,0 tjedana u bolesnika s MCL-om te 14 tjedana u bolesnika s KLL-om. U nekih bolesnika je uočen veliki porast broja limfocita u cirkulaciji (tj. $> 400\,000/\mu\text{l}$).

Limfocitoza nije zabilježena u bolesnika s WM-om liječenih lijekom IMBRUVICA.

In vitro agregacija trombocita

U *in vitro* ispitivanju, ibrutinib je pokazao inhibiciju kolagenom inducirane agregacije trombocita. Ibrutinib nije pokazao značajnu inhibiciju agregacije trombocita uz korištenje drugih agonista agregacije trombocita.

Učinak na QT/QTc interval i elektrofiziologija srca

Učinak ibrutiniba na QTc interval bio je procijenjen u 20 zdravih muških i ženskih ispitanika u randomiziranom, dvostruko slijepom temeljitom ispitivanju QT-intervalu s placebom i pozitivnim kontrolama. Pri supraterepijskoj dozi od 1680 mg, ibrutinib nije produljio QTc interval u bilo kojoj klinički značajnoj mjeri. Najveća gornja granica dvostranog 90%-tnog CI za početne prilagođene srednje vrijednosti razlika između ibrutiniba i placeba bila je ispod 10 ms. U tom istom ispitivanju, bilo je opaženo skraćivanje QTc intervala ovisno o koncentraciji (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] pri C_{max} od 719 ng/ml nakon supraterepijske doze od 1680 mg).

Klinička djelotvornost i sigurnost

MCL

Kombinirano liječenje u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om prikladnih za autolognu transplantaciju matičnih stanica (ASCT)

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om prikladnih za autolognu transplantaciju matičnih stanica (ASCT) ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 s trima skupinama (TRIANGLE). U ispitivanje TRIANGLE randomizirano je 870 bolesnika u omjeru 1:1:1 za primanje jednog od sljedećih protokola:

- Skupina liječena lijekom IMBRUVICA: IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan (1. - 19. dan) u kombinaciji s protokolom R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus) kao uvodno liječenje, nakon kojega je slijedilo 2 godine liječenja lijekom IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan;
- Skupina liječena kombinacijom IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan (1. – 19. dan) u kombinaciji s protokolom R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus)

- kao uvodno liječenje, nakon kojega su slijedili visokodozna kemoterapija i ASCT, a zatim 2 godine liječenja lijekom IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan;
- Skupina liječena ASCT-om: R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus) kao uvodno liječenje, nakon kojega su slijedili visokodozna kemoterapija i ASCT (kontrolna skupina).

Analize djelotvornosti temeljile su se na podacima o 809 bolesnika iz populacije koja je činila potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) i uključivale su 3 usporedbe u parovima između 3 liječene skupine: IMBRUVICA + ASCT u odnosu na ASCT, IMBRUVICA u odnosu na ASCT te IMBRUVICA + ASCT u odnosu na lijek IMBRUVICA. FAS populacija uključivala je bolesnike koji su dali izričitu suglasnost za korištenje svojih podataka u skladu s Općom uredbom EU-a o zaštiti podataka ili koji su preminuli. Prikazani rezultati odnose se isključivo na skupinu liječenu samo lijekom IMBRUVICA (N=265) i skupinu liječenu samo ASCT-om (N=268).

Uvodno liječenje bilo je isto u svim trima liječenim skupinama, a uključivalo je R-CHOP (rituksimab 375 mg/m² 0. ili 1. dana, ciklofosamid 750 mg/m² 1. dana, doksorubicin 50 mg/m² 1. dana, vinkristin od 1,4 mg/m² do najviše 2 mg 1. dana i prednizon 100 mg od 1. do 5. dana), koji se primjenjivao naizmjenično s protokolom R-DHAP (rituksimab 375 mg/m² 0. ili 1. dana, deksametazon 40 mg od 1. do 4. dana, citarabin [Ara-C] 2 x 2 g/m² svakih 12 sati 2. dana, cisplatin 100 mg/m² [ili oksaliplatin 130 mg/m²] 1. dana i faktor stimulacije rasta granulocita [G-CSF] 5 µg/kg od 6. dana do oporavka broja bijelih krvnih stanica). Terapija održavanja rituksimabom bila je dozvoljena u svim liječenim skupinama (59,7% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA; 62,5% u skupini liječenoj ASCT-om) u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje.

Medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: od 27 do 65 godina), 78% bolesnika bili su muškarci, a 99% bijelci. U 98% bolesnika funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1. Na početku ispitivanja 86% bolesnika imalo je bolest stadija IV prema Ann Arbor klasifikaciji, dok je prema Internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (engl. *MCL International Prognostic Index*, MIPI) 57% bolesnika imalo bolest niskog rizika, 28% bolest umjerenog rizika, a 15% bolest visokog rizika. Prema histološkim je značajkama 11,6% bolesnika imalo blastoidni ili pleomorfni oblik bolesti. Ekspresija P53 ocijenjena je u 64,6% bolesnika, među kojima je njih 14,1% imalo ekspresiju > 50%. Indeks proliferacije Ki-67 ocijenjen je u 88,3% bolesnika, među kojima je njih 32,9% imalo indeks proliferacije > 30%.

Odgovor tumora procjenjivao se prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine (engl. *International Working Group*, IWG) za ne-Hodgkinov limfom (NHL) (2007.). Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez terapijskog neuspjeha (engl. *failure-free survival*, FFS), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do stabilne bolesti na završetku uvodnog liječenja kemoimunoterapijom, progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju TRIANGLE nakon medijana praćenja od 54,9 mjeseci prikazani su u Tablici 4. Kaplan-Meierove krivulje za FFS i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) prikazane su na Slikama 1 odnosno 2.

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om (TRIANGLE) (FAS populacija)

Mjera ishoda	Skupina liječena lijeekom IMBRUVICA N=268	Skupina liječena ASCT-om N=269
<i>Preživljenje bez terapijskog neuspjeha[‡]</i>		
Broj događaja (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabilna bolest na završetku uvodnog liječenja	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Progresija bolesti	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Smrtni ishod	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
IMBRUVICA skupina u odnosu na ASCT skupinu HR (98,33% CI) (p-vrijednost)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<i>Ukupno preživljenje[§]</i>		
Broj smrtnih ishoda (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA skupina u odnosu na ASCT skupinu HR (95% CI) (p-vrijednost)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<i>Ukupna stopa odgovora (%)[§]</i> (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
<i>Stopa potpunog odgovora (%)[§]</i> (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

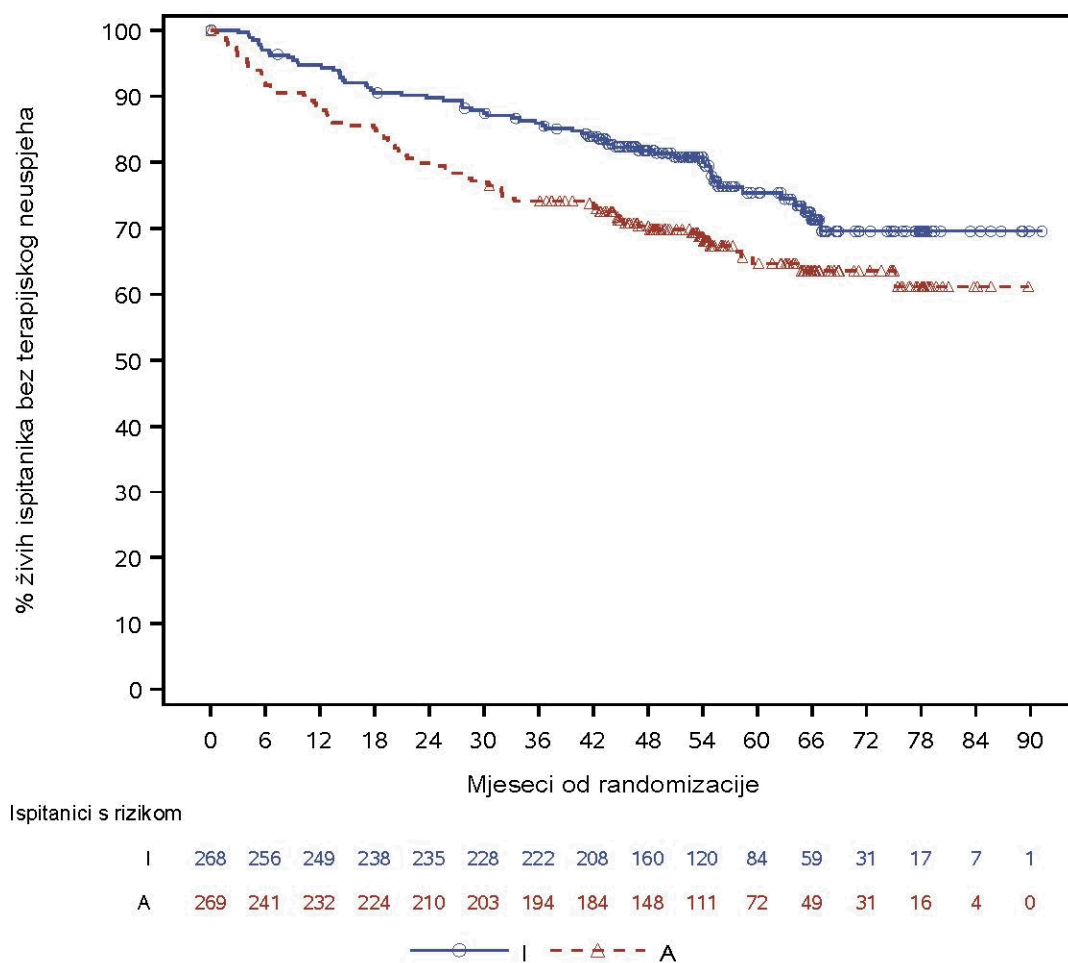
FFS = preživljenje bez terapijskog neuspjeha; NP = ne može se procijeniti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda (na temelju nestratificiranog Coxovog regresijskog modela); CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup podataka za analizu

[‡]Rezultati za FFS nisu kontrolirani za pogrešku tipa 1 jer su ove analize izvedene iz dopunskih analiza provedenih u svrhu dobivanja odobrenja lijeka.

*Dvostrane p-vrijednosti temelje se na nestratificiranom log-rang testu; p-vrijednosti testirale su se u odnosu na $p < 0,0167$

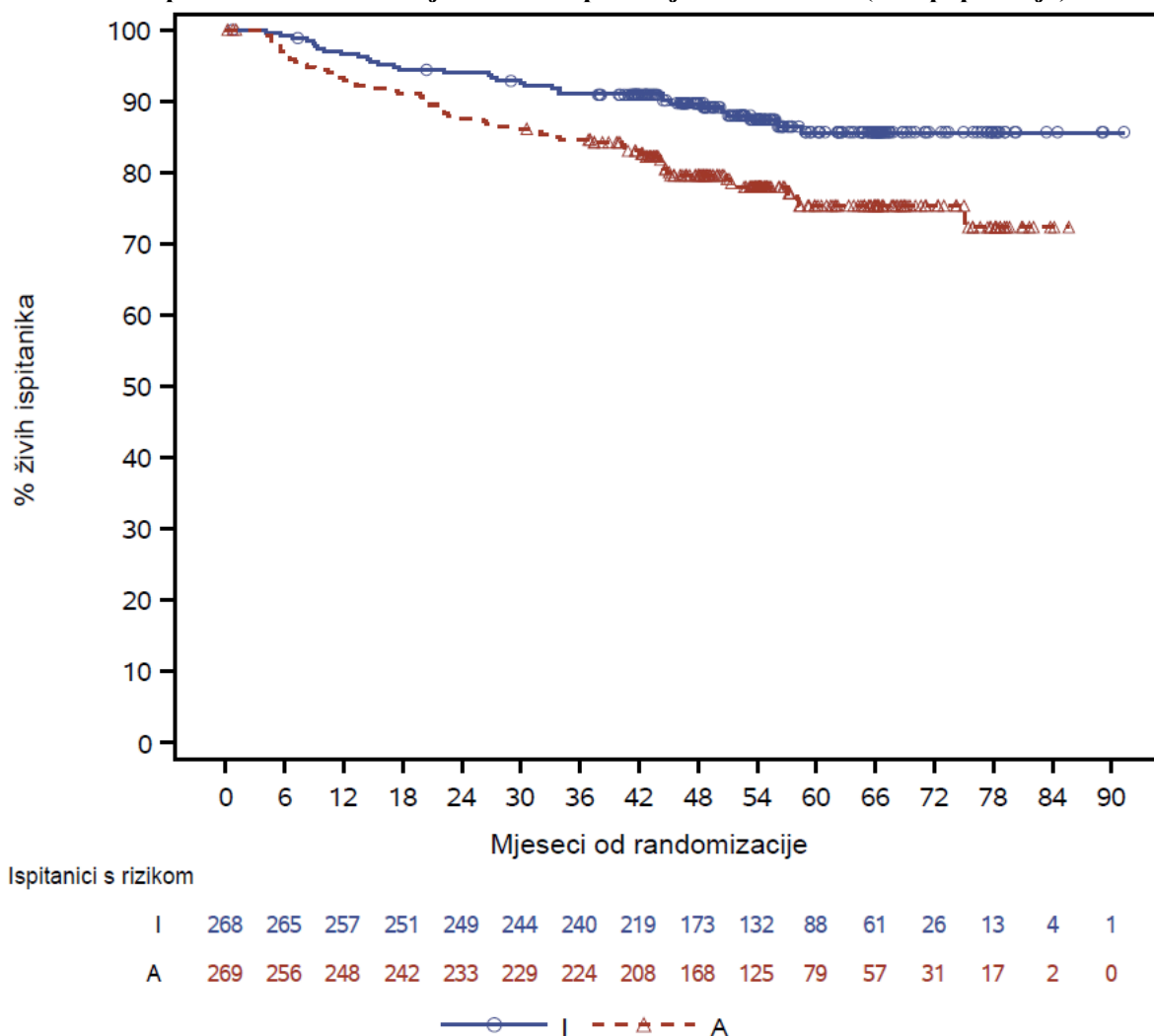
[§]Prikazani rezultati dobiveni su iz deskriptivnih analiza

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez terapijskog neuspjeha prema ocjeni Europske mreže za MCL u ispitivanju TRIANGLE (FAS populacija)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja OS-a[§] u ispitivanju TRIANGLE (FAS populacija)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT

[§]Prikazani rezultati dobiveni su iz deskriptivnih analiza

Bolesnici s MCL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om bile su procijenjene u jednom otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 (PCYC-1104-CA) na 111 bolesnika. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon: 40 do 84 godina), 77% bili su muškarci, a 92% bijele rase. Bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom jednakim 3 ili većim nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan vremena od dijagnoze bio je 42 mjeseca, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 3 (raspon: 1 do 5 liječenja), uključujući 35% s prethodnim liječenjem kemoterapijom visoke doze, 43% s prethodnim bortezomibom, 24% s prethodnim lenalidomidom, i 11% s prethodnom autolognom ili alogenom transplantacijom matičnih stanica. Na početku, 39% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (engl. *bulky disease*) (≥ 5 cm), 49% imalo je skor visokog rizika prema Pojednostavljenom internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (MIPI), a 72% imalo je uznapredovalu bolest (ekstranodalno širenje i/ili zahvaćenost koštane srži) pri probiru.

IMBRUVICA je bila primijenjena peroralno, u dozi od 560 mg jedanput dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Odgovor tumora je bio procijenjen prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine (IWG) za ne-Hodgkinov limfom (NHL). Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema procjeni ispitivača. Odgovori na lijek IMBRUVICA prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: ORR i DOR u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om (Ispitivanje PCYC-1104-CA)

	Ukupno N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medijan trajanja odgovora (CR+PR) (mjeseci)	17,5 (15,8; ND)
Medijan vremena do inicijalnog odgovora, mjeseci (raspon)	1,9 (1,4 – 13,7)
Medijan vremena do CR, mjeseci (raspon)	5,5 (1,7 – 11,5)

CI = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; DOR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora; ORR = ukupna stopa odgovora; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; ND = nije dostignuto

Podatke o djelotvornosti dalje je procijenilo nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC), te je pokazalo ukupnu stopu odgovora od 69%, sa stopom potpunog odgovora od 21% i sa stopom djelomičnog odgovora od 48%. Nezavisno povjerenstvo za procjenu procijenilo je medijan trajanja odgovora na 19,6 mjeseci.

Ukupni odgovor na lijek IMBRUVICA bio je neovisan o prethodnom liječenju uključujući bortezomib i lenalidomid ili o postojećim čimbenicima rizika/prognostičkim čimbenicima, prisutnosti velike tumorske mase, spolu ili dobi.

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA bile su dokazane u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 koje je uključilo 280 bolesnika s MCL-om koji su prethodno primili barem jednu terapiju (Ispitivanje MCL3001). Bolesnici su bili randomizirani 1:1 kako bi primili ili 560 mg lijeka IMBRUVICA peroralno jedanput dnevno tijekom perioda od 21 dana ili 175 mg temsirolimusa intravenski 1., 8., 15. dan u prvom ciklusu nakon čega je slijedilo 75 mg 1., 8., 15. dan svakog sljedećeg 21-dnevnog ciklusa. Liječenje se u obje skupine nastavilo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon, 34; 88 godina), 74% bili su muškarci, a 87% bilo je bijele rase. Medijan vremena od dijagnoze bio je 43 mjeseca i medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 9 liječenja), uključujući 51% s prethodnom kemoterapijom u visokoj dozi, 18% s prethodnim liječenjem bortezomibom, 5% s prethodnim liječenjem lenalidomidom i 24% s prethodnom transplantacijom matičnih stanica. Na početku, 53% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), 21% imalo je skor visokog rizika prema Pojednostavljenom MIPI indeksu, 60% imalo je ektranodalnu bolest i 54% imalo je zahvaćenost koštane srži pri probiru.

Preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) bilo je procijenjeno od strane IRC-a prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine za non-Hodgkinov limfom (NHL). Rezultati djelotvornosti iz Ispitivanja MCL3001 prikazani su u Tablici 6 i Kaplan-Meierovoj krivulji za PFS na Slici 3.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om (Ispitivanje MCL3001)

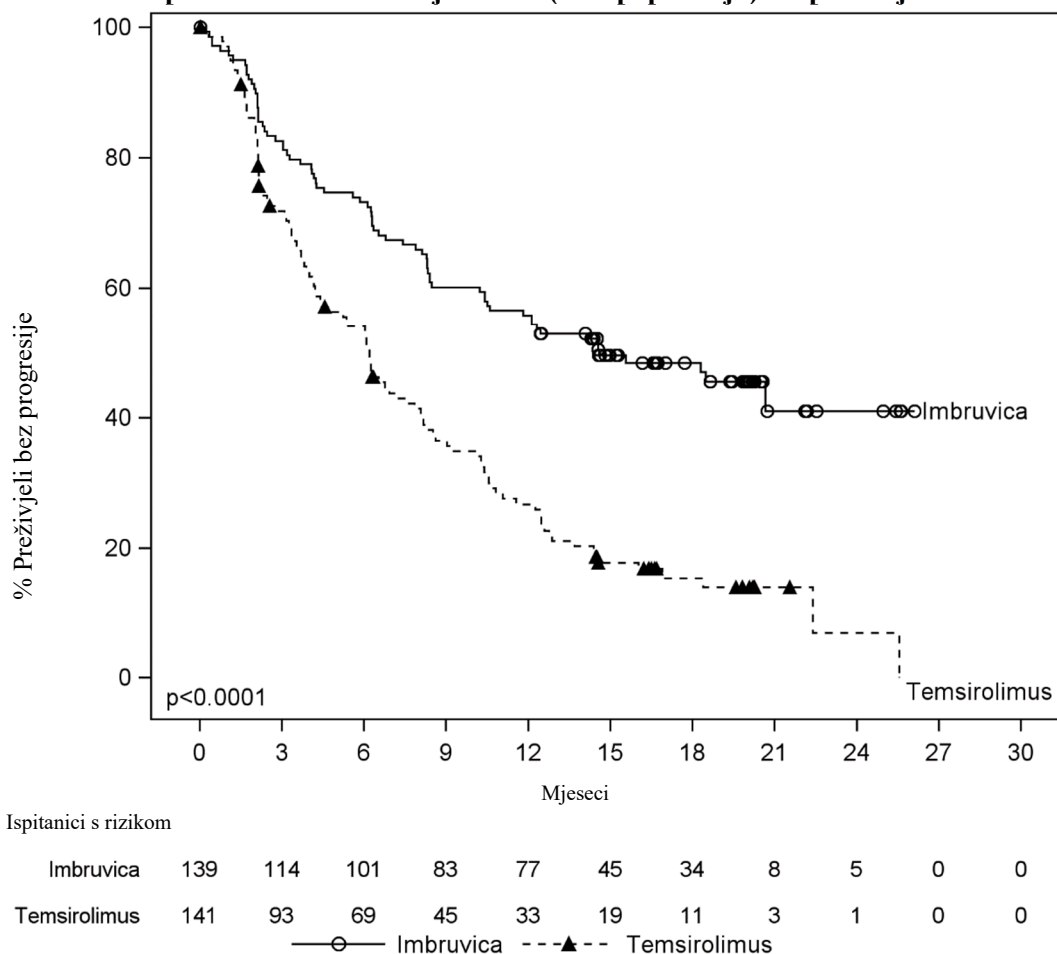
Ishod	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS^a		
Medijan PFS-a (95% CI), (mjeseci)	14,6 (10,4; NP)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-vrijednost	p < 0,0001	

NP = nije procjenjivo; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; ORR = ukupna stopa odgovora; PFS = preživljenje bez progresije

^a Procijenjeno od strane IRC-a.

Manji udio bolesnika liječenih s ibrutinibom doživjelo je klinički značajno pogoršanje simptoma limfoma naspram temsirolimusa (27% naspram 52%) i vrijeme do pogoršanja simptoma pojavilo se sporije s ibrutinibom naspram temsirolimusa (HR 0,27; $p < 0,0001$).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju MCL3001



KLL

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni za KLL

Monoterapija

Randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 (PCYC-1115-CA) s lijekom IMBRUVICA naspram klorambucila provedeno je u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji prethodno nisu bili liječeni za KLL. Zahtjev za bolesnike u dobi između 65 i 70 godina bio je prisutnost barem jednog komorbiditeta koji je onemogućavao primjenu prve linije kemoimunoterapije s fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom. Bolesnici ($n = 269$) su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primila ili lijek IMBRUVICA 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili klorambucil u početnoj dozi od 0,5 mg/kg, 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa do maksimalno 12 ciklusa, uz dopuštenje za porast doze u bolesnika do 0,8 mg/kg ovisno o podnošljivosti. Nakon potvrđene progresije bolesti, bolesnici na klorambucilu mogli su prijeći na ibrutinib.

Medijan dobi bio je 73 godine (raspon 65 do 90 godina), 63% su bili muškarci, i 91% su bili bijele rase. Devedest i jedan posto bolesnika imalo je na početku ECOG funkcionalni status 0 ili 1, a 9% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 2. Ispitivanje je uključivalo 269 bolesnika s KLL. Na početku, 45% bolesnika imalo je uznapredovali klinički stadij (Rai stadij III ili IV), 35% bolesnika imalo je najmanje jedan tumor ≥ 5 cm, 39% imalo je anemiju na početku, 23% imalo je trombocitopeniju na početku, 65% imalo je povišen $\beta 2$ mikroglobulin $> 3500 \mu\text{g/l}$, 47% imalo je $\text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$, 20% bolesnika imalo je del11q, njih 6% imalo je deleciju 17p/mutaciju gena za tumorski protein 53 (TP53), dok je 44% bolesnika imalo nemutiran varijabilni dio teškog lanca imunoglobulina (engl. *immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) procijenjeno od strane IRC-a prema kriterijima Međunarodne radionice o KLL-u (engl. *International Workshop on CLL*, IWCLL) pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije od 84% u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje PCYC-1115-CA prikazani su u Tablici 7 i Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slikama 4 odnosno 5.

Postojalo je statistički značajno održano poboljšanje vrijednosti trombocita ili hemoglobina u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT) u korist ibrutiniba naspram klorambucila. U bolesnika koji su na početku imali citopeniju, održano hematološko poboljšanje bilo je: trombociti 77,1% naspram 42,9%; hemoglobin 84,3% naspram 45,5% za ibrutinib odnosno klorambucil.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1115-CA

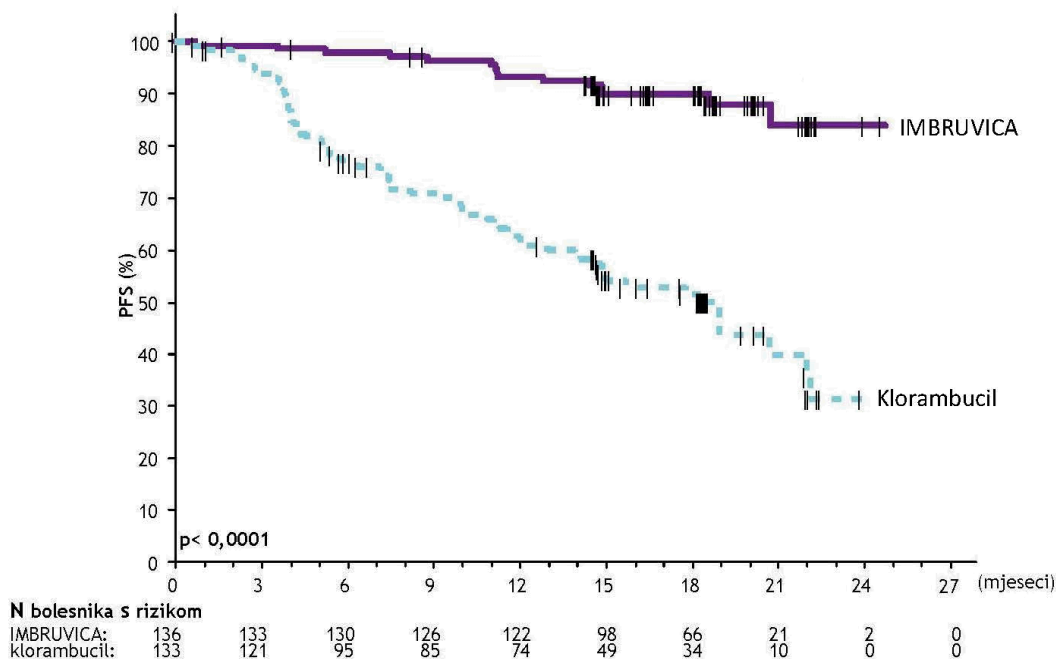
Ishod	IMBRUVICA N = 136	Klorambucil N = 133
PFS^a		
Broj događaja (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR +PR)	82,4%	35,3%
p-vrijednost	< 0,0001	
OS^b		
Broj smrti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; CR = potpuni odgovor; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije; PR = djelomični odgovor

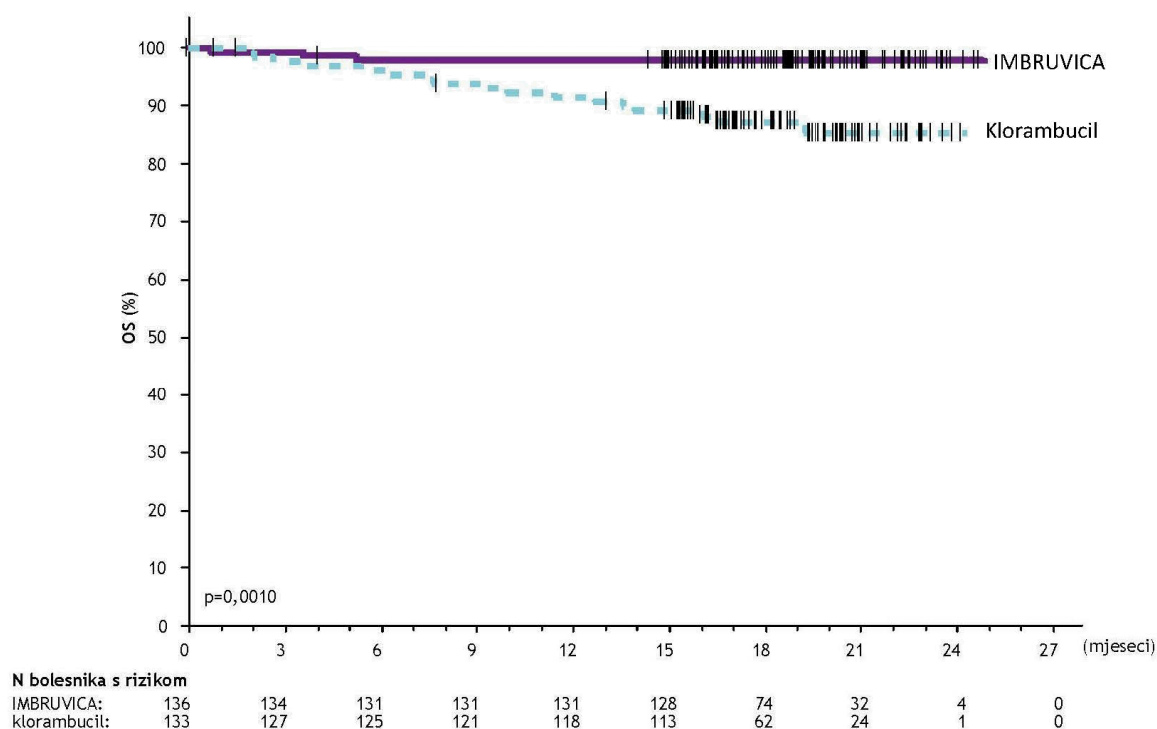
^a Procijenjeno od strane IRC-a, medijan praćenja 18,4 mjeseci.

^b Medijan OS nije dostignut za obje skupine. p < 0,005 za OS

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA



Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja OS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA

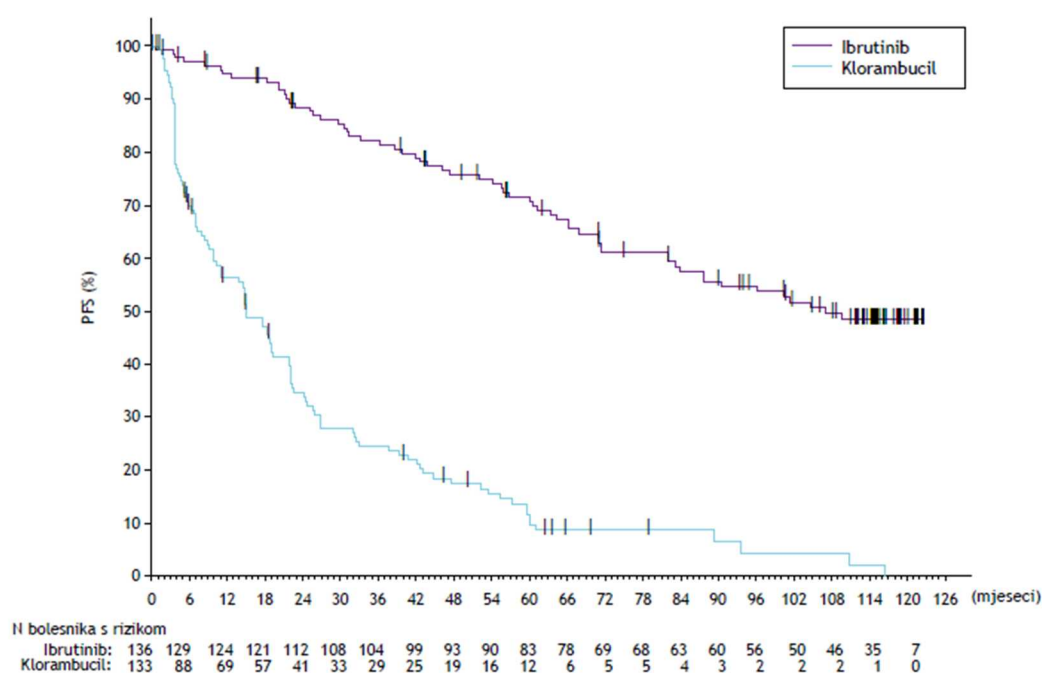


Učinak liječenja ibrutinibom u ispitivanju PCYC-1115-CA bio je dosljedan u svih visokorizičnih bolesnika s delecijom 17p/mutacijom TP53, delecijom 11q i/ili nemutiranim IGHV-om.

Završna analiza nakon medijana praćenja od > 9 godina (115 mjeseci)

Nakon medijana praćenja od 115 mjeseci u sklopu ispitivanja PCYC-1115-CA i njegova produžetka, u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 85% prema ocjeni ispitivača. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA iznosio je 107 mjeseci, dok je u skupini liječenoj klorambucilom iznosio 15 mjeseci; HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Na Slici 6 prikazana je ažurirana Kaplan-Meierova krivulja PFS-a. Poboljšanje ukupne stope odgovora (ORR) održano je u skupini liječenoj ibrutinibom (91,2%) u usporedbi sa skupinom liječenom klorambucilom (36,8%). Stopa potpunog odgovora (CR i CRi) se u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA između primarne analize i završetka ispitivanja povećala s 11% na 36%. U skupini koja je primala lijek IMBRUVICA procijenjeni OS prema Kaplan-Meieru u 108. mjesecu kao ključnoj vremenskoj točki iznosio je 68,0%.

Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA uz 115-mjesečno praćenje



Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA dodatno su se ocjenjivale u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (PCYC-1130-CA) provedenom u prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om/LMS-om koji su primali lijek IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom ili klorambucil u kombinaciji s obinutuzumabom. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici u dobi od 65 i više godina ili oni mlađi od 65 godina koji su imali popratne bolesti, smanjenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina < 70 ml/min) ili prisutnost delecije 17p/mutacije TP53. Bolesnici (n = 229) su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 420 mg na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili klorambucila u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom 6 ciklusa. Bolesnici iz obje skupine primili su 1000 mg obinutuzumaba 1., 8. i 15. dana prvog ciklusa liječenja, a zatim su ga primali prvoga dana svakog od sljedećih 5 ciklusa (ukupno šest 28-dnevnih ciklusa). Prva je doza obinutuzumaba bila podijeljena u dvije doze, od kojih je jedna primijenjena 1. dana (100 mg), a druga 2. dana (900 mg).

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (raspon: 40 do 87 godina), 64% ispitanika bili su muškarci, a 96% bijelci. Svi su bolesnici na početku ispitivanja imali ECOG funkcionalni status 0 (48%) ili 1 – 2 (52%). Na početku ispitivanja 52% bolesnika imalo je uznapredovali klinički stadij bolesti (Rai stadij III ili IV), 32% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), njih 44% je na početku ispitivanja imalo anemiju, a 22% trombocitopeniju, 28% bolesnika imalo je CrCL < 60 ml/min, a medijan rezultata na ljestvici za kumulativnu ocjenu bolesti u starijih bolesnika (engl. *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) iznosio je 4 (raspon: 0 do 12). Na početku ispitivanja 65% bolesnika imalo je KLL/LMS s faktorima visokog rizika (delecijom 17p/mutacijom TP53 [18%], delecijom 11q [15%] ili nemutiranim IGHV-om [54%]).

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni IRC-a na temelju kriterija IWCLL-a ukazalo je na statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 77% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. Uz medijan od 31 mjeseca praćenja u sklopu ispitivanja, medijan PFS-a u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA plus obinutuzumab nije dostignut, dok je u onoj liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom iznosio 19 mjeseci. Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja PCYC-1130-CA navedeni su u Tablici 8, dok je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana na Slici 7.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1130-CA

Mjera ishoda	IMBRUVICA + obinutuzumab N = 113	Klorambucil + obinutuzumab N = 116
Preživljenje bez progresije bolesti^a		
Broj događaja (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Ukupna stopa odgovora^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

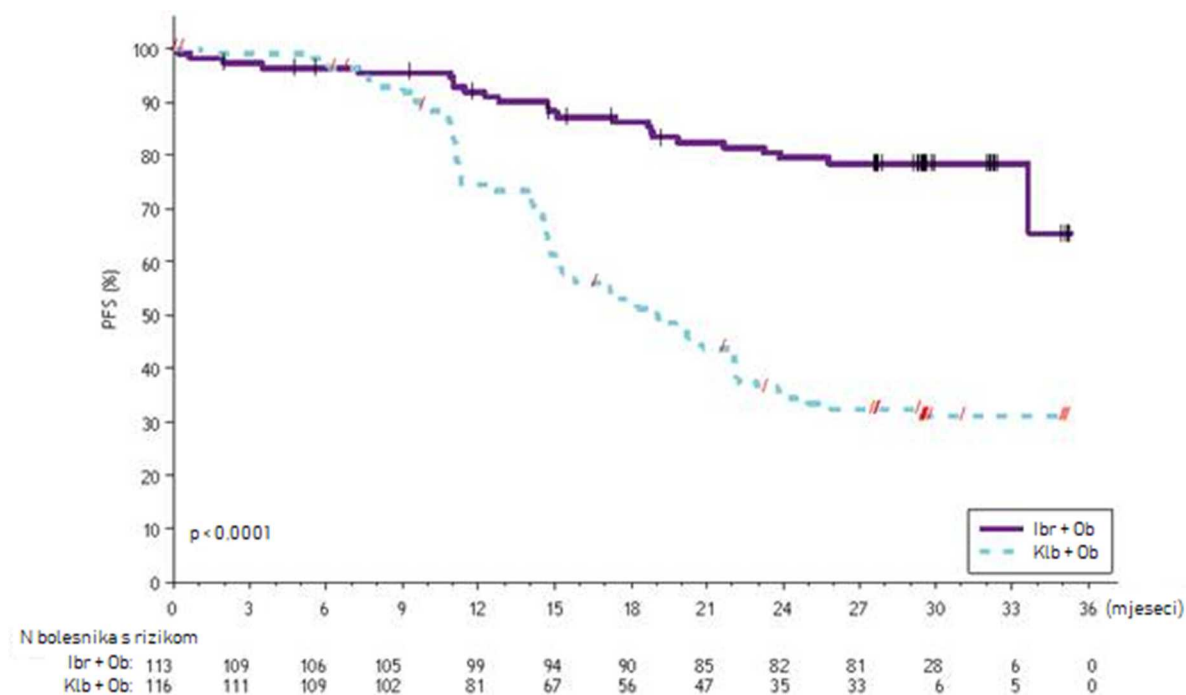
CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor.

^a Prema ocjeni IRC-a.

^b Uključuje 1 bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom koji je postigao potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi).

^c Djelomičan odgovor = djelomičan odgovor + djelomičan odgovor u limfnim čvorovima

Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1130-CA



Učinak liječenja ibrutinibom bio je dosljedan u cijeloj populaciji visokorizičnih bolesnika s KLL-om/LMS-om (delecija 17p/mutacija TP53, delecija 11q ili nemutirani IGHV), pri čemu je HR za PFS iznosio 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], kao što je prikazano u Tablici 9. Procijenjena stopa 2-godišnjeg PFS-a za populaciju visokorizičnih bolesnika s KLL-om/LMS-om iznosila je 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] u skupini koja je primala klorambucil plus obinutuzumab.

Tablica 9: Analiza PFS-a u podskupinama (ispitivanje PCYC-1130-CA)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	229	0,231	0,145; 0,367
Visok rizik (delecija 17p/mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran IGHV)			
Da	148	0,154	0,087; 0,270
Ne	81	0,521	0,221; 1,231
Delecija 17p/mutacija TP53			
Da	41	0,109	0,031; 0,380
Ne	188	0,275	0,166; 0,455
Fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija (FISH)			
Delecija 17p	32	0,141	0,039; 0,506
Delecija 11q	35	0,131	0,030; 0,573
Drugo	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutiran IGHV			
Da	123	0,150	0,084; 0,269
Ne	91	0,300	0,120; 0,749
Dob			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Velika tumorska masa			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai stadij			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG funkcionalni status prema test listi ispitanika (CRF)			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1 - 2	119	0,239	0,130; 0,438

Omjer hazarda na temelju nestratificirane analize

Reakcije na infuziju bilo kojeg stupnja težine opažene su u 25% bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te u 58% onih koji su primali klorambucil plus obinutuzumab. Reakcije na infuziju 3. i višeg stupnja težine ili ozbiljne reakcije na infuziju opažene su u 3% bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te u 9% onih koji su primali klorambucil plus obinutuzumab.

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om ili SLL-om bile su dalje procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (E1912) lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s rituksimabom (IR) naspram standardne kemoimunoterapije s fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom (FCR). Ispitivanje je uključilo prethodno neliječene bolesnike s KLL-om ili SLL-om koji su imali 70 ili manje godina. Bolesnici s del17p bili su isključeni iz ispitivanja. Bolesnici (n = 529) su bili randomizirani 2:1 kako bi primali IR ili FCR. IMBRUVICA je bila primijenjena u dozi od 420 mg na dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Fludarabin je bio primijenjen u dozi od 25 mg/m², a ciklofosfamid je bio primijenjen u dozi od 250 mg/m², oboje 1., 2. i 3. dan 1.-6. ciklusa. Rituksimab je uveden u 2. ciklusu u IR skupini te u 1. ciklusu u FCR skupini, a bio je primijenjen u dozi od 50 mg/m² 1. dan prvog ciklusa, 325 mg/m² 2. dan prvog ciklusa i 500 mg/m² 1. dan 5 ciklusa koji su uslijedili, u ukupno 6 ciklusa. Jedan ciklus je trajao 28 dana.

Medijan dobi bio je 58 godina (raspon, 28 do 70 godina), 67% bili su muškarci i 90% bijele rase. Svi bolesnici su imali funkcionalni ECOG status na početku 0 ili 1 (98%) ili 2 (2%). Na početku, 43% bolesnika pokazivalo je Rai stadij III ili IV, a 59% bolesnika pokazivalo je KLL/SLL s visokim faktorima rizika (TP53 mutacija [6%], del11q [22%], ili nemutirane IGHV [53%]).

S medijanom vremena praćenja u ispitivanju od 37 mjeseci, rezultati djelotvornosti za E1912 prikazani su u Tablici 10. Kaplan-Meierove krivulje za PFS, ocijenjen prema IWCLL kriterijima, i ukupno preživljenje prikazane su na Slikama 8 odnosno 9.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u Ispitivanju E1912

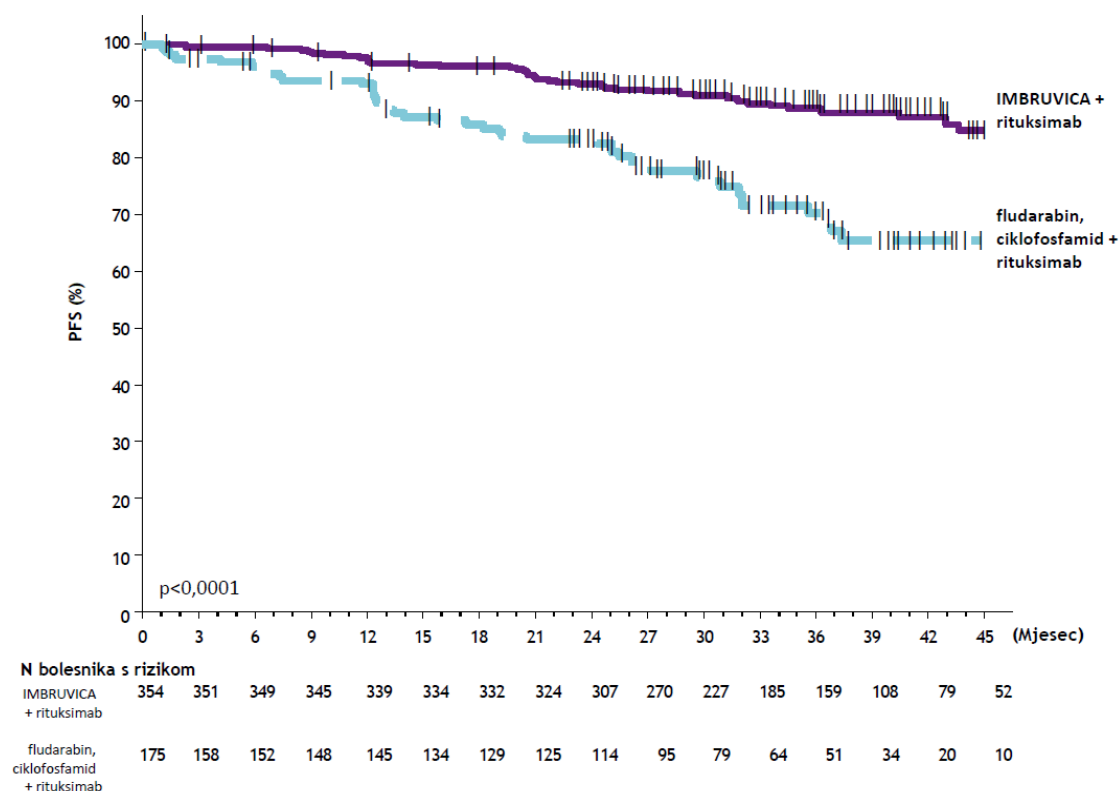
Mjera ishoda	Ibrutinib+rituksimab (IR) N = 354	Fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab (FCR) N = 175
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	41 (12)	44 (25)
Progresija bolesti	39	38
Smrtni događaji	2	6
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (49,4; NP)	NP (47,1; NP)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Ukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-vrijednost ^a	0,0007	
Ukupna stopa odgovora ^b (%)	96,9	85,7

^a P-vrijednost je iz nestratificiranog log-rang testa.

^b Prema procjeni ispitivača.

HR = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti

Slika 8: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju E1912



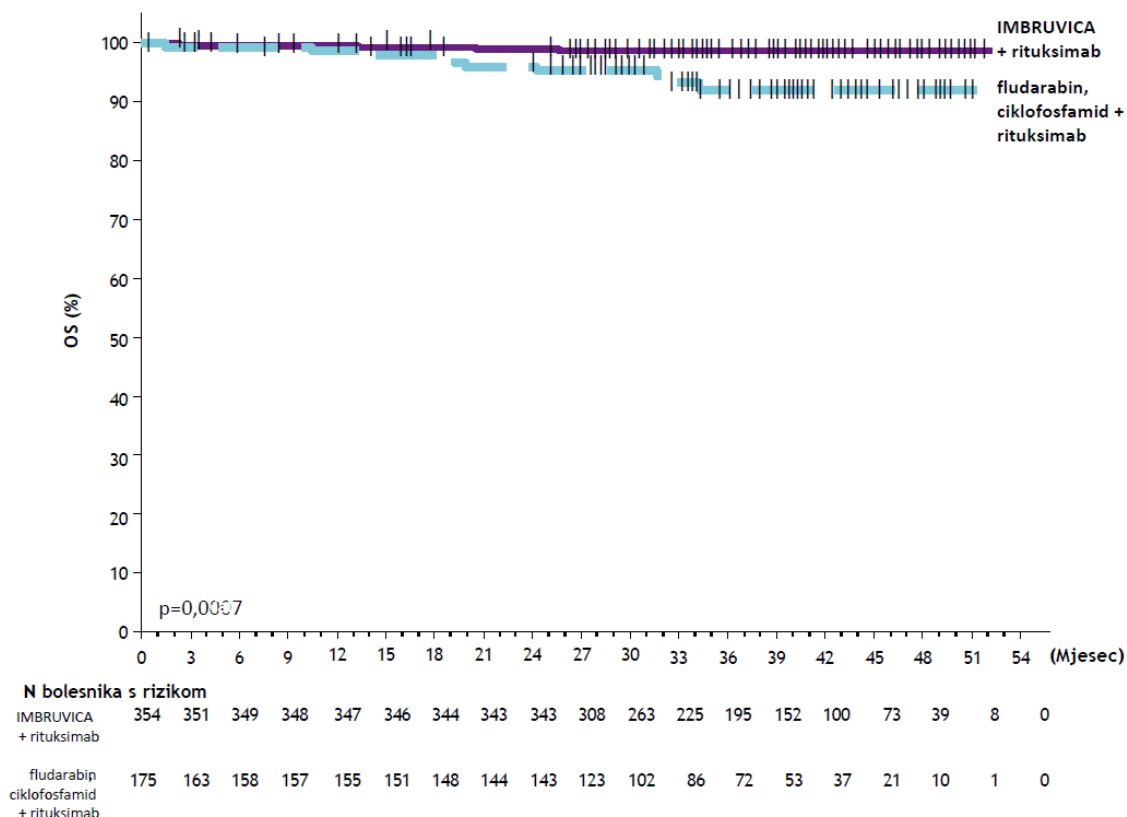
Učinak liječenja ibrutinibom je bio konzistentan u populaciji visokog rizika s KLL-om/SLL-om (TP53 mutacija, del11q, ili nemutirani IGHV), s omjerom hazarda PFS-a od 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, kako je prikazano u Tablici 11. Trogodišnje stope PFS-a procijenjene za populaciju visokog rizika s KLL-om/SLL-om bile su 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] u IR skupini i 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)] u FCR skupini.

Tablica 11: Analiza PFS-a u podskupinama (Ispitivanje E1912)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	529	0,340	0,222; 0,522
Visoki rizik (TP53/del11q/nemutirani IGHV)			
Da	313	0,231	0,132; 0,404
Ne	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Da	117	0,199	0,088; 0,453
Ne	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutirani IGHV			
Da	281	0,233	0,129; 0,421
Ne	112	0,741	0,276; 1,993
Velika tumorska masa			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai stadij			
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

Omjer hazarda temeljeno na nestratificiranoj analizi

Slika 9: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ITT populacija) u ispitivanju E1912



Kombinirano liječenje fiksno trajanja

Sigurnost i djelotvornost liječenja u fiksnom trajanju lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom naspram klorambucila u kombinaciji s obinutuzumabom u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om ocjenjivale su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CLL3011). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om u dobi od 65 ili više godina te odrasli bolesnici mlađi od 65 godina koji su imali CIRS rezultat > 6 ili CrCl $\geq$ 30 i < 70 ml/min. U

ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s delecijom 17p ili poznatim mutacijama TP53. Bolesnici (n = 211) su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom ili klorambucila u kombinaciji s obinutuzumabom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks primali su monoterapiju lijekom IMBRUVICA tijekom 3 ciklusa, nakon čega se IMBRUVICA primjenjivala u kombinaciji s venetoklaksom tijekom 12 ciklusa (uključujući 5-tjedni raspored titracije doze). Svaki ciklus trajao je 28 dana. IMBRUVICA se primjenjivala u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks se primjenjivao svakodnevno, počevši s dozom od 20 mg tijekom 1 tjedna, nakon kojega su se po 1 tjedan primjenjivale doze od 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg, a zatim preporučena dnevna doza od 400 mg. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu klorambucilom plus obinutuzumabom primali su liječenje tijekom 6 ciklusa. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1., 8. i 15. dana 1. ciklusa. Od 2. do 6. ciklusa primjenjivalo se 1000 mg obinutuzumaba 1. dana. Klorambucil se primjenjivao u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine 1. i 15. dana od 1. do 6. ciklusa. Bolesnici s potvrđenom progresijom bolesti prema IWCLL kriterijima nakon završetka bilo kojeg protokola s fiksnim trajanjem mogli su primiti liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji.

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (raspon: 47 do 93 godine), 58% bolesnika bili su muškarci, a 96% bijelci. Svi su bolesnici imali početni ECOG funkcionalni status 0 (35%), 1 (53%) ili 2 (12%). Na početku ispitivanja 18% bolesnika imalo je KLL s delecijom 11q, a 52% njih s nemutiranim IGHV-om.

Pri početnoj ocjeni rizika od sindroma lize tumora 25% bolesnika imalo je veliko tumorsko opterećenje. Nakon 3 ciklusa uvodne monoterapije lijekom IMBRUVICA veliko tumorsko opterećenje imalo je 2% bolesnika. Veliko tumorsko opterećenje definiralo se kao bilo koji limfni čvor ≥ 10 cm ili kao bilo koji limfni čvor ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/l$.

Nakon medijana praćenja u ispitivanju od 28 mjeseci, rezultati za djelotvornost u ispitivanju CLL3011 prema ocjeni IRC-a na temelju IWCLL kriterija prikazani su u Tablici 12, Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na Slici 10, a stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) u Tablici 13.

Tablica 12: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju CLL3011

Mjera ishoda ^a	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (31,2; NP)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-vrijednost ^b	< 0,0001	
Stopa potpunog odgovora (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-vrijednost ^d	< 0,0001	
Ukupna stopa odgovora (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Prema ocjeni IRC-a

^b P-vrijednost je iz stratificiranog log-rang testa

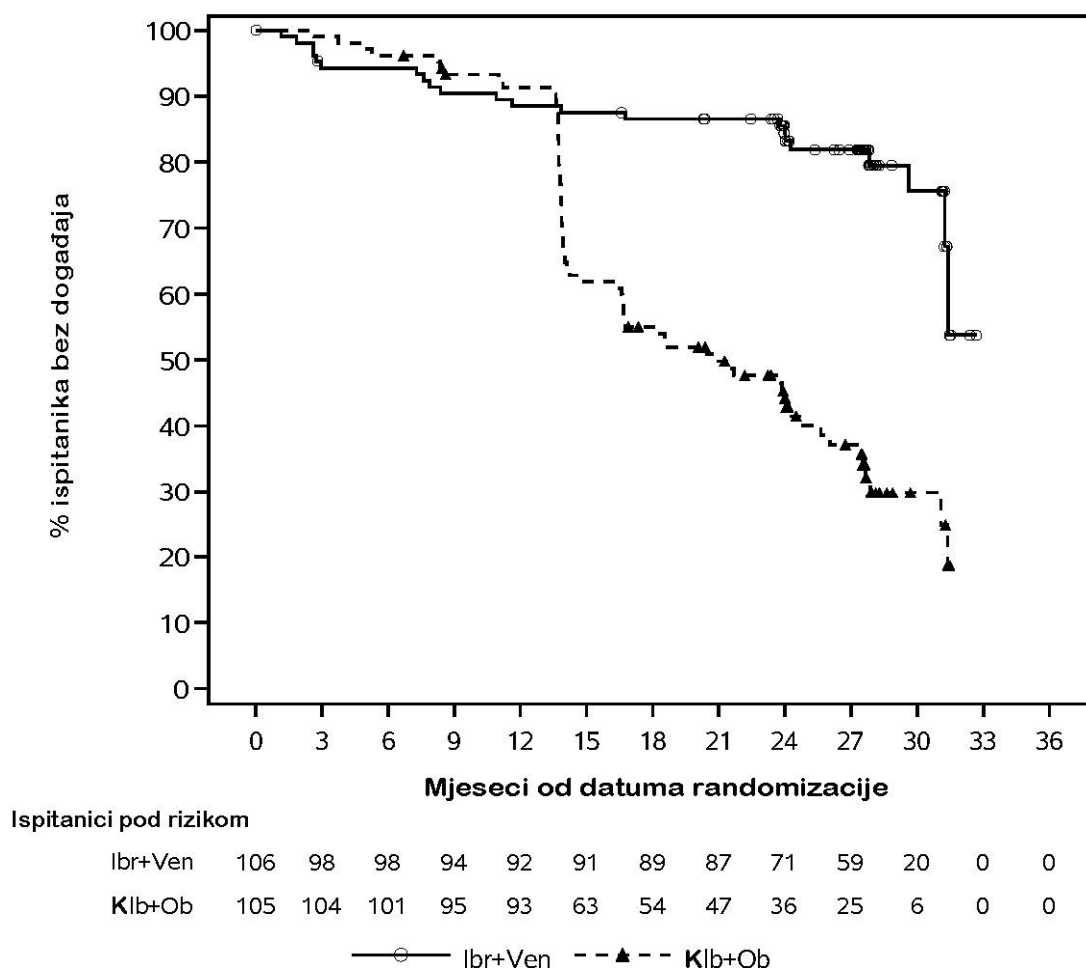
^c Uključuje 3 bolesnika u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA + venetoklaks koja su imala potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi)

^d P-vrijednost je iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa

^e Ukupan odgovor = CR+CRi+nPR+PR

CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži; HR = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti; nPR = nodularni djelomičan odgovor; PR = djelomičan odgovor

Slika 10: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ITT populacija) u bolesnika s KLL-om u ispitivanju CLL3011



Učinak liječenja lijekom IMBRUVICA plus venetoklaksom bio je dosljedan u svim visokorizičnim populacijama s KLL-om (mutacija TP53, delecija 11q ili nemutirani IGHV), uz HR za PFS od 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli. Nakon medijana praćenja od 28 mjeseci nije bilo značajne razlike između terapijskih skupina uz ukupno zabilježena 23 smrtna ishoda: 11 (10,4%) u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks te 12 (11,4%) u skupini liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom, pri čemu je HR za OS iznosio 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Nakon 6 mjeseci dodatnog praćenja prijavljeno je 11 (10,4%) smrtnih ishoda u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks te 16 (15,2%) u skupini liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom, a procijenjeni HR za OS iznosio je 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

Tablica 13: Stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest u ispitivanju CLL3011

	Sekvenciranje nove generacije ^a		Protočna citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
Stopa negativnog nalaza na MRD				
Koštana srž, 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)
p-vrijednost	< 0,0001			
Periferna krv, 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)
Stopa negativnog nalaza na MRD 3 mjeseca nakon završetka liječenja				
Koštana srž, 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)
Periferna krv, 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)

P-vrijednosti su iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa. P-vrijednost za stopu negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži metodom sekvenciranja nove generacije bila je primarna analiza MRD-a.

^a Na temelju granične vrijednosti od 10^{-4} primjenom testa sekvenciranja nove generacije (clonoSEQ)

^b MRD se ocjenjivao protočnom citometrijom na uzorku periferne krvi ili koštane srži u centralnom laboratoriju.

Negativan status definirao se kao < 1 stanice KLL-a na 10 000 leukocita ($< 1 \times 10^4$).

CI = interval pouzdanosti

Dvanaest mjeseci nakon završetka liječenja stope negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi iznosile su 49,1% (52/106) u testu sekvenciranja nove generacije te 54,7% (58/106) mjereno protočnom citometrijom u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA plus venetoklaksom, dok su u odgovarajućoj vremenskoj točki u bolesnika liječenih klorambucilom plus obinutuzumabom iznosile 12,4% (13/105) u testu sekvenciranja nove generacije te 16,2% (17/105) mjereno protočnom citometrijom.

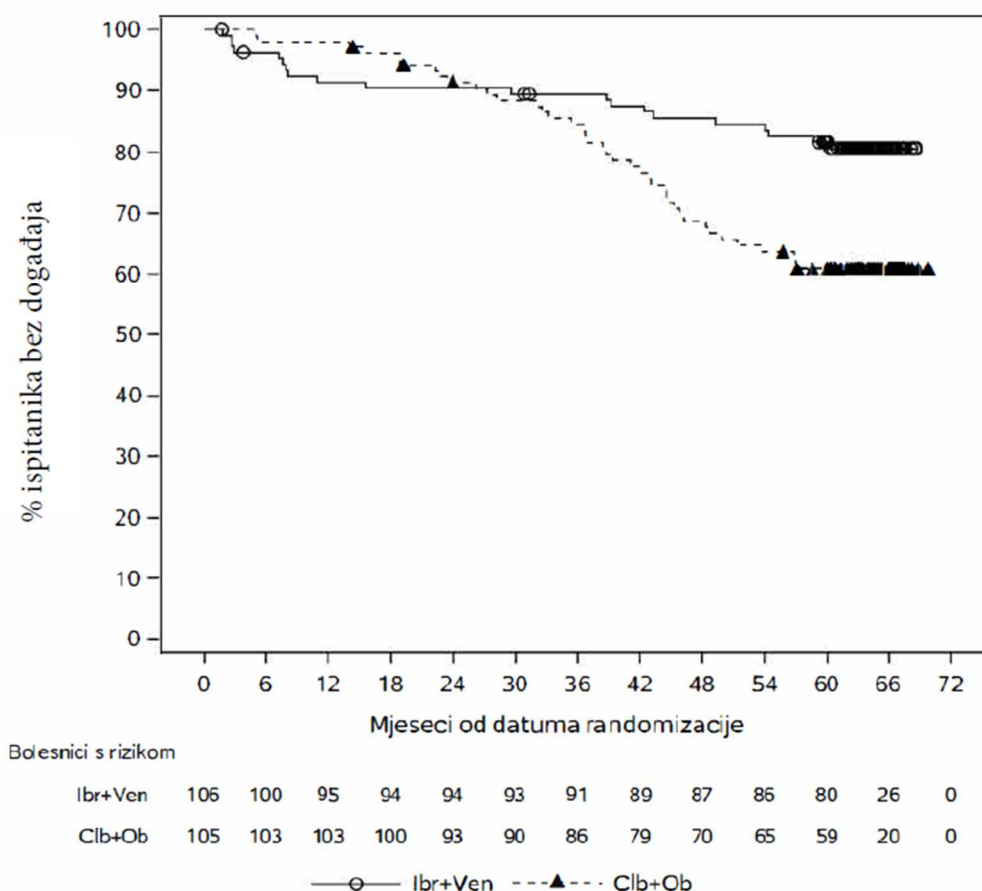
TLS je prijavljen u 6 bolesnika liječenih klorambucilom plus obinutuzumabom, dok u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom nije prijavljen nijedan slučaj TLS-a.

Medijan praćenja od 64 mjeseca

Uz medijan praćenja u sklopu ispitivanja od 64,0 mjeseca u ispitivanju CLL3011, u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 73%, prema ocjeni ispitivača. Omjer hazarda za PFS bio je 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominalni $p < 0,0001$, nije kontroliran za pogrešku tipa 1]. U skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks bilo je 20 (18,9%) smrtnih ishoda te 40 (38,1%) u skupini liječenoj kombinacijom klorambucil plus obinutuzumab, što odgovara HR-u od 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominalni $p = 0,0039$, nije kontroliran za pogrešku tipa 1). Medijan vremena do sljedeće terapije nije dostignut u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks, dok je u skupini liječenoj kombinacijom klorambucil plus obinutuzumab iznosio 65 mjeseci (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416) pri čemu je 15,1% ispitanika u skupini koja je primala kombinaciju IMBRUVICA plus venetoklaks i 43,8% ispitanika u skupini koja je primala kombinaciju klorambucil plus obinutuzumab započelo sljedeću antitumorsku terapiju.

Kaplan Meierova krivulja za ukupno preživljenje (OS) prikazana je na Slici 11.

Slika 11: Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ITT populacija) u bolesnika s KLL/SLL u ispitivanju CLL3011 nakon 64 mjeseca praćenja



Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom u fiksnoj trajanju u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om dodatno se ocjenjivala u jednoj kohorti u multicentričnom ispitivanju faze 2 s dvije kohorte (PCYC-1142-CA). U ispitivanje su bili uključeni prethodno neliječeni bolesnici s KLL-om u dobi od 70 ili manje godina. U ispitivanje su bila uključena 323 bolesnika, od kojih je njih 159 bilo raspodijeljeno na liječenje u fiksnoj trajanju, koje se sastojalo od 3 ciklusa monoterapije lijekom IMBRUVICA, iza kojih je slijedilo liječenje lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom tijekom 12 ciklusa (uključujući 5-tjedni raspored titracije doze). Svaki ciklus trajao je 28 dana. IMBRUVICA se primjenjivala u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks se primjenjivao svakodnevno, počevši s dozom od 20 mg tijekom 1 tjedna, nakon kojega su se po 1 tjedan primjenjivale doze od 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg, a zatim preporučena dnevna doza od 400 mg. Bolesnici s potvrđenom progresijom bolesti prema IWCLL kriterijima nakon dovršetka protokola s fiksnim trajanjem mogli su ponovno primati liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji.

Medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 33 do 71 godinu), 67% bolesnika bili su muškarci, a 92% bijelci. Svi su bolesnici imali početni ECOG funkcionalni status 0 (69%) ili 1 (31%). Na početku ispitivanja 13% bolesnika imalo je deleciju 17p, 18% deleciju 11q, 17% deleciju 17p/mutaciju TP53, 56% nemutirani IGHV, a 19% složeni kariotip. Pri početnoj ocjeni rizika od sindroma lize tumora 21% bolesnika imalo je veliko tumorsko opterećenje.

Nakon 3 ciklusa uvodne monoterapije lijekom IMBRUVICA veliko tumorsko opterećenje imalo je 1% bolesnika. Veliko tumorsko opterećenje definiralo se kao bilo koji limfni čvor ≥ 10 cm ili kao bilo koji limfni čvor ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/l$.

Nakon medijana praćenja u ispitivanju od 28 mjeseci, rezultati za djelotvornost u ispitivanju PCYC-1142-CA prema ocjeni IRC-a na temelju IWCLL kriterija prikazani su u Tablici 14, a stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (MRD) u Tablici 15.

Tablica 14: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju PCYC-1142-CA (kohorta s fiksnim trajanjem liječenja)

Mjera ishoda ^a	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Bez delecije 17p (N = 136)	Svi (N = 159)
Ukupna stopa odgovora, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Stopa potpunog odgovora, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medijan trajanja CR-a, mjeseci (raspon) ^d	NP (0,03+; 24,9+)	NP (0,03+; 24,9+)

^a Prema ocjeni IRC-a

^b Ukupan odgovor = CR + CRi + nPR + PR

^c Uključuje 3 bolesnika s potpunim odgovorom uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi)

^d ‘+’ označava cenzurirano opažanje

CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži; nPR = nodularni djelomičan odgovor; PR = djelomičan odgovor; NP = ne može se procijeniti

Tablica 15: Stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest u ispitivanju PCYC-1142-CA (kohorta s fiksnim trajanjem liječenja)

Mjera ishoda	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Bez delecije 17p (N = 136)	Svi (N = 159)
Stopa negativnog nalaza na MRD		
Koštana srž, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferna krv, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Stopa negativnog nalaza na MRD 3 mjeseca nakon završetka liječenja		
Koštana srž, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferna krv, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD se ocjenjivao protočnom citometrijom na uzorku periferne krvi ili koštane srži u centralnom laboratoriju. Negativan status definirao se kao < 1 stanice KLL-a na 10 000 leukocita (< 1×10⁴).

CI = interval pouzdanosti

U bolesnika s delecijom 17p/mutacijom gena *TP53* (n = 27) u ispitivanju PCYC-1142-CA ukupna stopa odgovora prema procjeni IRC-a bila je 96,3%, stopa potpunog odgovora bila je 55,6%, a medijan trajanja potpunog odgovora nije dosegnut (raspon: 4,3 do 22,6 mjeseci). Stopa negativnog nalaza na MRD u bolesnika s delecijom 17p/mutacijom gena *TP53* tri mjeseca nakon završetka liječenja iznosila je 40,7% u koštanoj srži odnosno 59,3% u perifernoj krvi.

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom nije prijavljen nijedan slučaj TLS-a.

Bolesnici s KLL koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s KLL-om dokazane su u jednom nekontroliranom ispitivanju i u jednom randomiziranom, kontroliranom ispitivanju. Otvoreno, multicentrično ispitivanje (PCYC-1102-CA) uključivalo je 51 bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om, koji su primili 420 mg jedanput dnevno. Lijek IMBRUVICA bio je primjenjivan do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon: 37 do 82 godine), medijan vremena od dijagnoze bio je 80 mjeseci, a medijan broja prethodnih liječenja bio

je 4 (raspon: 1 do 12 liječenja), uključujući 92,2% s prethodnim nukleozidnim analogom, 98,0% s prethodnim rituksimabom, 86,3% s prethodnim alkilirajućim lijekom, 39,2% s prethodnim bendamustinom i 19,6% s prethodnim ofatumumabom. Na početku je 39,2% bolesnika imalo Rai stadij IV, 45,1% imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), 35,3% imalo je deleciju 17p i 31,4% imalo je deleciju 11q.

Ukupnu stopu odgovora procijenili su prema kriterijima IWCLL-a iz 2008. ispitivači i IRC. Pri medijanu trajanja praćenja od 16,4 mjeseci, ukupna stopa odgovora prema IRC-u u 51 bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom bolesti bila je 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), sve djelomični odgovori. Ukupna stopa odgovora uključujući djelomični odgovor s limfocitozom bila je 70,6%. Medijan vremena do odgovora bio je 1,9 mjeseci. Trajanje odgovora bilo je u rasponu od 3,9 do 24,2 i više mjeseci. Medijan trajanja odgovora nije dostignut.

Randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 lijeka IMBRUVICA naspram ofatumumaba (PCYC-1112-CA) bilo je provedeno u bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om. Bolesnici (n = 391) su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili ili lijek IMBRUVICA u dozi od 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili ofatumumab do najviše 12 doza (300/2000 mg). Pedeset i sedam bolesnika randomiziranih da primaju ofatumumab, nakon progresije prešlo je na lijek IMBRUVICA. Medijan dobi bio je 67 godina (raspon: 30 do 88 godina), 68% ih je bilo muškog spola i 90% ih je bilo bijele rase. Svi bolesnici imali su ECOG funkcionalni status na početku 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 91 mjesec, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 13 liječenja). Na početku, 58% bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm. Trideset i dva posto bolesnika imalo je deleciju 17p (50% njih imalo je deleciju 17p/mutaciju TP53), 24% imalo je deleciju 11q, dok je 47% bolesnika imalo nemutiran IGHV.

Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema procjeni IRC-a prema kriterijima IWCLL-a ukazalo je na 78% statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za bolesnike u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. OS analiza pokazala je 57% statistički značajno smanjenje rizika od smrti za bolesnike u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje PCYC-1112-CA su prikazani u Tablici 16.

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s KLL-om (Ispitivanje PCYC-1112-CA)

Ishod	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medijan PFS-a	Nije dostignuto	8,1 mjeseci
	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 uključujući djelomični odgovor s limfocitozom (%)	62,6	4,1

HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije; PR = djelomični odgovor

^a Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut za obje skupine. $p < 0,005$ za ukupno preživljenje.

^b Bolesnici randomizirani na ofatumumab nisu se uzeli u obzir ako su započinjali liječenje lijekom IMBRUVICA.

^c Analiza osjetljivosti u kojoj su se bolesnici koji su prešli iz skupine s ofatumumabom uzeli u obzir, u vrijeme prve doze lijeka IMBRUVICA.

^d Prema nezavisnom povjerenstvu za procjenu. Ponovljeni CT skenovi radi potvrde odgovora.

^e Svi postignuti djelomični odgovori; $p < 0,0001$ za ukupnu stopu odgovora.

Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 9 mjeseci

Djelotvornost je bila slična za sve ispitivane podskupine, uključujući bolesnike sa ili bez delecije 17p, unaprijed određenog čimbenika stratifikacije (Tablica 17).

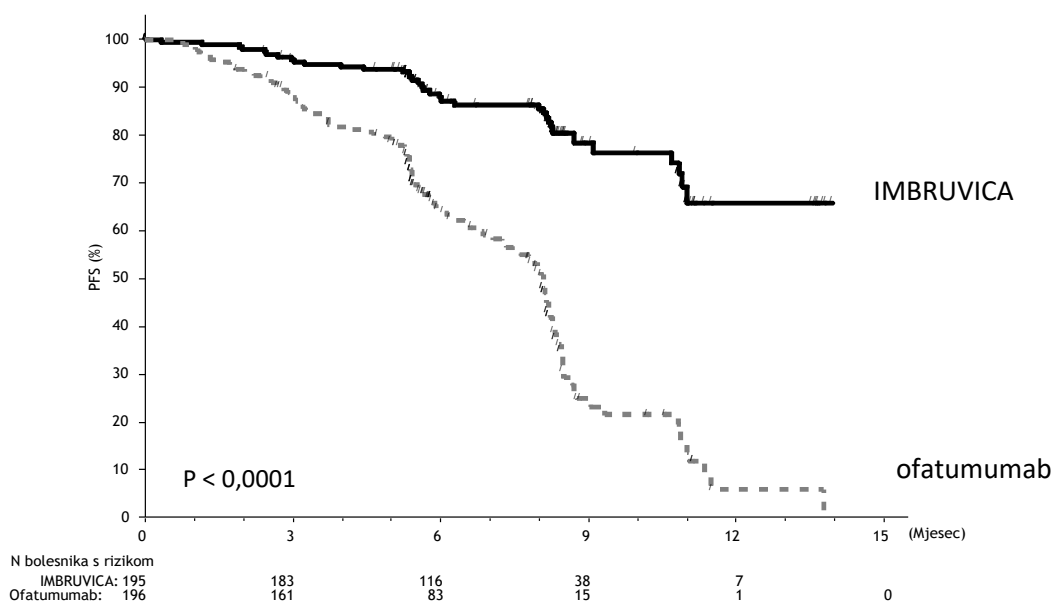
Tablica 17: PFS analiza bolesti u podskupinama (Ispitivanje PCYC-1112-CA)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	391	0,210	(0,143; 0,308)
Delecija 17p			
Da	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Bolest refraktorna na analoge purina			
Da	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Dob			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Broj prethodnih linija liječenja			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Velika tumorska masa			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Omjer hazarda na temelju nestratificirane analize

Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prikazana je na Slici 12.

Slika 12: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1112- CA



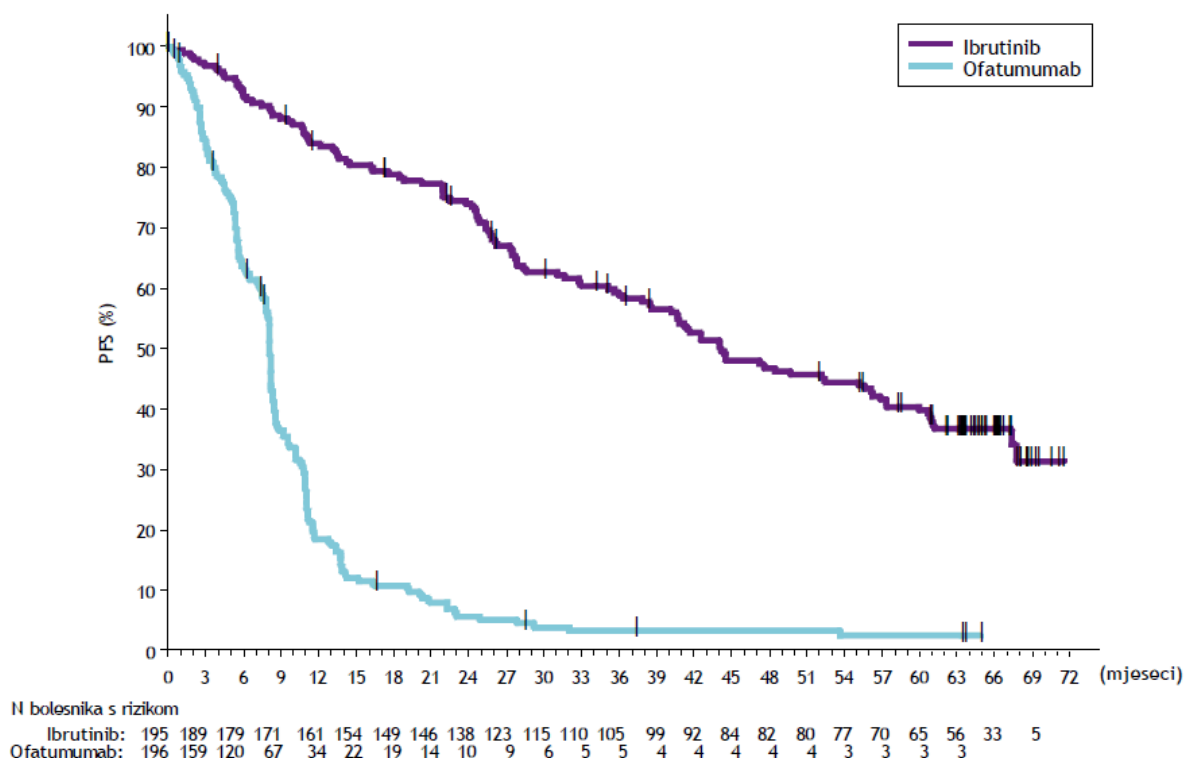
Završna analiza u 65-mjesečnom praćenju

Uz medijan od 65 mjeseci praćenja u sklopu ispitivanja PCYC-1112-CA, u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 85% prema ocjeni ispitivača. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača na temelju kriterija IWCLL-a iznosio je 44,1 mjesec [95% CI (38,47; 56,18)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA te 8,1 mjesec [95% CI (7,79; 8,25)] u onoj liječenoj ofatumumabom; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Na Slici 13 prikazana je ažurirana Kaplan-Meierova krivulja PFS-a. Ukupna stopa odgovora prema ocjeni ispitivača iznosila je 87,7% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA te 22,4% u onoj koja je primala ofatumumab. U vrijeme

završne analize, 133 (67,9%) od 196 ispitanika koji su prvobitno bili randomizirani za liječenje ofatumumabom prešlo je na liječenje ibrutinibom. Medijan PFS2 prema ocjeni ispitivača (vrijeme od randomizacije do PFS događaja nakon prve sljedeće terapije antineoplasticima) na temelju kriterija IWCLL-a iznosio je 65,4 mjeseca [95% CI (51,61; nije procjenjivo)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA i 38,5 mjeseci [95% CI (19,98; 47,24)] u onoj liječenoj ofatumumabom; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Medijan OS-a iznosio je 67,7 mjeseci [95% CI (61,0; nije procjenjivo)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA.

Učinak liječenja ibrutinibom u ispitivanju PCYC-1112-CA bio je dosljedan u svih visokorizičnih bolesnika s delecijom 17p/mutacijom TP53, delecijom 11q i/ili nemutiranim IGHV-om.

Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1112-CA u završnoj analizi s 65-mjesečnim praćenjem



Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika u kojih je kronična limfocitna leukemija prethodno liječena bile su dalje procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) naspram placebo + BR (Ispitivanje CLL3001). Bolesnici (n = 578) su bili randomizirani 1:1 kako bi primili ili lijek IMBRUVICA 420 mg dnevno ili placebo u kombinaciji s BR do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Svi bolesnici su primili BR od najviše šest 28-dnevnih ciklusa. Bendamustin je u dozi 70 mg/m² primijenjen kao i.v. infuzija tijekom 30 minuta u 1. ciklusu na 1. i 3. dan, a u 2.-6. ciklusu, na 1. i 2. dan, do 6 ciklusa. Rituksimab je bio primijenjen u dozi od 375 mg/m² 1. dana u prvom ciklusu i 500 mg/m² 1. dana u 2.-6. ciklusu. Devedeset bolesnika randomiziranih na placebo + BR prešlo je na uzimanje lijeka IMBRUVICA nakon što je nezavisno IRC potvrdio progresiju. Medijan dobi bio je 64 godine (raspon, 31 do 86 godina), 66% bili su muškarci i 91% bili su bijele rase. Svi bolesnici imali su ECOG funkcionalni status na početku 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 6 godina, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon, 1 do 11 liječenja). Na početku, 56% bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm, 26% imalo je del11q.

Preživljenje bez progresije (PFS) procijenjeno je od strane IRC-a prema IWCLL kriterijima. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje CLL3001 prikazani su u Tablici 18.

Tablica 18: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s KLL-om (Ispitivanje CLL3001)

Ishod	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS^a		
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignuto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije

^a Procijenjeno od strane IRC-a.

^b Procijenjeno od strane IRC-a, ORR (potpuni odgovor, potpuni odgovor s nepotpunim oporavkom koštane srži, nodularni djelomični odgovor, djelomični odgovor).

^c Medijan OS nije postignut za obje skupine.

WM

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u WM-u (limfoplazmocitoidni limfom s IgM ekskrecijom) su procijenjene u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom od 63 prethodno liječenih bolesnika. Medijan dobi bio je 63 godine (raspon: 44 do 86 godina), 76% bili su muškarci, i 95% su bili bijele rase. Svi su bolesnici na početku imali ECOG funkcionalni status 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 74 mjeseca, i medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 11 liječenja). Na početku, medijan vrijednosti serumskog IgM bio je 3,5 g/dl i 60% bolesnika imalo je anemiju (hemoglobin $\leq$ 11 g/dl ili 6,8 mmol/l).

Lijek IMBRUVICA je bio primjenjivan peroralno u dozi od 420 mg jedanput dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni ishod u ovom ispitivanju bio je stopa ukupnog odgovora (ORR) prema procjeni ispitivača. ORR i DOR (engl. *duration of response*, trajanje odgovora) bili su procijenjeni uz korištenje kriterija usvojenih na trećoj internacionalnoj radionici o WM (engl. *the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*). Odgovori na lijek IMBRUVICA prikazani su u Tablici 19.

Tablica 19: ORR i DOR u bolesnika s WM-om

	Ukupno (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medijan DOR mjeseci (raspon)	ND (0,03+, 18,8+)

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; ND = nije dostignuto; MR = slab odgovor; PR = djelomičan odgovor; VGPR = jako dobar djelomičan odgovor; ORR = MR + PR + VGPR

Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 14,8 mjeseci

Medijan vremena do odgovora iznosio je 1,0 mjesec (raspon: 0,7 – 13,4 mjeseci).

Rezultati djelotvornosti bili su također ocijenjeni od strane IRC-a pokazujući ORR od 83%, sa stopom jako dobrog djelomičnog odgovora od 11% i stopom djelomičnog odgovora od 51%.

Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA kod WM-a dodatno su se ocjenjivale u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 u kojem su prethodno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici s WM-om primali lijek IMBRUVICA u kombinaciji s rituksimabom ili placebo u kombinaciji s rituksimabom (PCYC-1127-CA). Bolesnici (n=150) su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 420 mg na dan ili placeba u kombinaciji s rituksimabom, a liječenje se primjenjivalo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab se primjenjivao jednom tjedno u dozi od 375 mg/m² tijekom 4 uzastopna tjedna (1. - 4. tjedan), nakon čega je uslijedio drugi ciklus tjedne primjene rituksimaba tijekom 4 uzastopna tjedna (17. - 20. tjedan).

Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon: 36 do 89 godina), 66% ispitanika bili su muškarci, a 79% bijelci. Na početku ispitivanja 93% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0 ili 1, dok je njih 7% imalo ECOG funkcionalni status 2. Četrdeset i pet posto (45%) bolesnika prethodno nije primalo liječenje, dok je njih 55% bilo prethodno liječeno. Medijan vremena od dijagnoze iznosio je 52,6 mjeseci (prethodno neliječeni bolesnici = 6,5 mjeseci; prethodno liječeni bolesnici = 94,3 mjeseca). Među prethodno liječenim bolesnicima medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2 (raspon: 1 do 6 terapija). Na početku ispitivanja medijan serumske vrijednosti IgM iznosio je 3,2 g/dl (raspon: 0,6 do 8,3 g/dl), 63% bolesnika imalo je anemiju (hemoglobin $\leq$ 11 g/dl ili 6,8 mmol/L), 77% bolesnika imalo je mutacije L265P u genu MYD88, njih 13% nije imalo navedene mutacije, dok 9% bolesnika nije bilo pogodno za ocjenu mutacijskog statusa.

Kod primarne analize, s medijanom praćenja od 26,5 mjeseci, omjeri hazarda za PFS prema ocjeni IRC-a su bili 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Omjeri hazarda za PFS u prethodno neliješčenih i prethodno liječenih bolesnika te u bolesnika s mutacijama L265P u genu MYD88 i bolesnika bez navedenih mutacija odgovarali su omjeru hazarda za PFS u ITT populaciji.

Reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja težine opažene su u 1% bolesnika koji su primali lijek IMBRUVICA plus rituksimab te u 16% onih koji su primali placebo plus rituksimab.

Razbuktavanje tumora koje se očitivalo kao povećanje vrijednosti IgM javilo se u 8,0% ispitanika koji su primali lijek IMBRUVICA plus rituksimab te u 46,7% onih koji su primali placebo plus rituksimab.

Završna analiza praćenja kroz 63 mjeseca

Tijekom ukupnog praćenja tijekom 63 mjeseca, rezultati djelotvornosti procijenjeni prema IRC-u u vrijeme završne analize za PCYC-1127-CA prikazani su u Tablici 20 i na Kaplan-Meierovoj krivulji za preživljenje bez progresije što je prikazano na Slici 14. Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije za bolesnike koji su prethodno bili liječeni (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) te za prethodno liječene bolesnike (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) bili su konzistentni s omjerima hazarda za preživljenje bez progresije za ITT populaciju.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1127-CA (Završna analiza*)

Mjera ishoda	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Preživljenje bez progresije bolesti^{a, b}		
Broj događaja (%)	22 (29)	50 (67)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Vrijeme do sljedeće terapije		
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	18,1 (11,1; NP)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najbolji ukupni odgovor (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Ukupna stopa odgovora^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Stopa odgovora (CR, VGPR, PR,MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

Stopa odgovora (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (1,9+, 58,9+)	Nije dostignut (4,6; 49,7+)
Stopa održanog poboljšanja vrijednosti hemoglobina^{c, e} (%)	77,3	42,7

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; MR = slabi odgovor; PR = djelomični odgovor; R = rituksimab; VGPR = jako dobar djelomični odgovor

* Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 49,7 mjeseci.

^a Prema ocjeni IRC-a.

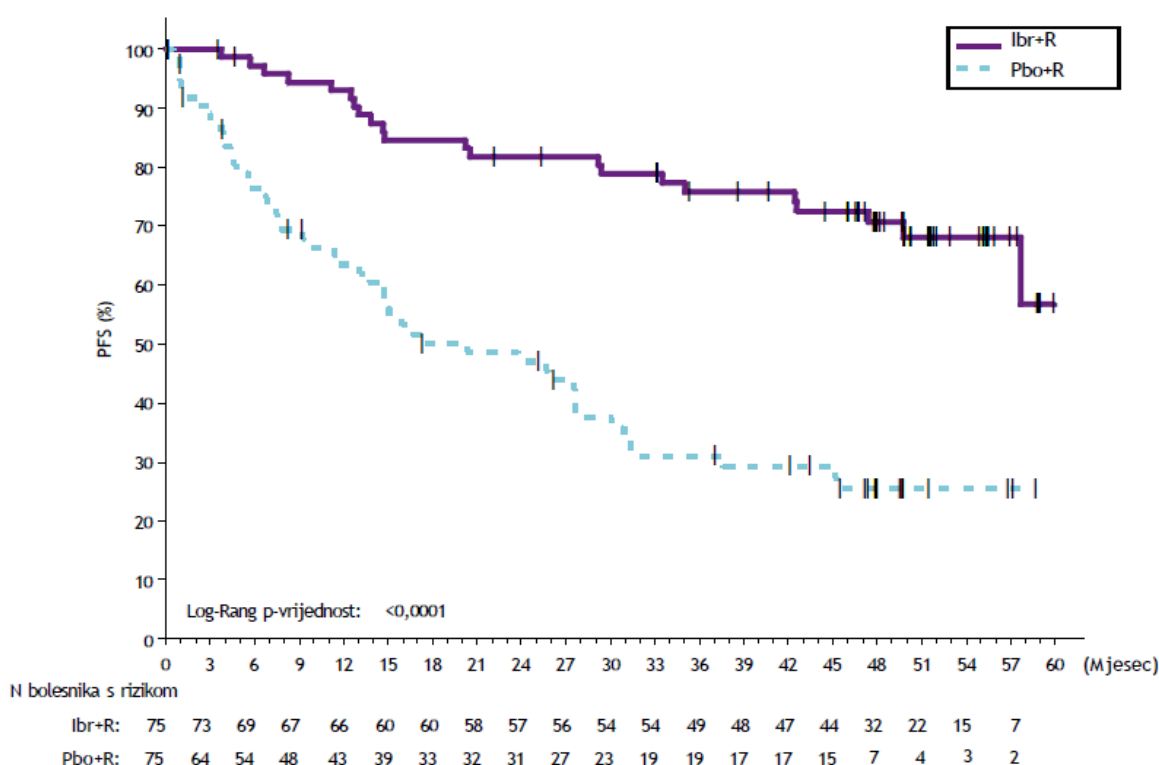
^b 4-godišnje procjene preživljenja bez progresije bolesti bile su 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] u skupini IMBRUVICA + R naspram 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] u placebo + R skupini.

^c p-vrijednost povezana sa stopom odgovora iznosila je < 0,0001.

^d Stopa odgovora bila je 76% naspram 41% u bolesnika koji prethodno nisu liječeni odnosno 76% naspram 22% kod prethodno liječenih bolesnika za IMBRUVICA + R skupinu naspram placebo + R skupine.

^e Definiralo se kao povećanje za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost, neovisno o tome koliko je ona iznosila, ili povećanje do > 11 g/dl, uz poboljšanje od $\geq 0,5$ g/dl ako je početna vrijednost bila ≤ 11 g/dl.

Slika 14: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1127-CA (Završna analiza)



U ispitivanju PCYC-1127-CA postojala je posebna skupina ispitanika koji su primali monoterapiju. Obuhvaćala je 31 bolesnika s prethodno liječenim WM-om koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju koja je sadržavala rituksimab i koji su primali lijek IMBRUVICA u monoterapiji. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 47 do 90 godina). Na početku ispitivanja 81% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0 ili 1, dok je njih 19% imalo ECOG funkcionalni status 2. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 4 (raspon: 1 do 7 terapija). Stopa odgovora prema ocjeni IRC-a u skupini liječenoj monoterapijom iznosila je 71% (CR: 0%; VGPR: 29%; PR: 42%). Uz ukupno praćenje kroz 61 mjesec, stopa odgovora uočena u ispitivanju PCYC-1127-CA prema ocjeni IRC-a u skupini s monoterapijom bila je 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Medijan trajanja odgovora bio je 33 mjeseca (raspon, 2,4 do 60,2+ mjeseca). Ukupna stopa odgovora prema IRC-u uočena u skupini s monoterapijom bila je 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Medijan trajanja ukupnog odgovora bio je 39 mjeseci (raspon, 2,07 do 60,2+ mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka IMBRUVICA u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica ocjenjivale su se u dvodijelnom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (LYM3003) lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etopozid i deksametazon (RICE) ili protokolom rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin i deksametazon (RVICI) kao osnovnom terapijom.

U 1. dijelu ispitivanja (21 bolesnik u dobi od 3 do 17 godina) utvrđivala se doza koja će se primjenjivati u 2. dijelu (51 bolesnik u dobi od 3 do 19 godina) (vidjeti dio 5.2).

U 2. dijelu bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 440 mg/m² (bolesnici mlađi od 12 godina) ili 329 mg/m² na dan (bolesnici u dobi od 12 i više godina) uz osnovnu terapiju ili za primanje samo osnovne terapije do završetka 3 ciklusa liječenja, transplantacije, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda - superiornost s obzirom na preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) nije postignuta, što ukazuje na to da dodavanje ibrutiniba protokolu RICE ili RVICI ne donosi dodatne korisne učinke (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibrutinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene uz medijan T_{max} od 1 do 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost natašte (n = 8) bila je 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9), a udvostručila se kada je kombiniran s obrokom. Farmakokinetika ibrutiniba ne razlikuje se značajno u bolesnika s različitim zloćudnim bolestima B-stanica. Izloženost ibrutinibu raste s dozama do 840 mg. AUC u stanju dinamičke ravnoteže uočen u bolesnika pri 560 mg je 953 ± 705 ng h/ml (srednja vrijednost ± standardna devijacija). Primjena ibrutiniba natašte rezultirala je s oko 60% izloženosti (AUC_{last}) u usporedbi s bilo 30 minuta prije, 30 minuta nakon (stanje sitosti), ili 2 sata nakon unosa doručka s visokim udjelom masti.

Ibrutinib ima topljivost ovisnu o pH vrijednosti, s nižom topljivosti pri višem pH. U zdravih ispitanika kojima je primijenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jedanput na dan tijekom 5 dana u usporedbi sa samim ibrutinibom, omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti (90% CI) bili su 83% (68 – 102%), 92% (78 – 110%) i 38% (26 – 53%) za AUC₀₋₂₄, AUC_{posljednji}, odnosno C_{max}.

Distribucija

Reverzibilno vezanje ibrutiniba na proteine plazme u ljudi *in vitro* je bilo 97,3%, bez ovisnosti o koncentraciji u rasponu od 50 do 1000 ng/ml. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{d,ss}/F) bio je otprilike 10 000 l.

Biotransformacija

Ibrutinib se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4 te nastaje dihidrodinolni metabolit s inhibitornom aktivnošću prema BTK otprilike 15 puta nižom od one ibrutiniba. Čini se da je sudjelovanje CYP2D6 u metabolizmu ibrutiniba minimalno.

Stoga, nisu nužne mjere opreza u bolesnika s različitim genotipom CYP2D6.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) je otprilike 1000 l/h. Poluvijek ibrutiniba je 4 do 13 sati.

Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno označenog [¹⁴C]-ibrutiniba u zdravih ispitanika, otprilike 90% radioaktivnosti izlučilo se unutar 168 sati, većim dijelom (80%) izlučilo se fecesom, a < 10% mokraćom. Nepromijenjeni ibrutinib činio je oko 1% radioaktivno označenog lijeka u fecesu i ništa u mokraći.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijska farmakokinetika ukazuje da dob ne utječe značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci pokazuju da su razine izloženosti ibrutinibu u djece s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica u dobi od 12 ili više godina liječene dozom od 329 mg/m² na dan i one u dobi od 3 do < 12 godina liječene dozom od 440 mg/m² na dan u načelu bile unutar raspona izloženosti opaženog u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 560 mg na dan.

Spol

Podaci populacijske farmakokinetike ukazuju da spol ne utječe značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Rasa

Nema dovoljno podataka koji bi procijenili potencijalni učinak rase na farmakokinetiku ibrutiniba.

Tjelesna težina

Podaci populacijske farmakokinetike ukazuju da je tjelesna težina (raspon: 41-146 kg; srednja vrijednost [SD]: 83 [19 kg]) imala zanemariv utjecaj na klirens ibrutiniba.

Oštećenje funkcije bubrega

Ibrutinib ima minimalni bubrežni klirens; izlučivanje metabolita mokraćom je < 10% doze. Do danas nisu provedena specifična ispitivanja na ispitanicima s oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ibrutinib se metabolizira u jetri. Ispitivanje kod oštećenja funkcije jetre provedeno je u ispitanika koji nemaju rak, pri čemu je lijek primijenjen u jednokratnoj dozi od 140 mg natašte. Učinak oštećenja funkcije jetre bitno je varirao među pojedincima, ali u prosjeku je bio zabilježen porast izloženosti ibrutinibu (AUC_{last}) od 2,7 puta u ispitanika s blagim ($n = 6$, Child-Pugh stadij A), 8,2 puta u ispitanika s umjerenim ($n = 10$, Child-Pugh stadij B) odnosno 9,8 puta u ispitanika s teškim ($n = 8$, Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Slobodna frakcija ibrutiniba se također povećala sa stupnjem oštećenja, 3,0% u ispitanika s blagim, 3,8% u ispitanika s umjerenim i 4,8% u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi s 3,3% u plazmi iz odgovarajuće kontrole zdravih ispitanika u ovom ispitivanju. Odgovarajuće povećanje izloženosti nevezanom ibrutinibu ($AUC_{nevezani, last}$) procijenjeno je na 4,1 puta u ispitanika s blagim, 9,8 puta u ispitanika s umjerenim i 13 puta u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima prijenosnika

In vitro ispitivanja su pokazala da ibrutinib nije supstrat P-gp-a, niti drugih glavnih prijenosnika, osim OCT2. Dihidrodiolni metabolit i drugi metaboliti su supstrati P-gp-a. Ibrutinib je *in vitro* inhibitor P-gp-a i BCRP-a (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sljedeći štetni učinci uočeni su u ispitivanjima u trajanju od 13 tjedana u štakora i pasa. Otkriveno je da ibrutinib inducira gastrointestinalne učinke (mekana stolica/proljev i/ili upala) i limfoidnu depleciju u štakora i u pasa, s razinom bez opaženih štetnih učinaka (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) od 30 mg/kg/dan u obje vrste. Temeljeno na srednjoj vrijednosti izloženosti (AUC) pri kliničkoj dozi od 560 mg/dan, omjeri AUC bili su 2,6 i 21 pri NOAEL vrijednosti u mužjaka i u ženki štakora, odnosno 0,4 i 1,8 pri NOAEL vrijednosti u mužjaka i u ženki pasa. Granice najniže razine s opaženim štetnim učinkom (engl. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg/dan) u pasa su 3,6 puta (mužjaci) i 2,3 puta (ženke). U štakora je bila uočena umjerena atrofija acinusnih stanica gušterače (za koju se smatralo da je štetna) pri dozama od ≥ 100 mg/kg, u mužjaka štakora (granica AUC izloženosti od 2,6 puta), a nije uočena u ženki pri dozama do 300 mg/kg/dan (granica AUC

izloženosti od 21,3 puta). Blago smanjena trabekularna i kortikalna kost uočena je kod ženki štakora kod primjene ≥ 100 mg/kg/dan (granica AUC izloženosti od 20,3 puta). Svi gastrointestinalni, limfoidni i koštani nalazi oporavili su se nakon razdoblja oporavka od 6-13 tjedana. Nalazi gušterače su se djelomično oporavili tijekom usporedivih razdoblja promjene.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti u mladunčadi.

Kancerogenost/genotoksičnost

Ibrutinib nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg. rasH2) miševa uz peroralne doze do 2000 mg/kg/dan s marginom izloženosti od približno 23 (kod mužjaka) do 37 (kod ženki) puta vrijednosti AUC-a ibrutiniba u ljudi pri dozi od 560 mg na dan.

Ibrutinib nije pokazao genotoksična svojstva kada se ispitivao na bakterijama, stanicama sisavaca ili miševima.

Reproduktivna toksičnost

U skotnih štakora, ibrutinib pri dozi od 80 mg/kg/dan je bio povezan s povećanim postimplantacijskim gubitkom i povećanim visceralnim (srce i velike žile) malformacijama i promjenama kostura s granicom izloženosti 14 puta većom od AUC pronađenog u bolesnika pri dnevnoj dozi od 560 mg. Pri dozi od ≥ 40 mg/kg/dan, ibrutinib je bio povezan sa smanjenom težinom fetusa (AUC omjer $\geq 5,6$ u usporedbi s dnevnim dozom od 560 mg u bolesnika). Posljedično NOAEL za fetus bio je 10 mg/kg/dan (otprilike 1,3 puta AUC ibrutiniba pri dozi od 560 mg na dan) (vidjeti dio 4.6).

Ibrutinib u dozi od 15 mg/kg/dan ili višoj bio je povezan s koštanim malformacijama (fuzija sternebri), a ibrutinib u dozi od 45 mg/kg/dan bio je povezan s povećanim postimplantacijskim gubitkom u skotnih kunića. Ibrutinib je uzrokovao malformacije u kunića u dozi od 15 mg/kg/dan (otprilike 2,0 puta izloženost (AUC) u bolesnika s MCL-om kojima je primijenjen ibrutinib 560 mg na dan i 2,8 puta izloženost u bolesnika s KLL-om ili WM-om koji su primali ibrutinib u dozi od 420 mg na dan). Zbog toga je fetalni NOAEL bio 5 mg/kg/dan (otprilike 0,7 puta AUC ibrutiniba u dozi od 560 mg na dan) (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Nisu zabilježeni učinci na plodnost ili reproduktivne kapacitete u mužjaka ili ženki štakora do maksimalne ispitane doze, 100 mg/kg/dan (HED 16 mg/kg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat (E487)

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boce sa sigurnosnim čepom za djecu od polipropilena.

Jedna kartonska kutija sadrži bocu s 90 ili 120 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/001 (90 tvrdih kapsula)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdih kapsula)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. listopada 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete
IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete
IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete
IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg ibrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 140 mg sadrži 28 mg laktoze hidrata.

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 280 mg ibrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 280 mg sadrži 56 mg laktoze hidrata.

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 420 mg ibrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 420 mg sadrži 84 mg laktoze hidrata.

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 560 mg ibrutiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 560 mg sadrži 112 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete

Žutozelene do zelene okrugle tablete (9 mm), s utisnutim „ibr” na jednoj strani i „140” na drugoj strani.

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste duguljaste tablete (dužine 15 mm i širine 7 mm), s utisnutim „ibr” na jednoj strani i „280” na drugoj strani.

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete

Žutozelene do zelene duguljaste tablete (dužine 17,5 mm i širine 7,4 mm), s utisnutim „ibr” na jednoj strani i „420” na drugoj strani.

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

Žute do narančaste duguljaste tablete (dužine 19 mm i širine 8,1 mm), s utisnutim „ibr” na jednoj strani i „560” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IMBRUVICA je u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizolonom (IMBRUVICA + R-CHOP), koja se izmjenjuje s protokolom R-DHAP (ili R-DHAOx) bez lijeka IMBRUVICA nakon čega slijedi lijek IMBRUVICA u monoterapiji, indicirana za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) koji bi bili prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT).

IMBRUVICA je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om.

IMBRUVICA je u monoterapiji ili u kombinaciji s rituksimabom ili obinutuzumabom ili venetoklaxsom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) (vidjeti dio 5.1).

IMBRUVICA je u monoterapiji ili u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) indicirana za liječenje odraslih bolesnika s KLL koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

IMBRUVICA je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju, ili u prvoj liniji liječenja za bolesnike kod kojih kemoimunoterapija nije prikladno liječenje. IMBRUVICA je u kombinaciji s rituksimabom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s WM-om.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom mora započeti te nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

MCL

Liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om

Preporučena doza za liječenje prethodno neliječenog MCL-a je 560 mg ibrutiniba jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Raspored primjene lijeka IMBRUVICA kod prethodno neliječenog MCL-a

Liječenje	Broj ciklusa	Terapija	IMBRUVICA
I. dio*	1., 3., 5.	IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom R-CHOP [§]	1. - 19. dan
	2., 4., 6.	R-DHAP ^{#§}	Bez primjene lijeka IMBRUVICA
II. dio [±]		IMBRUVICA	Jedanput na dan tijekom 24 mjeseca

R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon; R-DHAP = rituksimab, deksametazon, citarabin, cisplatin

*6 ciklusa; jedan ciklus iznosi 21 dan.

[§]Za informacije o doziranju pojedinog lijeka vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka.

[#]Međusobno zamjenjiv s R-DHAOx (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin).

[±]Liječenje treba započeti nakon oporavka vrijednosti periferne krvne slike. Dodatno se može primjenjivati rituksimab, u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje.

Liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om

Preporučena doza za liječenje prethodno liječenog MCL-a je 560 mg ibrutiniba jedanput na dan u monoterapiji. Liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji treba nastaviti do progresije bolesti ili dok bolesnik više ne podnosi liječenje.

KLL i WM

Preporučena doza za liječenje kronične limfocitne leukemije ili Waldenströmove makroglobulinemije, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji, je 420 mg jedanput na dan (za detalje kombiniranih režima liječenja, vidjeti dio 5.1).

Liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji ili u kombinaciji s terapijom protutijelima na CD20 mora se nastaviti do progresije bolesti ili dok bolesnik više ne podnosi liječenje. Kad se primjenjuje u kombinaciji s venetoklaksom za liječenje KLL-a, lijek IMBRUVICA treba primijeniti u monoterapiji tijekom 3 ciklusa (1 ciklus traje 28 dana), nakon čega slijedi 12 ciklusa kombinacije IMBRUVICA plus venetoklaks. Za cjelovite informacije o doziranju venetoklaksa pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Kada se IMBRUVICA primjenjuje u kombinaciji s terapijom protutijelima na CD20, preporučuje se lijek IMBRUVICA primijeniti prije terapije protutijelima na CD20 ako se daju istoga dana.

Prilagodbe doze

Umjereni i snažni CYP3A4 inhibitori povećavaju izloženost ibrutinibu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kada se uzima istodobno s umjerenim CYP3A4 inhibitorima, doza ibrutiniba mora se sniziti na 280 mg jedanput na dan.

Kada se uzima istodobno sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, doza ibrutiniba mora se sniziti na 140 mg jedanput na dan ili prekinuti primjena na najviše 7 dana.

Liječenje lijekom IMBRUVICA mora se prekinuti za svaku novu pojavu ili pogoršanje zatajenja srca stupnja 2, srčanih aritmija stupnja 3, ne-hematološke toksičnosti stupnja ≥ 3 , neutropenije s infekcijom ili vrućicom stupnja 3 ili višeg, ili hematološke toksičnosti stupnja 4. Jednom kada se simptomi toksičnosti povuku na stupanj 1 ili vrate na početno stanje (oporavak), nastavite liječenje lijekom IMBRUVICA u preporučenoj dozi prema tablicama u nastavku.

Preporučene prilagodbe doza za nesrčane događaje opisane su niže:

Događaji[†]	Pojava toksičnosti	Prilagodba doze nakon oporavka za limfom plaštenih stanica	Prilagodba doze nakon oporavka za kroničnu limfocitnu leukemiju/Waldenströmov u makroglobulinemiju
Ne-hematološke toksičnosti stupnja 3 ili 4	Prva*	započnite ponovno s 560 mg na dan	započnite ponovno s 420 mg na dan
Neutropenija s infekcijom ili vrućicom stupnja 3 ili 4	Druga	započnite ponovno s 420 mg na dan	započnite ponovno s 280 mg na dan
	Treća	započnite ponovno s 280 mg na dan	započnite ponovno sa 140 mg na dan
Hematološke toksičnosti stupnja 4	Četvrta	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA

- † Stupnjevanje se temelji na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) ili kriterijima za hematološke toksičnosti kod KLL/SLL Međunarodne radionice za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL)
- * Prilikom nastavka liječenja, ponovno započnite s istom ili nižom dozom na temelju procjene koristi i rizika. Ako se toksičnost ponovno pojavi, smanjite dnevnu dozu za 140 mg.

Preporučene prilagodbe doza za događaje zatajenja srca ili srčanih aritmija opisane su niže:

Događaji	Pojava toksičnosti	Prilagodba doze nakon oporavka za limfom plaštenih stanica	Prilagodba doze nakon oporavka za kroničnu limfocitnu leukemiju/Waldenströmovu makroglobulinemiju
Zatajenje srca stupnja 2	Prva	započnite ponovno s 420 mg na dan	započnite ponovno s 280 mg na dan
	Druga	započnite ponovno s 280 mg na dan	započnite ponovno sa 140 mg na dan
	Treća	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	
Srčane aritmije stupnja 3	Prva	započnite ponovno s 420 mg na dan [†]	započnite ponovno s 280 mg na dan [†]
	Druga	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	
Zatajenje srca stupnja 3 ili 4 Srčane aritmije stupnja 4	Prva	prekinite primjenu lijeka IMBRUVICA	

[†] Prije nastavka liječenja, potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika.

Propuštena doza

Ako doza nije uzeta u predviđeno vrijeme, može se uzeti što je prije moguće istog dana, uz povratak na normalni raspored uzimanja sljedeći dan. Bolesnici ne smiju uzeti dodatne tablete kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna specifična prilagodba doze za starije bolesnike (dobi ≥ 65 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena specifična klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su liječeni u kliničkim ispitivanjima lijeka IMBRUVICA. Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina veći od 30 ml/min). Mora se održavati hidratacija i periodično pratiti razina kreatinina u serumu. Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) lijek IMBRUVICA smije se primijeniti samo ako korist nadilazi rizik te je potrebno pažljivo pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova toksičnosti. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili za bolesnike na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ibrutinib se metabolizira u jetri. U ispitivanju oštećenja funkcije jetre, podaci su pokazali povećanje izloženosti ibrutinibu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), preporučena doza je 280 mg na dan. Za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), preporučena doza je 140 mg na dan. Potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova toksičnosti lijeka IMBRUVICA i prema potrebi slijediti smjernice za prilagodbu doze. Ne preporučuje se primjena lijeka IMBRUVICA bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Teška bolest srca

Bolesnici s teškom kardiovaskularnom bolesti nisu bili uključeni u klinička ispitivanja lijeka IMBRUVICA.

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka IMBRUVICA ne preporučuje se u djece i adolescenta u dobi od 0 do 18 godina jer djelotvornost nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci o bolesnicima s ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B- stanica opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

IMBRUVICA se mora primijeniti peroralno jedanput na dan s čašom vode, otprilike u isto vrijeme svaki dan. Tablete se moraju progutati cijele s vodom i ne smiju se lomiti ili žvakati. IMBRUVICA se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta ili seviljske (gorke) naranče (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uzimanje pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirano u bolesnika koji uzimaju lijek IMBRUVICA.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Događaji povezani s krvarenjem

U bolesnika koji su liječeni lijekom IMBRUVICA prijavljeni su događaji krvarenja, povezani s trombocitopenijom i bez nje. To uključuje manje događaje krvarenja poput kontuzija, epistakse i petehija, te velike događaje krvarenja, neke sa smrtnim ishodom, uključujući gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje i hematuriju.

Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom IMBRUVICA.

Primjena antikoagulanisa ili lijekova koji inhibiraju funkciju trombocita (antitrombocitni lijekovi) istodobno s lijekom IMBRUVICA povećava rizik od velikog krvarenja. Veći rizik od velikog krvarenja uočen je s antikoagulantom nego s antitrombocitnim lijekovima. Potrebno je razmotriti rizike i koristi antikoagulantne ili antitrombocitne terapije kada se primjenjuju istodobno s lijekom IMBRUVICA. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja.

Dodatke prehrani, poput pripravaka ribljeg ulja i vitamina E potrebno je izbjegavati.

Liječenje lijekom IMBRUVICA mora se prekinuti barem 3 do 7 dana prije i poslije operacije, ovisno o vrsti operacije i riziku od krvarenja.

Mehanizam nastanka događaja povezanih s krvarenjem nije u potpunosti jasan. Bolesnici s kongenitalnom hemoragijskom diatezom nisu ispitivani.

Leukostaza

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi leukostaze. Visok broj limfocita (> 400 000/ μ l) u cirkulaciji može doprinijeti povećanom riziku. Razmotrite privremeni prekid primjene lijeka IMBRUVICA. Bolesnike se mora pažljivo pratiti. Prema potrebi, primijenite potporne mjere uključujući hidrataciju i/ili citoredukciju.

Ruptura slezene

Nakon prekida liječenja lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi rupture slezene. Kod privremenog ili trajnog prekida liječenja lijekom IMBRUVICA potrebno je pažljivo pratiti status bolesti i veličinu slezene (npr. klinički pregled, ultrazvuk). U bolesnika kod kojih se pojavi bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena potrebno je procijeniti i razmotriti dijagnozu rupture slezene.

Infekcije

Infekcije (uključujući sepsu, neutropenijsku sepsu, bakterijske, virusne ili gljivične infekcije) zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA. Neke od navedenih infekcija bile su povezane s hospitalizacijom i smrti. Većina bolesnika s fatalnim infekcijama imala je i neutropeniju. Bolesnike se mora pratiti zbog moguće pojave znakova vrućice, abnormalnih rezultata pretraga funkcije jetre, neutropenije i infekcije, a prema potrebi mora se započeti prikladno liječenje infekcije. U bolesnika koji imaju povećani rizik za oportunističke infekcije u obzir uzmite profilaksu sukladno standardnoj skrbi.

Nakon primjene ibrutiniba prijavljeni su slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija, uključujući slučajeve aspergiloze, kriptokokoze i infekcija gljivicom *Pneumocystis jiroveci*. Prijavljeni slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija povezani su sa smrtnim ishodom.

Nakon primjene ibrutiniba uz prethodno ili konkomitantno imunosupresivno liječenje, prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući i one sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili biheavioralnim znakovima ili simptomima. U slučaju sumnje na PML potrebno je poduzeti prikladne dijagnostičke procjene, te prekinuti liječenje dok se ne isključi PML. U slučaju bilo kakve nedoumice, potrebno je uzeti u obzir upućivanje neurologu i provođenje prikladnih dijagnostičkih pretraga za PML uključujući snimanje magnetskom rezonancom (MR) po mogućnosti s kontrastom, ispitivanje cerebrospinalne tekućine na DNK JC virusa i ponovljene neurološke procjene.

Jetreni događaji

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA pojavili su se slučajevi hepatotoksičnosti, reaktivacije hepatitisa B i slučajevi hepatitisa E koji može biti kroničan. U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA pojavilo se zatajenje jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Prije početka liječenja s lijekom IMBRUVICA potrebno je procijeniti stanje funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. Tijekom liječenja bolesnike je potrebno periodički nadzirati na promjene parametara jetrene funkcije. Prema kliničkim indikacijama, sukladno lokalnim medicinskim smjernicama potrebno je provesti testiranje virusnog opterećenja i serološko testiranje na infektivni hepatitis. Kod liječenja bolesnika kojima se dijagnosticiraju jetreni događaji razmotrite savjetovanje sa stručnjakom za bolesti jetre.

Citopenije

Citopenije stupnja 3 ili 4 nastale tijekom liječenja (neutropenija, trombocitopenija i anemija) bile su prijavljene u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA. Potrebno je jednom mjesečno kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U bolesnika koji su liječeni lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća. Pratite bolesnike zbog moguće pojave plućnih simptoma koji upućuju na intersticijsku bolest pluća. Ukoliko se razviju simptomi, privremeno ukinite lijek IMBRUVICA iz terapije i prikladno liječite intersticijsku bolest pluća. Ukoliko su simptomi perzistirajući, u obzir uzmite rizike i koristi liječenja lijekom IMBRUVICA i slijedite smjernice za prilagodbu doze.

Srčane aritmije i zatajenje srca

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA zabilježene su smrtonosne i ozbiljne srčane aritmije i zatajenje srca. Bolesnici starije dobi, ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*]) funkcionalnog statusa ≥ 2 ili oni s istodobnim srčanim bolestima mogu biti izloženi većem riziku od tih događaja, uključujući iznenadne smrtonosne srčane događaje. Prijavljeni su fibrilacija atrijska, undulacija atrijska, ventrikularna tahiaritmija i zatajenje srca, naročito u bolesnika s akutnim infekcijama ili čimbenicima rizika za bolesti srca, uključujući hipertenziju, šećernu bolest i prethodnu srčanu aritmiju u anamnezi.

Prije uvođenja liječenja lijekom IMBRUVICA potrebno je provesti odgovarajuću kliničku ocjenu anamneze srčanih bolesti i srčane funkcije. Bolesnike tijekom liječenja treba pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova kliničkog pogoršanja srčane funkcije te ih klinički zbrinjavati. Razmotrite dodatne pretrage (npr. EKG, ehokardiogram) sukladno indikaciji za bolesnike u kojih su prisutne kardiovaskularne tegobe.

U bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika za srčane događaje potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja liječenja lijekom IMBRUVICA; mogu se razmotriti druge terapijske mogućnosti.

U bolesnika kod kojih se razviju znakovi i/ili simptomi ventrikularne tahiaritmije, lijek IMBRUVICA potrebno je privremeno ukinuti iz terapije te se prije mogućeg ponovnog započinjanja terapije treba napraviti temeljitu ocjenu kliničke koristi/rizika.

U bolesnika s postojećom atrijskom fibrilacijom, kojima je potrebna terapija antikoagulansima, mora se u obzir uzeti alternativna opcija liječenja od liječenja lijekom IMBRUVICA. Kod bolesnika koji tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA razviju fibrilaciju atrijsku, potrebno je detaljno procijeniti rizik od tromboembolijske bolesti. U bolesnika s visokim rizikom u kojih primjena alternativne terapije od liječenja lijekom IMBRUVICA nije prikladna, mora se razmotriti dobro kontrolirano liječenje s antikoagulansima.

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi zatajenja srca. U nekima od tih slučajeva srčano se zatajenje povuklo ili ublažilo nakon prekida primjene ili smanjenja doze lijeka IMBRUVICA.

Cerebrovaskularni inzult

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi cerebrovaskularnog inzulta, prolaznog ishemijskog napadaja i ishemijskog moždanog udara, uključujući smrtno slučajevima, sa i bez istodobne fibrilacije atrijske i/ili hipertenzije. Među slučajevima s prijavljenom latencijom, od početka liječenja lijekom IMBRUVICA do nastupa ishemijskih vaskularnih stanja središnjeg živčanog sustava u većini slučajeva je prošlo više od nekoliko mjeseci (više od jednog mjeseca u 78 % slučajeva i više od šest mjeseci u 44 % slučajeva), zbog čega je naglašena potreba redovitog praćenja bolesnika (vidjeti dio 4.4 „Srčane aritmije” i „Hipertenzija” i dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Uz terapiju lijekom IMBRUVICA prijavljen je sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Bolesnici s velikom tumorskom masom prije liječenja imaju rizik za nastanak sindroma lize tumora. Pažljivo pratite bolesnike i primjenjujte prikladne mjere opreza.

Nemelanomski rak kože

U objedinjenim komparativnim, randomiziranim ispitivanjima faze 3, prijavljen je nemelanomski rak kože s većom učestalošću u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA nego u bolesnika liječenih poredbenim lijekovima. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočila pojava nemelanomskog raka kože.

Hipertenzija

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA zabilježena je hipertenzija (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji uzimaju lijek IMBRUVICA treba redovito kontrolirati krvni tlak te po potrebi uvesti ili prilagoditi terapiju antihipertenzivima tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH), uključujući slučajevima sa smrtnim ishodom. HLH je po život opasan sindrom patološke aktivacije imunološkog sustava koji karakteriziraju klinički znakovi i simptomi vrlo izražene sistemske upale. HLH karakteriziraju vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, visoke serumske vrijednosti feritina i citopenije. Bolesnike je potrebno upozoriti na simptome HLH-a.

Bolesnike kod kojih se razviju rane manifestacije patološke aktivacije imunološkog sustava potrebno je odmah procijeniti te razmotriti dijagnozu HLH-a.

Interakcije lijekova

Istodobna primjena snažnih ili umjerenih CYP3A4 inhibitora s lijekom IMBRUVICA može dovesti do povećane izloženosti ibrutinibu i posljedično većeg rizika za toksičnost. Suprotno tome, istodobna primjena induktora CYP3A4 može dovesti do smanjene izloženosti lijeku IMBRUVICA i posljedično do rizika od nedostatka djelotvornosti. Stoga se istodobna primjena lijeka IMBRUVICA sa snažnim CYP3A4 inhibitorima i snažnim ili umjerenim CYP3A4 induktorima mora izbjegavati kada god je moguće, a istodobna primjena može se uzeti u obzir samo kada potencijalna korist jasno nadvladava potencijalne rizike. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova toksičnosti lijeka IMBRUVICA ako se mora uzimati CYP3A4 inhibitor (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Ako se mora uzimati CYP3A4 induktor, potrebno je pažljivo pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova nedostatka djelotvornosti lijeka IMBRUVICA.

Žene reproduktivne dobi

Za vrijeme uzimanja lijeka IMBRUVICA, žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Jedna filmom obložena tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ibrutinib se primarno metabolizira putem enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4).

Lijekovi koji mogu povećati koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Istodobna primjena lijeka IMBRUVICA i lijekova koji snažno ili umjereno inhibiraju CYP3A4 može povećati izloženost ibrutinibu i snažni CYP3A4 inhibitori moraju se izbjegavati.

Snažni CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena ketokonazola, vrlo snažnog CYP3A4 inhibitora, u 18 zdravih ispitanika natašte, povećala je izloženost ibrutinibu ($C_{\max}$ 29 puta i AUC 24 puta). Simulacije u stanju natašte pokazale su da snažni CYP3A4 inhibitor klaritromicin može povećati AUC ibrutiniba 14 puta. U bolesnika s malignim bolestima B-stanica koji uzimaju lijek IMBRUVICA s hranom, istodobna primjena snažnog CYP3A4 inhibitora vorikonazola povisila je $C_{\max}$ za 6,7 puta i AUC za 5,7 puta. Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol i posakonazol) moraju se izbjegavati. Ako korist nadvladava rizik, a snažni CYP3A4 inhibitor se mora uzimati, smanjite dozu lijeka IMBRUVICA na 140 mg dok traje primjena inhibitora ili privremeno prekinite lijek IMBRUVICA (na 7 dana ili manje). Pažljivo pratite bolesnika na toksičnost, te prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze. (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Umjereni CYP3A4 inhibitori

U bolesnika s malignim bolestima B-stanica koji uzimaju lijek IMBRUVICA s hranom, istodobna primjena CYP3A4 inhibitora eritromicina povisila je $C_{\max}$ za 3,4 puta i AUC za 3,0 puta. Ako je indiciran umjereni CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron i dronedaron), smanjite dozu lijeka IMBRUVICA na 280 mg dok traje primjena inhibitora. Pažljivo pratite bolesnika na toksičnost i prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Slabi CYP3A4 inhibitori

Simulacije u stanju natašte ukazale su da slabi CYP3A4 inhibitori azitromicin i fluvoksamin mogu povećati AUC ibrutiniba za < 2 puta. Nije potrebna prilagodba doze u kombinaciji sa slabim

inhibitorima. Pratite bolesnika pažljivo na toksičnost i prema potrebi slijedite smjernice za prilagodbu doze.

Istodobna primjena soka od grejpfruta, koji sadrži CYP3A4 inhibitore, u osam zdravih ispitanika povisila je izloženost ibrutinibu (C_{max} za oko 4 i AUC za oko 2 puta). Grejpfrut i seviljska (gorka) naranča moraju se izbjegavati tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA, jer oni sadrže umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Primjena lijeka IMBRUVICA s induktorima CYP3A4 može smanjiti koncentracije ibrutiniba u plazmi.

Istodobna primjena rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, u 18 zdravih ispitanika natašte, smanjila je izloženost ibrutinibu (C_{max} za 92% i AUC za 90%). Izbjegavajte istodobnu primjenu snažnih ili umjerenih CYP3A4 induktora (npr. karbamazepin, rifampicin, fenitoin). Pripravci koji sadrže gospinu travu kontraindicirani su tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA, jer djelotvornost može biti smanjena. Razmotrite alternativne lijekove koji su slabiji CYP3A4 induktori. Ako korist primjene nadvladava rizik i mora se koristiti snažni ili umjereni CYP3A4 induktor, pratite bolesnika pažljivo zbog mogućeg nedostatka djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Slabi induktori mogu se koristiti istodobno s lijekom IMBRUVICA, međutim, bolesnike se mora pratiti radi potencijalnog nedostatka djelotvornosti.

Ibrutinib ima topljivost ovisnu o pH vrijednosti, s nižom topljivosti pri višem pH. Niži C_{max} bio je zabilježen u zdravih ispitanika kojima je primijenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jedanput na dan tijekom 5 dana (vidjeti dio 5.2). Nema dokaza da bi niži C_{max} imao klinički značaj, te su lijekovi koji povisuju želučanu pH vrijednost (npr. inhibitori protonske pumpe) bili korišteni bez ograničenja u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Lijekovi kojima ibrutinib može promijeniti koncentraciju u plazmi

Ibrutinib je inhibitor P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Budući da nema dostupnih kliničkih podataka o ovoj interakciji, ne može se isključiti mogućnost da ibrutinib inhibira crijevni P-gp i BCRP nakon terapijske doze. Kako bi se minimizirao potencijal za interakciju u probavnom sustavu, peroralni supstrati P-gp-a ili BCRP-a s uskom terapijskom širinom poput digoksina ili metotreksata moraju se uzeti barem 6 sati prije ili nakon lijeka IMBRUVICA. Ibrutinib također može inhibirati BCRP u jetri i povećati izloženost lijekovima koji prolaze kroz BCRP-om posredovani hepatički efluks, poput rosuvastatina.

U ispitivanjima u kojima se ibrutinib (420 mg) primjenjivao u kombinaciji s venetoklaksom (400 mg) u bolesnika s KLL-om opaženo je povećanje izloženosti venetoklaksu (za približno 1,8 puta na temelju AUC-a) u odnosu na podatke kod primjene ventoklaksa u monoterapiji.

U ispitivanju interakcije lijekova u bolesnika sa malignitetima B-stanica, jednokratna doza ibrutiniba od 560 mg nije imala klinički značajan učinak na izloženost supstratu CYP3A4 midazolamu. U istom ispitivanju, 2 tjedna liječenja ibrutinibom dnevnom dozom od 560 mg nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel), supstrata CYP3A4 midazolama, niti supstrata CYP2B6 bupropiona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Na temelju nalaza u životinja, IMBRUVICA može izazvati oštećenja fetusa ako se primjenjuje trudnicama. Žene moraju izbjegavati trudnoću tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Stoga, žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovite mjere kontracepcije tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do tri mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

IMBRUVICA se ne smije uzimati za vrijeme trudnoće. Nema podataka o primjeni lijeka IMBRUVICA u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibrutinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Rizik za djecu na majčinom mlijeku ne može se isključiti. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

Plodnost

Nisu zabilježeni učinci na plodnost ili reproduktivne kapacitete u mužjaka ili ženki štakora do maksimalne ispitane doze, 100 mg/kg/dan (ekvivalentna doza u ljudi [engl. *Human Equivalent Dose*, HED] 16 mg/kg/dan) (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o učincima ibrutiniba na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IMBRUVICA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Umor, omaglica i astenija bili su prijavljeni u nekih bolesnika koji su uzimali lijek IMBRUVICA i moraju se uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti da upravlja vozilima ili radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave koje su se najčešće javljale ($\geq 20\%$) bile su proljev, neutropenija, mišićno-koštana bol, krvarenje (npr. modrice), osip, mučnina, trombocitopenija, artralgiya i infekcije gornjeg dišnog sustava. Najčešće nuspojave stupnja 3/4 ($\geq 5\%$) bile su neutropenija, limfocitoza, trombocitopenija, hipertenzija i pneumonija.

Tablični popis nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave opažene u bolesnika koji su se liječili ibrutinibom zbog zloćudnih bolesti B-stanica i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Učestalosti se definiraju kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sažetak podataka za zloćudne bolesti B-stanica

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA u četiri klinička ispitivanja faze 2 i osam randomiziranih ispitivanja faze 3 te iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Podaci iz ispitivanja TRIANGLE nisu uključeni u objedinjene podatke, već su prikazani zasebno u Tablici 3. Bolesnici kojima je liječen MCL u kliničkim ispitivanjima primali su 560 mg lijeka IMBRUVICA jedanput dnevno, a bolesnici kojima je liječena KLL ili WM u kliničkim ispitivanjima primali su 420 mg lijeka IMBRUVICA jedanput dnevno. Svi bolesnici u kliničkim ispitivanjima primali su lijek IMBRUVICA do progresije bolesti ili dok ga više nisu podnosili, osim u ispitivanjima lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom, u kojima su bolesnici primali liječenje u fiksnoj trajanju (ispitivanja CLL3011 i PCYC-1142-CA). Medijan trajanja liječenja lijekom IMBRUVICA u objedinjenom setu podataka je bio 14,7 mjeseci. Medijan trajanja liječenja za KLL/limfom malih stanica bio je 14,7 mjeseci (do 52 mjeseca); za MCL je bio 11,7 mjeseci (do 28 mjeseci); za WM je bio 21,6 mjeseci (do 37 mjeseci).

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica[†]

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (Svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija* [#]	12	7
		Infekcija gornjeg dišnog sustava	21	1
		Infekcija kože*	15	2
	Često	Sepsa* [#]	3	3
		Infekcija mokraćnog sustava	9	1
		Sinusitis*	9	1
	Manje često	Kriptokokne infekcije*	< 1	0
		Infekcije gljivicom	< 1	< 1
		<i>Pneumocystis</i> * [#]	< 1	< 1
Infekcije gljivicom <i>Aspergillus</i> *		< 1	< 1	
Reaktivacija hepatitisa B@ [#]		< 1	< 1	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Nemelanomski rak kože*	5	1
		Karcinom bazalnih stanica	3	< 1
		Karcinom skvamoznih stanica	1	< 1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija*	39	31
		Trombocitopenija*	29	8
		Limfocitoza*	15	11
	Često	Febrilna neutropenija	4	4
		Leukocitoza	4	4
	Rijetko	Sindrom leukostaze	< 1	< 1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Intersticijska bolest pluća* ^{,#}	2	< 1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperuricemija	9	1
	Manje često	Sindrom lize tumora	1	1
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica	12	< 1
		Glavobolja	19	1
	Često	Periferna neuropatija*	7	< 1
	Manje često	Cerebrovaskularni inzult [#]	< 1	< 1
		Tranzitorna ishemijska ataka	< 1	< 1
		Ishemijski moždani udar [#]	< 1	< 1
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid	6	0
	Manje često	Krvarenje u oku [‡]	< 1	0
		Uveitis*	< 1	0
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje srca* ^{,#}	2	1
		Atrijska fibrilacija	8	4
	Manje često	Ventrikularna tahiaritmija* ^{,#}	1	< 1
		Srčani zastoj [#]	< 1	< 1
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Krvarenje* [#]	35	1
		Modrice*	27	< 1
		Hipertenzija*	18	8
	Često	Epistaksa	9	< 1
		Petehije	7	0
Manje često	Subduralni hematom [#]	1	< 1	
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev	47	4
		Povraćanje	15	1
		Stomatitis*	17	1
		Mučnina	31	1
		Konstipacija	16	< 1
		Dispepsija	11	< 1
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Zatajenje jetre* ^{,#}	< 1	< 1
	Vrlo često	Osip*	34	3

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Urtikarija	1	< 1
		Eritem	3	< 1
		Onihoklazija	4	0
	Manje često	Angioedem	< 1	< 1
		Panikulitis*	< 1	< 1
		Neutrofilne dermatoze*	< 1	< 1
		Piogeni granulom	< 1	0
		Kožni vaskulitis	< 1	0
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom	< 1	< 1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgiya	24	2
		Mišićni spazmi	15	< 1
		Mišićno-koštana bol*	36	3
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Akutno oštećenje bubrega [#]	< 2	< 1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija	19	1
		Periferni edem	16	1
Pretrage	Vrlo često	Povišen kreatinin u krvi	10	< 1

† Učestalosti su zaokružene na vrijednost najbližeg cijelog broja.

* Uključuje više termina za nuspojavu.

† U nekim slučajevima povezano s gubitkom vida.

Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

@ Za odabir je korišten izraz niže razine (engl. *Lower level term*, LLT).

Sažetak podataka za bolesnike s prethodno neliječnim MCL-om koji su bili prikladni za ASCT Sigurnosni profil temelji se na podacima o 265 bolesnika (u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA) koji su primali lijek IMBRUVICA u sklopu ispitivanja faze 3 pod nazivom TRIANGLE. Bolesnici su primali lijek IMBRUVICA u dozi od 560 mg jedanput na dan u skladu s rasporedom liječenja u ispitivanju TRIANGLE (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja liječenja u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA iznosio je 28,5 mjeseci.

Tablica 3: Nuspojave prijavljene u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u ispitivanju TRIANGLE[†]

		N=265		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (Svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija* [#]	16	9
		Infekcija kože*	12	3
	Često	Infekcija gornjeg dišnog sustava	6	< 1
		Sepsa*	2	2
		Infekcija mokraćnog sustava	6	< 1
		Sinusitis*	6	1
	Manje često	Infekcije gljivicom <i>Aspergillus</i> *	1	< 1
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Nemelanomski rak kože*	1	< 1
		Karcinom bazalnih stanica	1	< 1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija*	69	61
		Neutropenija*	63	60
		Febrilna neutropenija	14	14
	Često	Leukocitoza	3	1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Intersticijska bolest pluća*	5	1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperuricemija	8	3
		Sindrom lize tumora*	3	3
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna neuropatija*	35	3
		Glavobolja	11	1
	Često	Omaglica	6	< 1
	Manje često	Tranzitorna ishemijska ataka	1	0
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid	1	0
		Krvarenje u oku	< 1	0

Srčani poremećaji	Često	Atrijska fibrilacija	10	4
		Zatajenje srca*	2	0
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Krvarenje*	14	2
		Hipertenzija*	14	5
	Često	Modrice*	8	1
		Epistaksa	6	1
		Petehije	3	0
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina	32	4
		Proljev	28	5
		Povraćanje	18	4
		Stomatitis*	11	2
		Konstipacija	17	< 1
	Često	Dispepsija	8	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip*	23	2
	Često	Eritem	5	0
		Onihoklazija	2	0
	Manje često	Urtikarija	< 1	0
		Angioedem	1	0
		Kožni vaskulitis	< 1	0
		Panikulitis*	1	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol*	19	2
	Često	Mišićni spazmi	9	1
		Artralgija	8	1
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Akutno oštećenje bubrega	11	5
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija	22	2
	Često	Periferni edem	5	0
Pretrage	Vrlo često	Povišen kreatinin u krvi	16	1

† Učestalosti su zaokružene na vrijednost najbližeg cijelog broja.

* Pojmovi koji su zahtijevali grupiranje.

Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

Opis odabranih nuspojava

Prekid primjene i smanjenje doze zbog nuspojava

Od 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA zbog B-staničnih malignih bolesti, 6% je prekinulo liječenje prvenstveno radi nuspojava. One su uključivale pneumoniju, atrijsku fibrilaciju, neutropeniju, osip, trombocitopeniju i krvarenje. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze pojavile su se kod oko 8% bolesnika. U ispitivanju faze 3 TRIANGLE, koje je uključivalo 265 bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om koji su bili prikladni za ASCT, njih 13% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA prekinulo je liječenje zbog nuspojava. One su uključivale neutropeniju, pneumoniju, atrijsku fibrilaciju, akutno oštećenje bubrega, proljev, osip i intersticijsku bolest pluća. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze zabilježene su u približno 12% bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA.

Starije osobe

Od 1981 bolesnika liječenog lijekom IMBRUVICA, 50% je imalo 65 ili više godina. Pneumonija stupnja 3 ili višeg (11% bolesnika u dobi ≥ 65 naspram 4% bolesnika < 65 godina) i trombocitopenija (11% bolesnika u dobi ≥ 65 godina naspram 5% bolesnika < 65 godina), češće su se javile u starijih bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA.

Dugoročna sigurnost

Provedena je analiza sigurnosnih podataka prikupljenih tijekom dugotrajnog liječenja lijekom IMBRUVICA tijekom 5 godina u 1284 bolesnika (prethodno neliječeni bolesnici s KLL-om / limfomom malih stanica (LMS-om): $n = 162$; bolesnici s relapsnim/refraktornim KLL-om / limfomom malih stanica (LMS-om) $n = 646$, i bolesnici s relapsnim/refraktornim MCL-om: $n = 370$ i WM-om: $n = 106$). Medijan trajanja liječenja za KLL/LMS iznosio je 51 mjesec (raspon, 0,2 do 98 mjeseci), pri čemu je 70% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 52% dulje od 4 godine. Medijan trajanja liječenja za MCL iznosio je 11 mjeseci (raspon, 0 do 87 mjeseci), pri čemu je 31% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 17% dulje od 4 godine. Medijan trajanja liječenja za WM

iznosio je 47 mjeseci (raspon, od 0,3 do 61 mjesec) pri čemu je 78% bolesnika liječenje primalo dulje od 2 godine, a njih 46% dulje od 4 godine. Sveukupno je profil sigurnosti u tih bolesnika odgovarao poznatom sigurnosnom profilu lijeka IMBRUVICA, uz izuzetak povećane prevalencije hipertenzije, te nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni problemi. Prevalencija hipertenzije 3. ili višeg stupnja težine iznosila je 4% (0. – 1. godina), 7% (1. – 2. godina), 9% (2. – 3. godina), 9% (3. – 4. godina) i 9% (4. – 5. godina); ukupna incidencija za 5-godišnje razdoblje iznosila je 11%.

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti temelji se na podacima iz ispitivanja faze 3 u kojem se primjenjivala IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etopozid i deksametazon (RICE) ili protokolom rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin i deksametazon (RVICI) kao osnovnom terapijom ili se primjenjivala samo osnovna terapija u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (u dobi od 3 do 19 godina) s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica (vidjeti dio 5.1). U tom ispitivanju nisu opažene nove nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Podaci o učinku predoziranja lijekom IMBRUVICA su ograničeni. U ispitivanju faze 1 u kojem su bolesnici primili do 12,5 mg/kg/dan (1400 mg/dan) nije postignuta maksimalna podnošljiva doza. U drugom ispitivanju, jedan zdravi ispitanik koji je primio dozu od 1680 mg doživio je reverzibilno povećanje jetrenih enzima 4. stupnja (aspartat aminotransferaze [AST]) i alanin aminotransferaze [ALT]). Ne postoji specifični antidot za lijek IMBRUVICA. Bolesnici koji su unijeli više od preporučene doze moraju se pažljivo pratiti, te im se mora pružiti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EL01.

Mehanizam djelovanja

Ibrutinib je potentna, mala molekula, inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK). Ibrutinib stvara kovalentnu vezu s cisteinskim ostatkom (Cys-481) na aktivnom mjestu BTK-a, dovodeći do neprekidne inhibicije enzimatske aktivnosti BTK-a. BTK, koja pripada obitelji Tec kinaza, važna je molekula signalnih puteva B-staničnih receptora za antigene (engl. *B-cell antigen receptor*, BCR) i receptora za citokine. Put BCR uključen je u patogenezu nekoliko zloćudnih bolesti B-stanica, uključujući MCL, difuzni limfom velikih B-stanica, folikularni limfom i KLL. Ključna uloga BTK u signaliziranju putem površinskih receptora B-stanica rezultira aktivacijom puteva neophodnih za migraciju, kemotaksiju i adheziju B-stanica. Neklinička ispitivanja pokazala su da ibrutinib učinkovito inhibira proliferaciju i preživljenje malignih B-stanica *in vivo* kao i migraciju stanica i adheziju na supstrat *in vitro*.

U nekliničkim tumorskim modelima kombinacija ibrutiniba i venetoklaksa dovela je do povećane apoptoze stanica i protutumorske aktivnosti u usporedbi s primjenom svakog od tih lijekova zasebno. Inhibicija BTK-a ibrutinibom povećava ovisnost stanica KLL-a o BCL-2, putu staničnog preživljenja, dok venetoklaks inhibira BCL-2 i dovodi do apoptoze.

Limfocitoza

Po uvođenju liječenja kod otprilike tri četvrtine bolesnika s KLL-om liječenih lijekom IMBRUVICA bio je uočen reverzibilan porast broja limfocita (tj. $\geq 50\%$ porast u odnosu na početnu vrijednost i

apsolutni broj > 5000/ μ l), često udružen sa smanjenjem limfadenopatije. Ovaj učinak je također bio uočen kod otprilike jedne trećine bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om koji su liječeni lijekom IMBRUVICA. Ova zabilježena limfocitoza je farmakodinamički učinak i ne smije se smatrati progresijom bolesti u odsutnosti drugih kliničkih nalaza. U obje vrste bolesti, limfocitoza se tipično pojavljuje tijekom prvog mjeseca liječenja lijekom IMBRUVICA i isto tako se obično povlači tijekom medijana od 8,0 tjedana u bolesnika s MCL-om te 14 tjedana u bolesnika s KLL-om. U nekih bolesnika je uočen veliki porast broja limfocita u cirkulaciji (tj. > 400 000/ μ l).

Limfocitoza nije zabilježena u bolesnika s WM-om liječenih lijekom IMBRUVICA.

In vitro agregacija trombocita

U *in vitro* ispitivanju, ibrutinib je pokazao inhibiciju kolagenom inducirane agregacije trombocita. Ibrutinib nije pokazao značajnu inhibiciju agregacije trombocita uz korištenje drugih agonista agregacije trombocita.

Učinak na QT/QTc interval i elektrofiziologija srca

Učinak ibrutiniba na QTc interval bio je procijenjen u 20 zdravih muških i ženskih ispitanika u randomiziranom, dvostruko slijepom temeljitom ispitivanju QT-intervalu s placebom i pozitivnim kontrolama. Pri suprat terapijskoj dozi od 1680 mg, ibrutinib nije produljio QTc interval u bilo kojoj klinički značajnoj mjeri. Najveća gornja granica dvostranog 90%-tnog CI za početne prilagođene srednje vrijednosti razlika između ibrutiniba i placeba bila je ispod 10 ms. U tom istom ispitivanju, bilo je opaženo skraćivanje QTc intervala ovisno o koncentraciji (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] pri C_{max} od 719 ng/ml nakon suprat terapijske doze od 1680 mg).

Klinička djelotvornost i sigurnost

MCL

Kombinirano liječenje u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om prikladnih za autolognu transplantaciju matičnih stanica (ASCT)

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om prikladnih za autolognu transplantaciju matičnih stanica (ASCT) ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 s trima skupinama (TRIANGLE). U ispitivanje TRIANGLE randomizirano je 870 bolesnika u omjeru 1:1:1 za primanje jednog od sljedećih protokola:

- Skupina liječena lijekom IMBRUVICA: IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan (1. - 19. dan) u kombinaciji s protokolom R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus) kao uvodno liječenje, nakon kojega je slijedilo 2 godine liječenja lijekom IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan;
- Skupina liječena kombinacijom IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan (1. - 19. dan) u kombinaciji s protokolom R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus) kao uvodno liječenje, nakon kojega su slijedili visokodozna kemoterapija i ASCT, a zatim 2 godine liječenja lijekom IMBRUVICA u dozi od 560 mg na dan;
- Skupina liječena ASCT-om: R-CHOP tijekom tri 21-dnevna ciklusa (1., 3., 5. ciklus) koja su se izmjenjivala s tri 21-dnevna ciklusa protokola R-DHAP (2., 4., 6. ciklus) kao uvodno liječenje, nakon kojega su slijedili visokodozna kemoterapija i ASCT (kontrolna skupina).

Analize djelotvornosti temeljile su se na podacima o 809 bolesnika iz populacije koja je činila potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) i uključivale su 3 usporedbe u parovima između 3 liječene skupine: IMBRUVICA + ASCT u odnosu na ASCT, IMBRUVICA u odnosu na ASCT te IMBRUVICA + ASCT u odnosu na lijek IMBRUVICA. FAS populacija uključivala je bolesnike koji su dali izričitu suglasnost za korištenje svojih podataka u skladu s Općom uredbom EU-a o zaštiti podataka ili koji su preminuli. Prikazani rezultati odnose se isključivo na skupinu liječenu samo lijekom IMBRUVICA (N=265) i skupinu liječenu samo ASCT-om (N=268).

Uvodno liječenje bilo je isto u svim trima liječenim skupinama, a uključivalo je R-CHOP (rituksimab 375 mg/m² 0. ili 1. dana, ciklofosamid 750 mg/m² 1. dana, doksorubicin 50 mg/m² 1. dana, vinkristin od 1,4 mg/m² do najviše 2 mg 1. dana i prednizon 100 mg od 1. do 5. dana), koji se primjenjivao naizmjenično s protokolom R-DHAP (rituksimab 375 mg/m² 0. ili 1. dana, deksametazon 40 mg od 1. do 4. dana, citarabin [Ara-C] 2 x 2 g/m² svakih 12 sati 2. dana, cisplatin 100 mg/m² [ili oksaliplatin 130 mg/m²] 1. dana i faktor stimulacije rasta granulocita [G-CSF] 5 µg/kg od 6. dana do oporavka broja bijelih krvnih stanica). Terapija održavanja rituksimabom bila je dozvoljena u svim liječenim skupinama (59,7% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA; 62,5% u skupini liječenoj ASCT-om) u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje.

Medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: 27 do 65 godina), 78% bolesnika bili su muškarci, a 99% bijelci. U 98% bolesnika funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 ili 1. Na početku ispitivanja 86% bolesnika imalo je bolest stadija IV prema Ann Arbor klasifikaciji, dok je prema Internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (engl. *MCL International Prognostic Index*, MIPI) 57% bolesnika imalo bolest niskog rizika, 28% bolest umjerenog rizika, a 15% bolest visokog rizika. Prema histološkim je značajkama 11,6% bolesnika imalo blastoidni ili pleomorfni oblik bolesti. Ekspresija P53 ocijenjena je u 64,6% bolesnika, među kojima je njih 14,1% imalo ekspresiju > 50%. Indeks proliferacije Ki-67 ocijenjen je u 88,3% bolesnika, među kojima je njih 32,9% imalo indeks proliferacije > 30%.

Odgovor tumora procjenjivao se prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine (engl. *International Working Group*, IWG) za ne-Hodgkinov limfom (NHL) (2007.). Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez terapijskog neuspjeha (engl. *failure-free survival*, FFS), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do stabilne bolesti na završetku uvodnog liječenja kemoimunoterapijom, progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo.

Rezultati za djelotvornost u ispitivanju TRIANGLE nakon medijana praćenja od 54,9 mjeseci prikazani su u Tablici 4. Kaplan-Meierove krivulje za FFS i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) prikazane su na Slikama 1 odnosno 2.

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om (TRIANGLE) (FAS populacija)

Mjera ishoda	Skupina liječena lijekom IMBRUVICA N=268	Skupina liječena ASCT-om N=269
Preživljenje bez terapijskog neuspjeha^a		
Broj događaja (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabilna bolest na završetku uvodnog liječenja	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Progresija bolesti	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Smrtni ishod	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
IMBRUVICA skupina u odnosu na ASCT skupinu HR (98,33% CI) (p-vrijednost)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
Ukupno preživljenje^b		
Broj smrtnih ishoda (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA skupina u odnosu na ASCT skupinu HR (95% CI) (p-vrijednost)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	

Ukupna stopa odgovora (%) [§] (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
Stopa potpunog odgovora (%) [§] (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

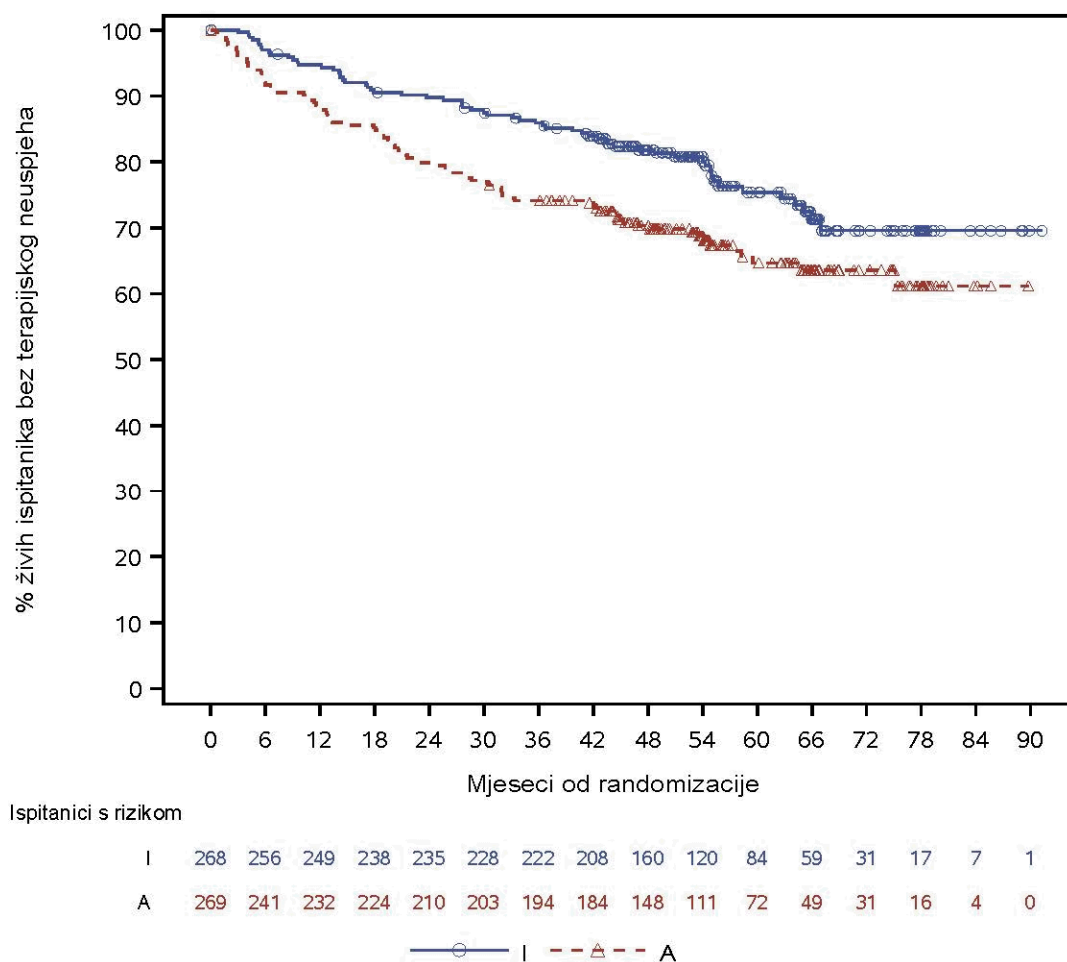
FFS = preživljenje bez terapijskog neuspjeha; NP = ne može se procijeniti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda (na temelju nestratificiranog Coxovog regresijskog modela); CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup podataka za analizu

[‡]Rezultati za FFS nisu kontrolirani za pogrešku tipa 1 jer su ove analize izvedene iz dopunskih analiza provedenih u svrhu dobivanja odobrenja lijeka.

^{*}Dvostrane p-vrijednosti temelje se na nestratificiranom log-rang testu; p-vrijednosti testirale su se u odnosu na p < 0,0167

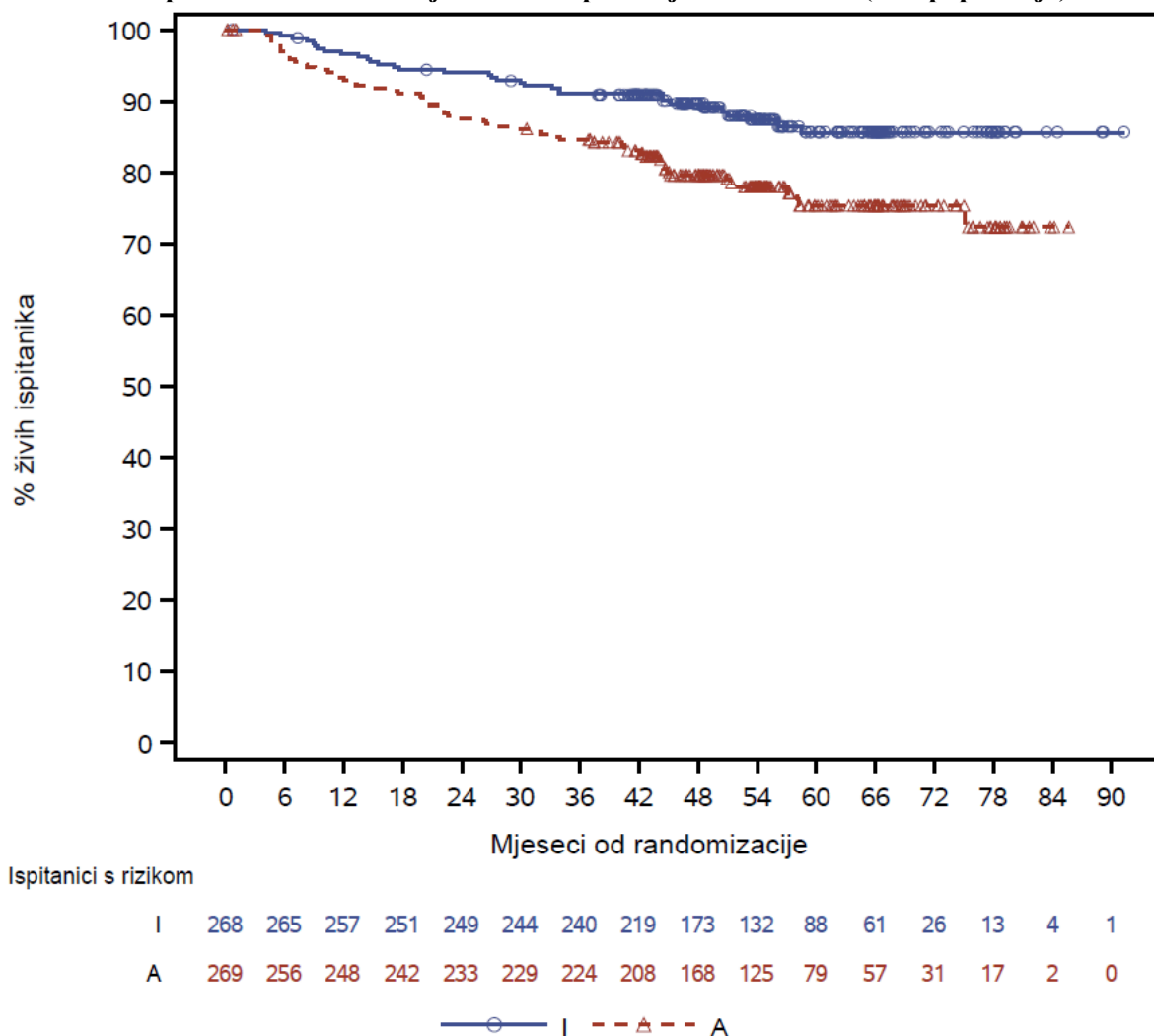
[§]Prikazani rezultati dobiveni su iz deskriptivnih analiza

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez terapijskog neuspjeha prema ocjeni Europske mreže za MCL u ispitivanju TRIANGLE (FAS populacija)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja OS-a[§] u ispitivanju TRIANGLE (FAS populacija)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT

[§]Prikazani rezultati dobiveni su iz deskriptivnih analiza

Bolesnici s MCL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om bile su procijenjene u jednom otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 (PCYC-1104-CA) na 111 bolesnika. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon: 40 do 84 godina), 77% bili su muškarci, a 92% bijele rase. Bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom jednakim 3 ili većim nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan vremena od dijagnoze bio je 42 mjeseca, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 3 (raspon: 1 do 5 liječenja), uključujući 35% s prethodnim liječenjem kemoterapijom visoke doze, 43% s prethodnim bortezomibom, 24% s prethodnim lenalidomidom, i 11% s prethodnom autolognom ili alogenom transplantacijom matičnih stanica. Na početku, 39% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (engl. *bulky disease*) (≥ 5 cm), 49% imalo je skor visokog rizika prema Pojednostavljenom internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (MIPI), a 72% imalo je uznapredovalu bolest (ekstranodalno širenje i/ili zahvaćenost koštane srži) pri probiru.

IMBRUVICA je bila primijenjena peroralno, u dozi od 560 mg jedanput dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Odgovor tumora je bio procijenjen prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine (IWG) za ne-Hodgkinov limfom (NHL). Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema procjeni ispitivača. Odgovori na lijek IMBRUVICA prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: ORR i DOR u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om (Ispitivanje PCYC-1104-CA)

	Ukupno N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medijan trajanja odgovora (CR+PR) (mjeseci)	17,5 (15,8; ND)
Medijan vremena do inicijalnog odgovora, mjeseci (raspon)	1,9 (1,4 – 13,7)
Medijan vremena do CR, mjeseci (raspon)	5,5 (1,7 – 11,5)

CI = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; DOR (engl. *duration of response*) = trajanje odgovora; ORR = ukupna stopa odgovora; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; ND = nije dostignuto

Podatke o djelotvornosti dalje je procijenilo nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC), te je pokazalo ukupnu stopu odgovora od 69%, sa stopom potpunog odgovora od 21% i sa stopom djelomičnog odgovora od 48%. Nezavisno povjerenstvo za procjenu procijenilo je medijan trajanja odgovora na 19,6 mjeseci.

Ukupni odgovor na lijek IMBRUVICA bio je neovisan o prethodnom liječenju uključujući bortezomib i lenalidomid ili o postojećim čimbenicima rizika/prognostičkim čimbenicima, prisutnosti velike tumorske mase, spolu ili dobi.

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA bile su dokazane u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 koje je uključilo 280 bolesnika s MCL-om koji su prethodno primili barem jednu terapiju (Ispitivanje MCL3001). Bolesnici su bili randomizirani 1:1 kako bi primili ili 560 mg lijeka IMBRUVICA peroralno jedanput dnevno tijekom perioda od 21 dana ili 175 mg temsirolimusa intravenski 1., 8., 15. dan u prvom ciklusu nakon čega je slijedilo 75 mg 1., 8., 15. dan svakog sljedećeg 21-dnevnog ciklusa. Liječenje se u obje skupine nastavilo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon, 34; 88 godina), 74% bili su muškarci, a 87% bilo je bijele rase. Medijan vremena od dijagnoze bio je 43 mjeseca i medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 9 liječenja), uključujući 51% s prethodnom kemoterapijom u visokoj dozi, 18% s prethodnim liječenjem bortezomibom, 5% s prethodnim liječenjem lenalidomidom i 24% s prethodnom transplantacijom matičnih stanica. Na početku, 53% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), 21% imalo je skor visokog rizika prema Pojednostavljenom MIPI indeksu, 60% imalo je ektranodalnu bolest i 54% imalo je zahvaćenost koštane srži pri probiru.

Preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) bilo je procijenjeno od strane IRC-a prema revidiranim kriterijima Međunarodne radne skupine za non-Hodgkinov limfom (NHL). Rezultati djelotvornosti iz Ispitivanja MCL3001 prikazani su u Tablici 6 i Kaplan-Meierovoj krivulji za PFS na Slici 3.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om (Ispitivanje MCL3001)

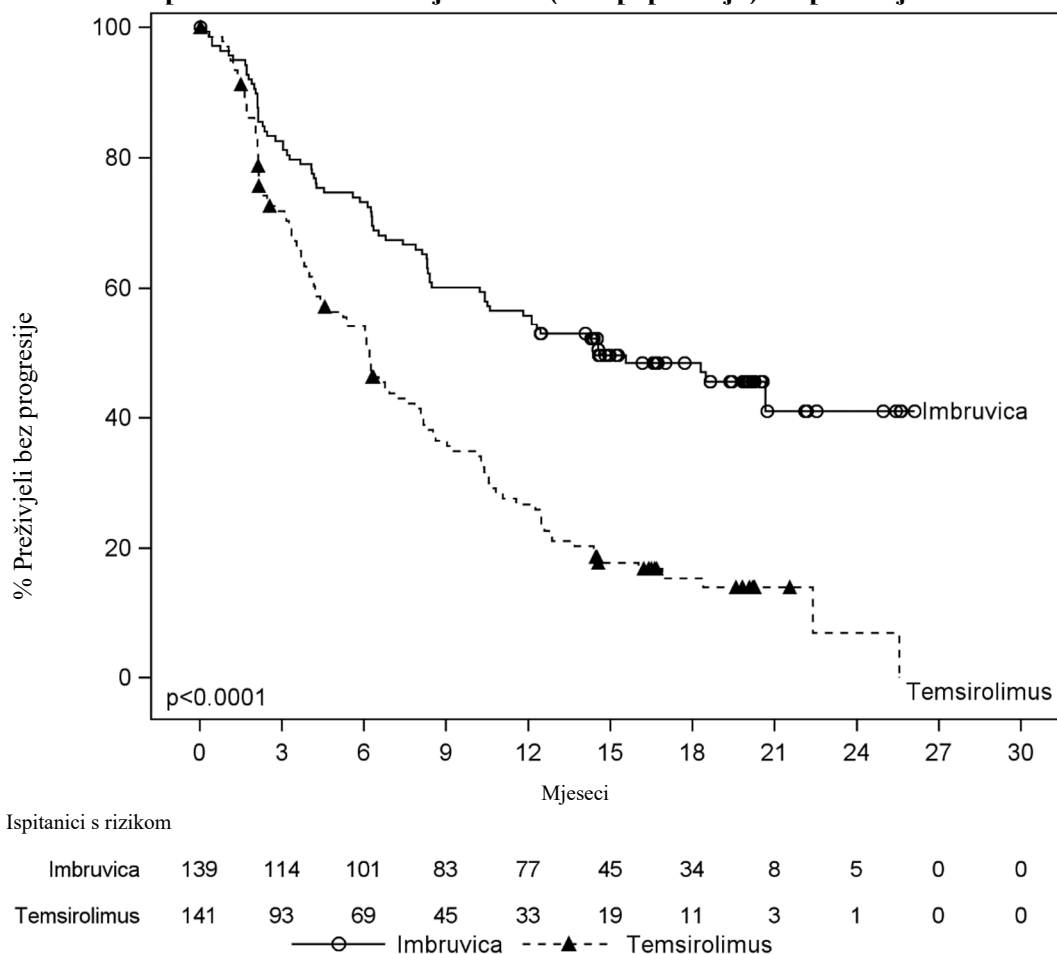
Ishod	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS^a		
Medijan PFS-a (95% CI), (mjeseci)	14,6 (10,4; NP)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-vrijednost	p < 0,0001	

NP = nije procjenjivo; HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; ORR = ukupna stopa odgovora; PFS = preživljenje bez progresije

^a Procijenjeno od strane IRC-a.

Manji udio bolesnika liječenih s ibrutinibom doživjelo je klinički značajno pogoršanje simptoma limfoma naspram temsirolimusa (27% naspram 52%) i vrijeme do pogoršanja simptoma pojavilo se sporije s ibrutinibom naspram temsirolimusa (HR 0,27; $p < 0,0001$).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju MCL3001



KLL

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni za KLL

Monoterapija

Randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 (PCYC-1115-CA) s lijekom IMBRUVICA naspram klorambucila provedeno je u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji prethodno nisu bili liječeni za KLL. Zahtjev za bolesnike u dobi između 65 i 70 godina bio je prisutnost barem jednog komorbiditeta koji je onemogućavao primjenu prve linije kemoimunoterapije s fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom. Bolesnici ($n = 269$) su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primila ili lijek IMBRUVICA 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili klorambucil u početnoj dozi od 0,5 mg/kg, 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa do maksimalno 12 ciklusa, uz dopuštenje za porast doze u bolesnika do 0,8 mg/kg ovisno o podnošljivosti. Nakon potvrđene progresije bolesti, bolesnici na klorambucilu mogli su prijeći na ibrutinib.

Medijan dobi bio je 73 godine (raspon 65 do 90 godina), 63% su bili muškarci, i 91% su bili bijele rase. Devedest i jedan posto bolesnika imalo je na početku ECOG funkcionalni status 0 ili 1, a 9% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 2. Ispitivanje je uključivalo 269 bolesnika s KLL. Na početku, 45% bolesnika imalo je uznapredovali klinički stadij (Rai stadij III ili IV), 35% bolesnika imalo je najmanje jedan tumor ≥ 5 cm, 39% imalo je anemiju na početku, 23% imalo je tromboctopeniju na početku, 65% imalo je povišen $\beta 2$ mikroglobulin $> 3500 \mu\text{g/l}$, 47% imalo je $\text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$, 20% bolesnika imalo je del11q, njih 6% imalo je deleciju 17p/mutaciju gena za tumorski protein 53 (TP53), dok je 44% bolesnika imalo nemutiran varijabilni dio teškog lanca imunoglobulina (engl. *immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) procijenjeno od strane IRC-a prema kriterijima Međunarodne radionice o KLL-u (engl. *International Workshop on CLL*, IWCLL) pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije od 84% u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje PCYC-1115-CA prikazani su u Tablici 7 i Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS prikazane su na Slikama 4 odnosno 5.

Postojalo je statistički značajno održano poboljšanje vrijednosti trombocita ili hemoglobina u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT) u korist ibrutiniba naspram klorambucila. U bolesnika koji su na početku imali citopeniju, održano hematološko poboljšanje bilo je: trombociti 77,1% naspram 42,9%; hemoglobin 84,3% naspram 45,5% za ibrutinib odnosno klorambucil.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1115-CA

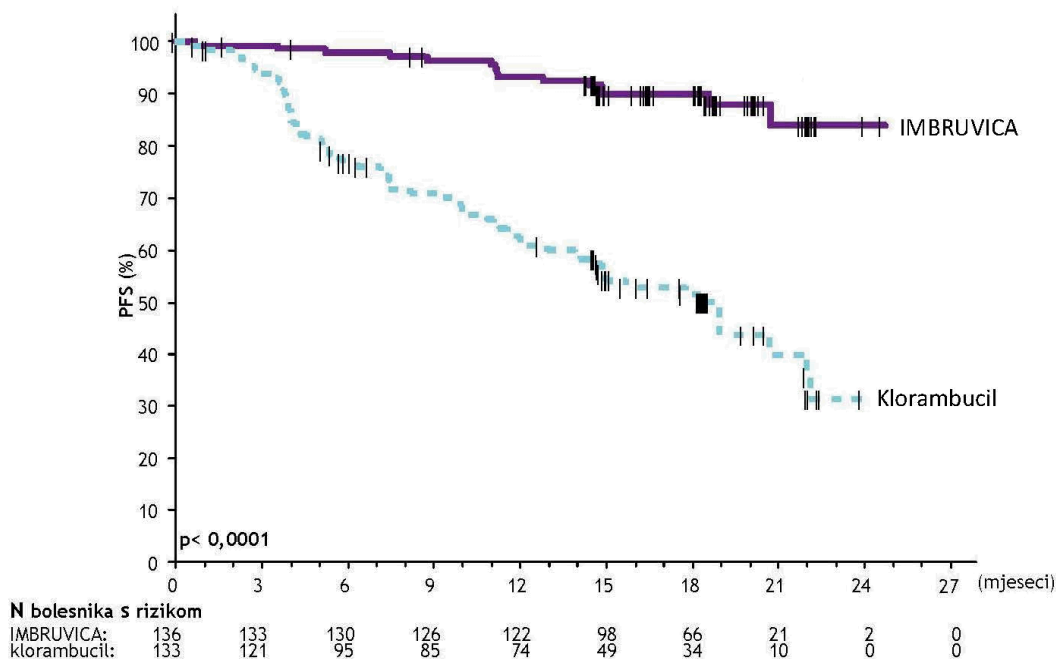
Ishod	IMBRUVICA N = 136	Klorambucil N = 133
PFS^a		
Broj događaja (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR + PR)	82,4%	35,3%
p-vrijednost	< 0,0001	
OS^b		
Broj smrti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; CR = potpuni odgovor; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije; PR = djelomični odgovor

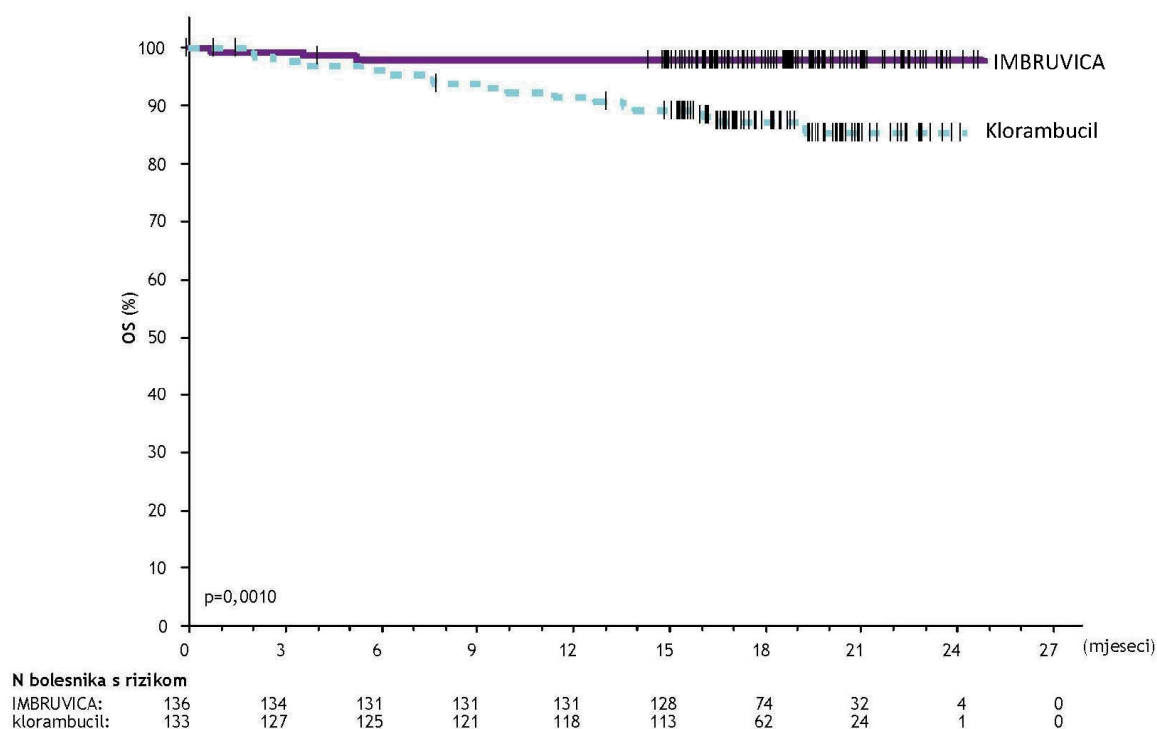
^a Procijenjeno od strane IRC-a, medijan praćenja 18,4 mjeseci.

^b Medijan OS nije dostignut za obje skupine. $p < 0,005$ za OS

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA



Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja OS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA

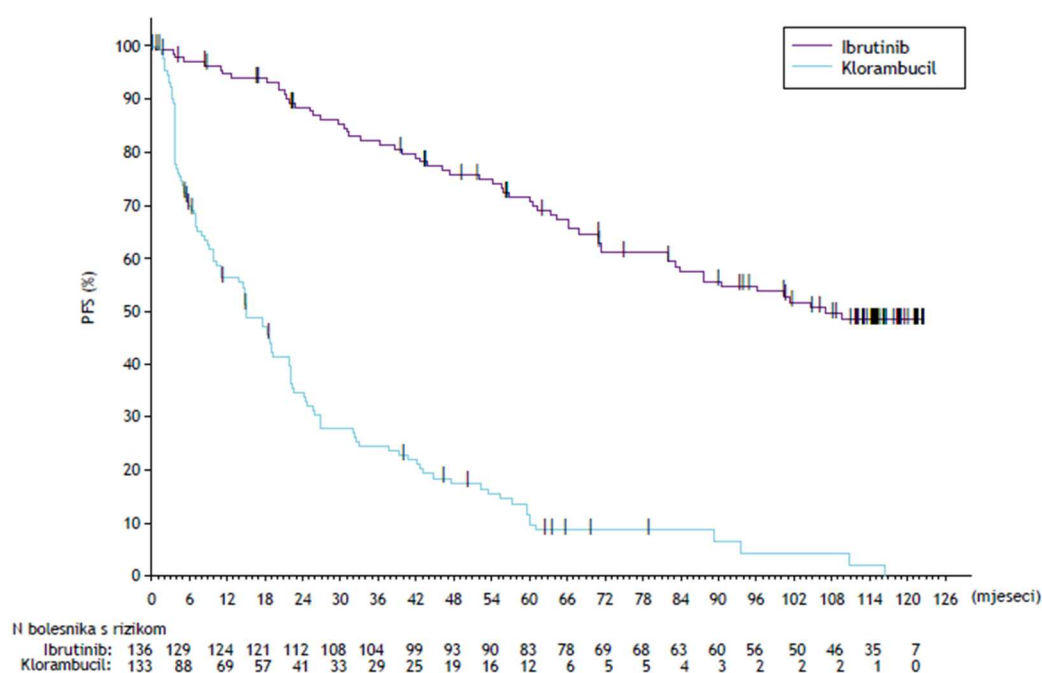


Učinak liječenja ibrutinibom u ispitivanju PCYC-1115-CA bio je dosljedan u svih visokorizičnih bolesnika s delecijom 17p/mutacijom TP53, delecijom 11q i/ili nemutiranim IGHV-om.

Završna analiza nakon medijana praćenja od > 9 godina (115 mjeseci)

Nakon medijana praćenja od 115 mjeseci u sklopu ispitivanja PCYC-1115-CA i njegova produžetka, u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 85% prema ocjeni ispitivača. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA iznosio je 107 mjeseci, dok je u skupini liječenoj klorambucilom iznosio 15 mjeseci; HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Na Slici 6 prikazana je ažurirana Kaplan-Meierova krivulja PFS-a. Poboljšanje ukupne stope odgovora (ORR) održano je u skupini liječenoj ibrutinibom (91,2%) u usporedbi sa skupinom liječenom klorambucilom (36,8%). Stopa potpunog odgovora (CR i CRi) se u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA između primarne analize i završetka ispitivanja povećala s 11% na 36%. U skupini koja je primala lijek IMBRUVICA procijenjeni OS prema Kaplan-Meieru u 108. mjesecu kao ključnoj vremenskoj točki iznosio je 68,0%.

Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1115-CA uz 115-mjesečno praćenje



Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA dodatno su se ocjenjivale u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (PCYC-1130-CA) provedenom u prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om/LMS-om koji su primali lijek IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom ili klorambucil u kombinaciji s obinutuzumabom. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici u dobi od 65 i više godina ili oni mlađi od 65 godina koji su imali popratne bolesti, smanjenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina < 70 ml/min) ili prisutnost delecije 17p/mutacije TP53. Bolesnici (n = 229) su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 420 mg na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili klorambucila u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom 6 ciklusa. Bolesnici iz obje skupine primili su 1000 mg obinutuzumaba 1., 8. i 15. dana prvog ciklusa liječenja, a zatim su ga primali prvoga dana svakog od sljedećih 5 ciklusa (ukupno šest 28-dnevnih ciklusa). Prva je doza obinutuzumaba bila podijeljena u dvije doze, od kojih je jedna primijenjena 1. dana (100 mg), a druga 2. dana (900 mg).

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (raspon: 40 do 87 godina), 64% ispitanika bili su muškarci, a 96% bijelci. Svi su bolesnici na početku ispitivanja imali ECOG funkcionalni status 0 (48%) ili 1 – 2 (52%). Na početku ispitivanja 52% bolesnika imalo je uznapredovali klinički stadij bolesti (Rai stadij III ili IV), 32% bolesnika imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), njih 44% je na početku ispitivanja imalo anemiju, a 22% trombocitopeniju, 28% bolesnika imalo je CrCL < 60 ml/min, a medijan rezultata na ljestvici za kumulativnu ocjenu bolesti u starijih bolesnika (engl. *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) iznosio je 4 (raspon: 0 do 12). Na početku ispitivanja 65% bolesnika imalo je KLL/LMS s faktorima visokog rizika (delecijom 17p/mutacijom TP53 [18%], delecijom 11q [15%] ili nemutiranim IGHV-om [54%]).

Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni IRC-a na temelju kriterija IWCLL-a ukazalo je na statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 77% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. Uz medijan od 31 mjeseca praćenja u sklopu ispitivanja, medijan PFS-a u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA plus obinutuzumab nije dostignut, dok je u onoj liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom iznosio 19 mjeseci. Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja PCYC-1130-CA navedeni su u Tablici 8, dok je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana na Slici 7.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1130-CA

Mjera ishoda	IMBRUVICA + obinutuzumab N = 113	Klorambucil + obinutuzumab N = 116
Preživljenje bez progresije bolesti^a		
Broj događaja (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Ukupna stopa odgovora^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

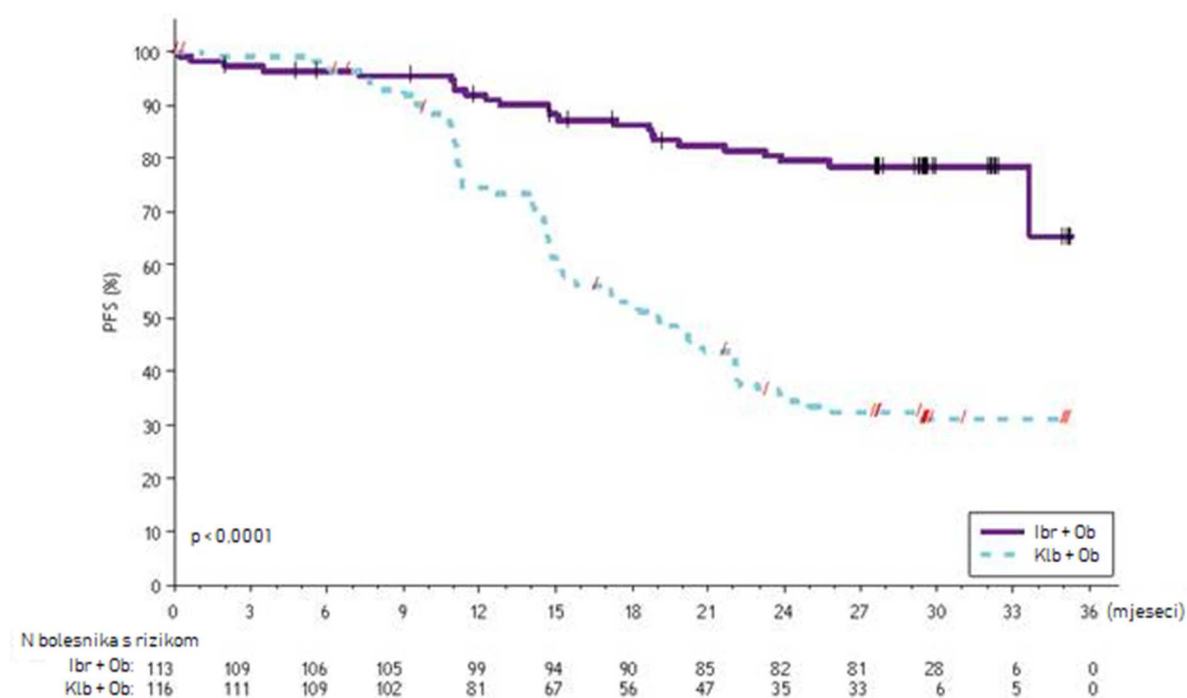
CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor.

^a Prema ocjeni IRC-a.

^b Uključuje 1 bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom koji je postigao potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi).

^c Djelomičan odgovor = djelomičan odgovor + djelomičan odgovor u limfnim čvorovima

Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1130-CA



Učinak liječenja ibrutinibom bio je dosljedan u cijeloj populaciji visokorizičnih bolesnika s KLL-om/LMS-om (delecija 17p/mutacija TP53, delecija 11q ili nemutirani IGHV), pri čemu je HR za PFS iznosio 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], kao što je prikazano u Tablici 9. Procijenjena stopa 2-godišnjeg PFS-a za populaciju visokorizičnih bolesnika s KLL-om/LMS-om iznosila je 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] u skupini koja je primala klorambucil plus obinutuzumab.

Tablica 9: Analiza PFS-a u podskupinama (ispitivanje PCYC-1130-CA)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	229	0,231	0,145; 0,367
Visok rizik (delecija 17p/mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran IGHV)			
Da	148	0,154	0,087; 0,270
Ne	81	0,521	0,221; 1,231
Delecija 17p/mutacija TP53			
Da	41	0,109	0,031; 0,380
Ne	188	0,275	0,166; 0,455
Fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija (FISH)			
Delecija 17p	32	0,141	0,039; 0,506
Delecija 11q	35	0,131	0,030; 0,573
Drugo	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutiran IGHV			
Da	123	0,150	0,084; 0,269
Ne	91	0,300	0,120; 0,749
Dob			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Velika tumorska masa			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai stadij			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG funkcionalni status prema test listi ispitanika (CRF)			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1 - 2	119	0,239	0,130; 0,438

Omjer hazarda na temelju nestratificirane analize

Reakcije na infuziju bilo kojeg stupnja težine opažene su u 25% bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te u 58% onih koji su primali klorambucil plus obinutuzumab. Reakcije na infuziju 3. i višeg stupnja težine ili ozbiljne reakcije na infuziju opažene su u 3% bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s obinutuzumabom te u 9% onih koji su primali klorambucil plus obinutuzumab.

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om ili SLL-om bile su dalje procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (E1912) lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s rituksimabom (IR) naspram standardne kemoimunoterapije s fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom (FCR). Ispitivanje je uključilo prethodno neliječene bolesnike s KLL-om ili SLL-om koji su imali 70 ili manje godina. Bolesnici s del17p bili su isključeni iz ispitivanja. Bolesnici (n = 529) su bili randomizirani 2:1 kako bi primali IR ili FCR. IMBRUVICA je bila primijenjena u dozi od 420 mg na dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Fludarabin je bio primijenjen u dozi od 25 mg/m², a ciklofosfamid je bio primijenjen u dozi od 250 mg/m², oboje 1., 2. i 3. dan 1.-6. ciklusa. Rituksimab je uveden u 2. ciklusu u IR skupini te u 1. ciklusu u FCR skupini, a bio je primijenjen u dozi od 50 mg/m² 1. dan prvog ciklusa, 325 mg/m² 2. dan prvog ciklusa i 500 mg/m² 1. dan 5 ciklusa koji su uslijedili, u ukupno 6 ciklusa. Jedan ciklus je trajao 28 dana.

Medijan dobi bio je 58 godina (raspon, 28 do 70 godina), 67% bili su muškarci i 90% bijele rase. Svi bolesnici su imali funkcionalni ECOG status na početku 0 ili 1 (98%) ili 2 (2%). Na početku, 43% bolesnika pokazivalo je Rai stadij III ili IV, a 59% bolesnika pokazivalo je KLL/SLL s visokim faktorima rizika (TP53 mutacija [6%], del11q [22%], ili nemutirane IGHV [53%]).

S medijanom vremena praćenja u ispitivanju od 37 mjeseci, rezultati djelotvornosti za E1912 prikazani su u Tablici 10. Kaplan-Meierove krivulje za PFS, ocijenjen prema IWCLL kriterijima, i ukupno preživljenje prikazane su na Slikama 8 odnosno 9.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u Ispitivanju E1912

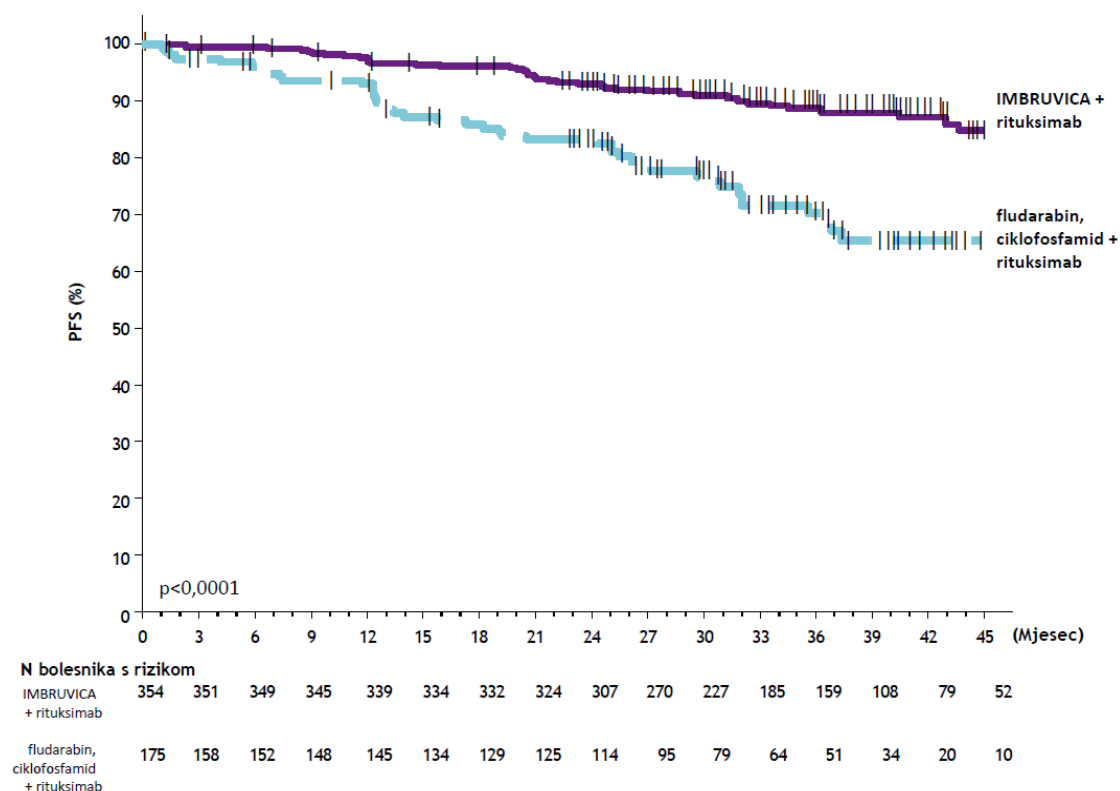
Mjera ishoda	Ibrutinib+rituksimab (IR) N = 354	Fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab (FCR) N = 175
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	41 (12)	44 (25)
Progresija bolesti	39	38
Smrtni događaji	2	6
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (49,4; NP)	NP (47,1; NP)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Ukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-vrijednost ^a	0,0007	
Ukupna stopa odgovora ^b (%)	96,9	85,7

^a P-vrijednost je iz nestratificiranog log-rang testa.

^b Prema procjeni ispitivača.

HR = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti

Slika 8: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju E1912



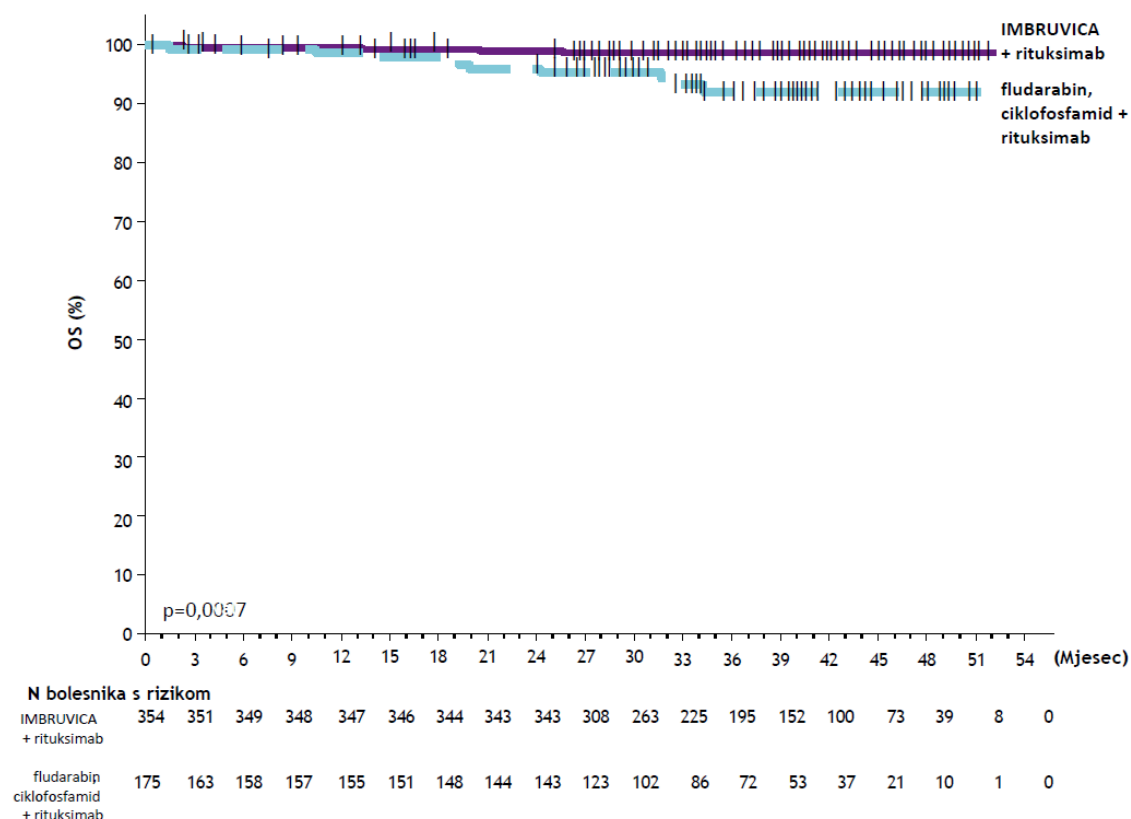
Učinak liječenja ibrutinibom je bio konzistentan u populaciji visokog rizika s KLL-om/SLL-om (TP53 mutacija, del11q, ili nemutirani IGHV), s omjerom hazarda PFS-a od 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, kako je prikazano u Tablici 11. Trogodišnje stope PFS-a procijenjene za populaciju visokog rizika s KLL-om/SLL-om bile su 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] u IR skupini i 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)] u FCR skupini.

Tablica 11: Analiza PFS-a u podskupinama (Ispitivanje E1912)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	529	0,340	0,222; 0,522
Visoki rizik (TP53/del11q/nemutirani IGHV)			
Da	313	0,231	0,132; 0,404
Ne	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Da	117	0,199	0,088; 0,453
Ne	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutirani IGHV			
Da	281	0,233	0,129; 0,421
Ne	112	0,741	0,276; 1,993
Velika tumorska masa			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai stadij			
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

Omjer hazarda temeljeno na nestratificiranoj analizi

Slika 9: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ITT populacija) u ispitivanju E1912



Kombinirano liječenje fiksno trajanja

Sigurnost i djelotvornost liječenja u fiksnom trajanju lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom naspram klorambucila u kombinaciji s obinutuzumabom u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om ocjenjivale su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CLL3011). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om u dobi od 65 ili više godina te odrasli bolesnici mlađi od 65 godina koji su imali CIRS rezultat > 6 ili CrCl $\geq$ 30 i < 70 ml/min. U

ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s delecijom 17p ili poznatim mutacijama TP53. Bolesnici (n = 211) su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom ili klorambucila u kombinaciji s obinutuzumabom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks primali su monoterapiju lijekom IMBRUVICA tijekom 3 ciklusa, nakon čega se IMBRUVICA primjenjivala u kombinaciji s venetoklaksom tijekom 12 ciklusa (uključujući 5-tjedni raspored titracije doze). Svaki ciklus trajao je 28 dana. IMBRUVICA se primjenjivala u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks se primjenjivao svakodnevno, počevši s dozom od 20 mg tijekom 1 tjedna, nakon kojega su se po 1 tjedan primjenjivale doze od 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg, a zatim preporučena dnevna doza od 400 mg. Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu klorambucilom plus obinutuzumabom primali su liječenje tijekom 6 ciklusa. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1., 8. i 15. dana 1. ciklusa. Od 2. do 6. ciklusa primjenjivalo se 1000 mg obinutuzumaba 1. dana. Klorambucil se primjenjivao u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine 1. i 15. dana od 1. do 6. ciklusa. Bolesnici s potvrđenom progresijom bolesti prema IWCLL kriterijima nakon završetka bilo kojeg protokola s fiksnim trajanjem mogli su primiti liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji.

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (raspon: 47 do 93 godine), 58% bolesnika bili su muškarci, a 96% bijelci. Svi su bolesnici imali početni ECOG funkcionalni status 0 (35%), 1 (53%) ili 2 (12%). Na početku ispitivanja 18% bolesnika imalo je KLL s delecijom 11q, a 52% njih s nemutiranim IGHV-om.

Pri početnoj ocjeni rizika od sindroma lize tumora 25% bolesnika imalo je veliko tumorsko opterećenje. Nakon 3 ciklusa uvodne monoterapije lijekom IMBRUVICA veliko tumorsko opterećenje imalo je 2% bolesnika. Veliko tumorsko opterećenje definiralo se kao bilo koji limfni čvor ≥ 10 cm ili kao bilo koji limfni čvor ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/l$.

Nakon medijana praćenja u ispitivanju od 28 mjeseci, rezultati za djelotvornost u ispitivanju CLL3011 prema ocjeni IRC-a na temelju IWCLL kriterija prikazani su u Tablici 12, Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na Slici 10, a stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD) u Tablici 13.

Tablica 12: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju CLL3011

Mjera ishoda ^a	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	NP (31,2; NP)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-vrijednost ^b	< 0,0001	
Stopa potpunog odgovora (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-vrijednost ^d	< 0,0001	
Ukupna stopa odgovora (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Prema ocjeni IRC-a

^b P-vrijednost je iz stratificiranog log-rang testa

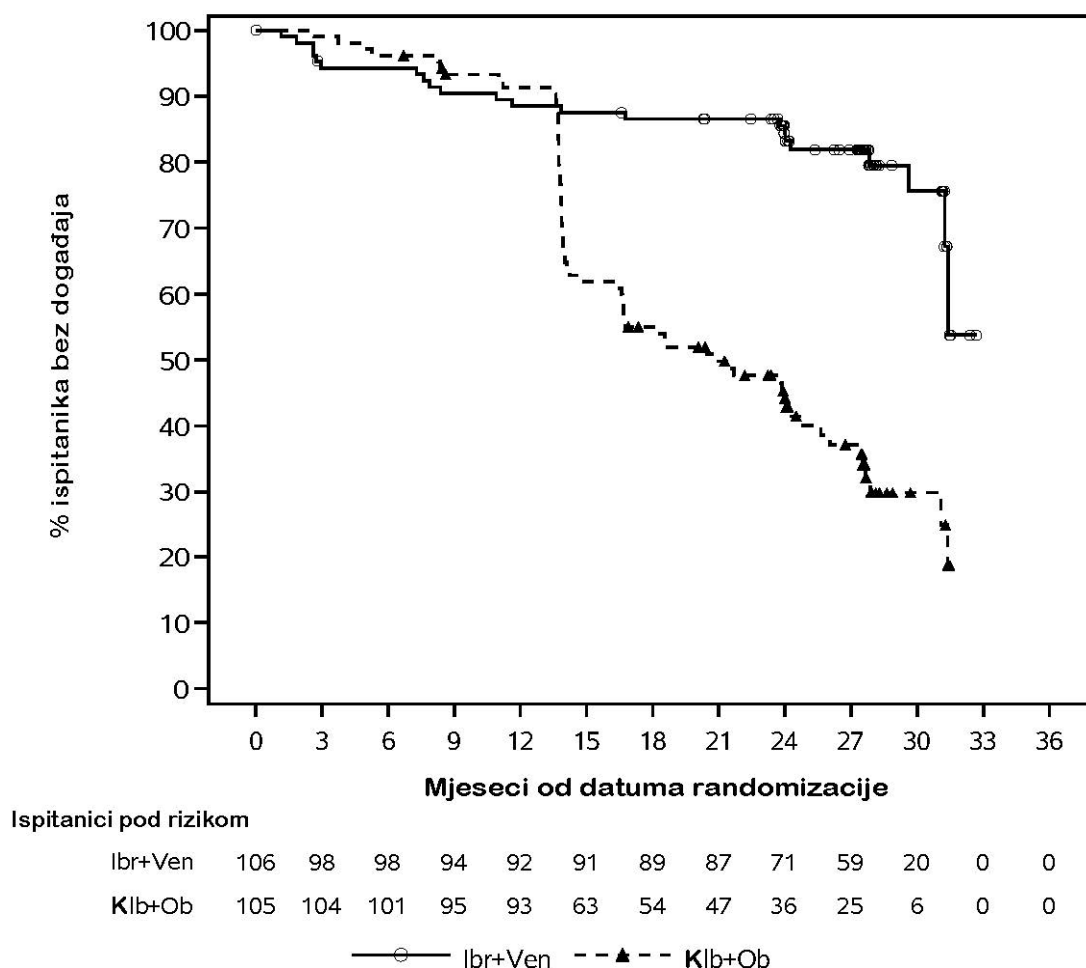
^c Uključuje 3 bolesnika u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA + venetoklaks koja su imala potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi)

^d P-vrijednost je iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa

^e Ukupan odgovor = CR+CRi+nPR+PR

CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži; HR = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti; nPR = nodularni djelomičan odgovor; PR = djelomičan odgovor

Slika 10: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ITT populacija) u bolesnika s KLL-om u ispitivanju CLL3011



Učinak liječenja lijekom IMBRUVICA plus venetoklaksom bio je dosljedan u svim visokorizičnim populacijama s KLL-om (mutacija TP53, delecija 11q ili nemutirani IGHV), uz HR za PFS od 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli. Nakon medijana praćenja od 28 mjeseci nije bilo značajne razlike između terapijskih skupina uz ukupno zabilježena 23 smrtna ishoda: 11 (10,4%) u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks te 12 (11,4%) u skupini liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom, pri čemu je HR za OS iznosio 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Nakon 6 mjeseci dodatnog praćenja prijavljeno je 11 (10,4%) smrtnih ishoda u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks te 16 (15,2%) u skupini liječenoj klorambucilom plus obinutuzumabom, a procijenjeni HR za OS iznosio je 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

Tablica 13: Stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest u ispitivanju CLL3011

	Sekvenciranje nove generacije ^a		Protočna citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
Stopa negativnog nalaza na MRD				
Koštana srž, 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)
p-vrijednost	< 0,0001			
Periferna krv, 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)
Stopa negativnog nalaza na MRD 3 mjeseca nakon završetka liječenja				
Koštana srž, 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)
Periferna krv, 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)

P-vrijednosti su iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa. P-vrijednost za stopu negativnog nalaza na MRD u koštanoj srži metodom sekvenciranja nove generacije bila je primarna analiza MRD-a.

^a Na temelju granične vrijednosti od 10^{-4} primjenom testa sekvenciranja nove generacije (clonoSEQ)

^b MRD se ocjenjivao protočnom citometrijom na uzorku periferne krvi ili koštane srži u centralnom laboratoriju.

Negativan status definirao se kao < 1 stanice KLL-a na 10 000 leukocita ($< 1 \times 10^4$).

CI = interval pouzdanosti

Dvanaest mjeseci nakon završetka liječenja stope negativnog nalaza na MRD u perifernoj krvi iznosile su 49,1% (52/106) u testu sekvenciranja nove generacije te 54,7% (58/106) mjereno protočnom citometrijom u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA plus venetoklaksom, dok su u odgovarajućoj vremenskoj točki u bolesnika liječenih klorambucilom plus obinutuzumabom iznosile 12,4% (13/105) u testu sekvenciranja nove generacije te 16,2% (17/105) mjereno protočnom citometrijom.

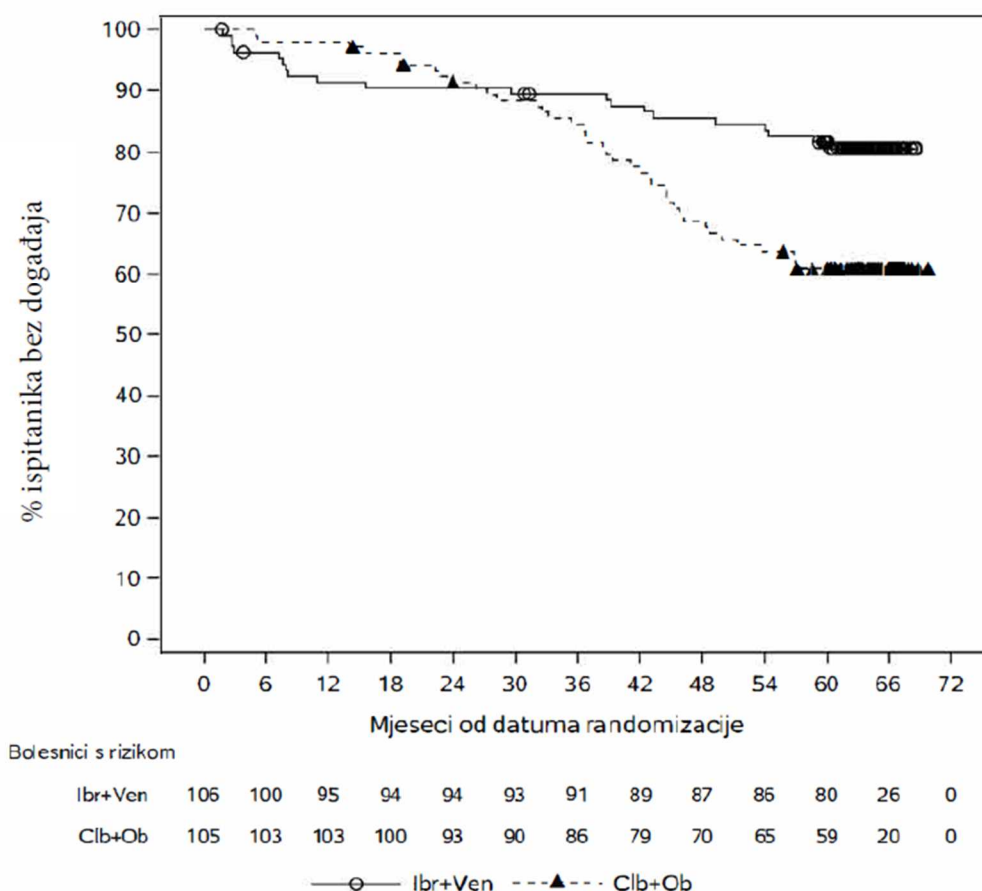
TLS je prijavljen u 6 bolesnika liječenih klorambucilom plus obinutuzumabom, dok u bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom nije prijavljen nijedan slučaj TLS-a.

Medijan praćenja od 64 mjeseca

Uz medijan praćenja u sklopu ispitivanja od 64,0 mjeseca u ispitivanju CLL3011, u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 73%, prema ocjeni ispitivača. Omjer hazarda za PFS bio je 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominalni $p < 0,0001$, nije kontroliran za pogrešku tipa 1]. U skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks bilo je 20 (18,9%) smrtnih ishoda te 40 (38,1%) u skupini liječenoj kombinacijom klorambucil plus obinutuzumab, što odgovara HR-u od 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominalni $p = 0,0039$, nije kontroliran za pogrešku tipa 1). Medijan vremena do sljedeće terapije nije dostignut u skupini liječenoj kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks, dok je u skupini liječenoj kombinacijom klorambucil plus obinutuzumab iznosio 65 mjeseci (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416) pri čemu je 15,1% ispitanika u skupini koja je primala kombinaciju IMBRUVICA plus venetoklaks i 43,8% ispitanika u skupini koja je primala kombinaciju klorambucil plus obinutuzumab započelo sljedeću antitumorsku terapiju.

Kaplan Meierova krivulja za ukupno preživljenje (OS) prikazana je na Slici 11.

Slika 11: Kaplan Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ITT populacija) u bolesnika s KLL/SLL u ispitivanju CLL3011 nakon 64 mjeseca praćenja



Sigurnost i djelotvornost liječenja lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom u fiksnoj trajanju u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om dodatno se ocjenjivala u jednoj kohorti u multicentričnom ispitivanju faze 2 s dvije kohorte (PCYC-1142-CA). U ispitivanje su bili uključeni prethodno neliječeni bolesnici s KLL-om u dobi od 70 ili manje godina. U ispitivanje su bila uključena 323 bolesnika, od kojih je njih 159 bilo raspodijeljeno na liječenje u fiksnoj trajanju, koje se sastojalo od 3 ciklusa monoterapije lijekom IMBRUVICA, iza kojih je slijedilo liječenje lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom tijekom 12 ciklusa (uključujući 5-tjedni raspored titracije doze). Svaki ciklus trajao je 28 dana. IMBRUVICA se primjenjivala u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks se primjenjivao svakodnevno, počevši s dozom od 20 mg tijekom 1 tjedna, nakon kojega su se po 1 tjedan primjenjivale doze od 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg, a zatim preporučena dnevna doza od 400 mg. Bolesnici s potvrđenom progresijom bolesti prema IWCLL kriterijima nakon dovršetka protokola s fiksnom trajanjem mogli su ponovno primati liječenje lijekom IMBRUVICA u monoterapiji.

Medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 33 do 71 godinu), 67% bolesnika bili su muškarci, a 92% bijelci. Svi su bolesnici imali početni ECOG funkcionalni status 0 (69%) ili 1 (31%). Na početku ispitivanja 13% bolesnika imalo je deleciju 17p, 18% deleciju 11q, 17% deleciju 17p/mutaciju gena TP53, 56% nemutirani IGHV, a 19% složeni kariotip. Pri početnoj ocjeni rizika od sindroma lize tumora 21% bolesnika imalo je veliko tumorsko opterećenje.

Nakon 3 ciklusa uvodne monoterapije lijekom IMBRUVICA veliko tumorsko opterećenje imalo je 1% bolesnika. Veliko tumorsko opterećenje definiralo se kao bilo koji limfni čvor ≥ 10 cm ili kao bilo koji limfni čvor ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/l$.

Nakon medijana praćenja u ispitivanju od 28 mjeseci, rezultati za djelotvornost u ispitivanju PCYC-1142-CA prema ocjeni IRC-a na temelju IWCLL kriterija prikazani su u Tablici 14, a stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest (MRD) u Tablici 15.

Tablica 14: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju PCYC-1142-CA (kohorta s fiksnim trajanjem liječenja)

Mjera ishoda ^a	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Bez delecije 17p (N = 136)	Svi (N = 159)
Ukupna stopa odgovora, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Stopa potpunog odgovora, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medijan trajanja CR-a, mjeseci (raspon) ^d	NP (0,03+; 24,9+)	NP (0,03+; 24,9+)

^a Prema ocjeni IRC-a

^b Ukupan odgovor = CR + CRi + nPR + PR

^c Uključuje 3 bolesnika s potpunim odgovorom uz nepotpun oporavak koštane srži (CRi)

^d ‘+’ označava cenzurirano opažanje

CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak koštane srži; nPR = nodularni djelomičan odgovor; PR = djelomičan odgovor; NP = ne može se procijeniti

Tablica 15: Stope negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest u ispitivanju PCYC-1142-CA (kohorta s fiksnim trajanjem liječenja)

Mjera ishoda	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Bez delecije 17p (N = 136)	Svi (N = 159)
Stopa negativnog nalaza na MRD		
Koštana srž, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferna krv, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Stopa negativnog nalaza na MRD 3 mjeseca nakon završetka liječenja		
Koštana srž, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferna krv, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD se ocjenjivao protočnom citometrijom na uzorku periferne krvi ili koštane srži u centralnom laboratoriju. Negativan status definirao se kao < 1 stanice KLL-a na 10 000 leukocita (< 1×10⁴).

CI = interval pouzdanosti

U bolesnika s delecijom 17p/mutacijom gena *TP53* (n = 27) u ispitivanju PCYC-1142-CA ukupna stopa odgovora prema procjeni IRC-a bila je 96,3%, stopa potpunog odgovora bila je 55,6%, a medijan trajanja potpunog odgovora nije dosegnut (raspon: 4,3 do 22,6 mjeseci). Stopa negativnog nalaza na MRD u bolesnika s delecijom 17p/mutacijom *TP53* tri mjeseca nakon završetka liječenja iznosila je 40,7% u koštanoj srži odnosno 59,3% u perifernoj krvi.

U bolesnika liječenih lijekom IMBRUVICA u kombinaciji s venetoklaksom nije prijavljen nijedan slučaj TLS-a.

Bolesnici s KLL koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika s KLL-om dokazane su u jednom nekontroliranom ispitivanju i u jednom randomiziranom, kontroliranom ispitivanju. Otvoreno, multicentrično ispitivanje (PCYC-1102-CA) uključivalo je 51 bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om, koji su primili 420 mg jedanput dnevno. Lijek IMBRUVICA bio je primjenjivan do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bio je 68 godina (raspon: 37 do 82 godine), medijan vremena od dijagnoze bio je 80 mjeseci, a medijan broja prethodnih liječenja bio

je 4 (raspon: 1 do 12 liječenja), uključujući 92,2% s prethodnim nukleozidnim analogom, 98,0% s prethodnim rituksimabom, 86,3% s prethodnim alkilirajućim lijekom, 39,2% s prethodnim bendamustinom i 19,6% s prethodnim ofatumumabom. Na početku je 39,2% bolesnika imalo Rai stadij IV, 45,1% imalo je veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), 35,3% imalo je deleciju 17p i 31,4% imalo je deleciju 11q.

Ukupnu stopu odgovora procijenili su prema kriterijima IWCLL-a iz 2008. ispitivači i IRC. Pri medijanu trajanja praćenja od 16,4 mjeseci, ukupna stopa odgovora prema IRC-u u 51 bolesnika s relapsnim ili refraktornim oblikom bolesti bila je 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), sve djelomični odgovori. Ukupna stopa odgovora uključujući djelomični odgovor s limfocitozom bila je 70,6%. Medijan vremena do odgovora bio je 1,9 mjeseci. Trajanje odgovora bilo je u rasponu od 3,9 do 24,2 i više mjeseci. Medijan trajanja odgovora nije dostignut.

Randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 lijeka IMBRUVICA naspram ofatumumaba (PCYC-1112-CA) bilo je provedeno u bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om. Bolesnici (n = 391) su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili ili lijek IMBRUVICA u dozi od 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili ofatumumab do najviše 12 doza (300/2000 mg). Pedeset i sedam bolesnika randomiziranih da primaju ofatumumab, nakon progresije prešlo je na lijek IMBRUVICA. Medijan dobi bio je 67 godina (raspon: 30 do 88 godina), 68% ih je bilo muškog spola i 90% ih je bilo bijele rase. Svi bolesnici imali su ECOG funkcionalni status na početku 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 91 mjesec, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 13 liječenja). Na početku, 58% bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm. Trideset i dva posto bolesnika imalo je deleciju 17p (50% njih imalo je deleciju 17p/mutaciju TP53), 24% imalo je deleciju 11q, dok je 47% bolesnika imalo nemutiran IGHV.

Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema procjeni IRC-a prema kriterijima IWCLL-a ukazalo je na 78% statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za bolesnike u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. OS analiza pokazala je 57% statistički značajno smanjenje rizika od smrti za bolesnike u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje PCYC-1112-CA su prikazani u Tablici 16.

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s KLL-om (Ispitivanje PCYC-1112-CA)

Ishod	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medijan PFS-a	Nije dostignuto	8,1 mjeseci
	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 uključujući djelomični odgovor s limfocitozom (%)	62,6	4,1

HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije; PR = djelomični odgovor

^a Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut za obje skupine. $p < 0,005$ za ukupno preživljenje.

^b Bolesnici randomizirani na ofatumumab nisu se uzeli u obzir ako su započinjali liječenje lijekom IMBRUVICA.

^c Analiza osjetljivosti u kojoj su se bolesnici koji su prešli iz skupine s ofatumumabom uzeli u obzir, u vrijeme prve doze lijeka IMBRUVICA.

^d Prema nezavisnom povjerenstvu za procjenu. Ponovljeni CT skenovi radi potvrde odgovora.

^e Svi postignuti djelomični odgovori; $p < 0,0001$ za ukupnu stopu odgovora.

Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 9 mjeseci

Djelotvornost je bila slična za sve ispitivane podskupine, uključujući bolesnike sa ili bez delecije 17p, unaprijed određenog čimbenika stratifikacije (Tablica 17).

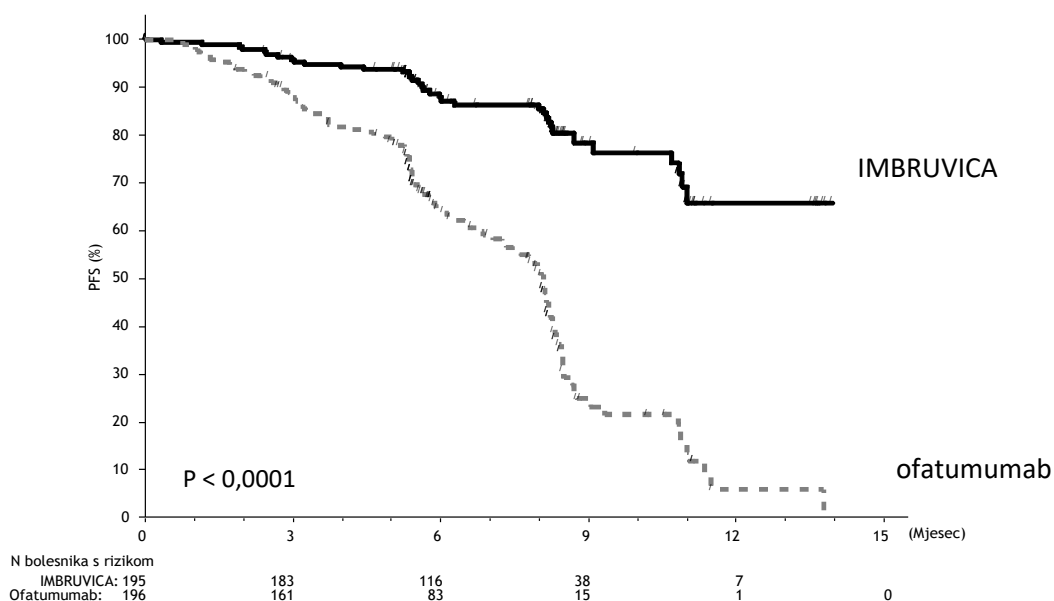
Tablica 17: PFS analiza bolesti u podskupinama (Ispitivanje PCYC-1112-CA)

	N	Omjer hazarda	95% CI
Svi ispitanici	391	0,210	(0,143; 0,308)
Delecija 17p			
Da	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Bolest refraktorna na analoge purina			
Da	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Dob			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Broj prethodnih linija liječenja			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Velika tumorska masa			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Omjer hazarda na temelju nestratificirane analize

Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prikazana je na Slici 12.

Slika 12: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1112- CA



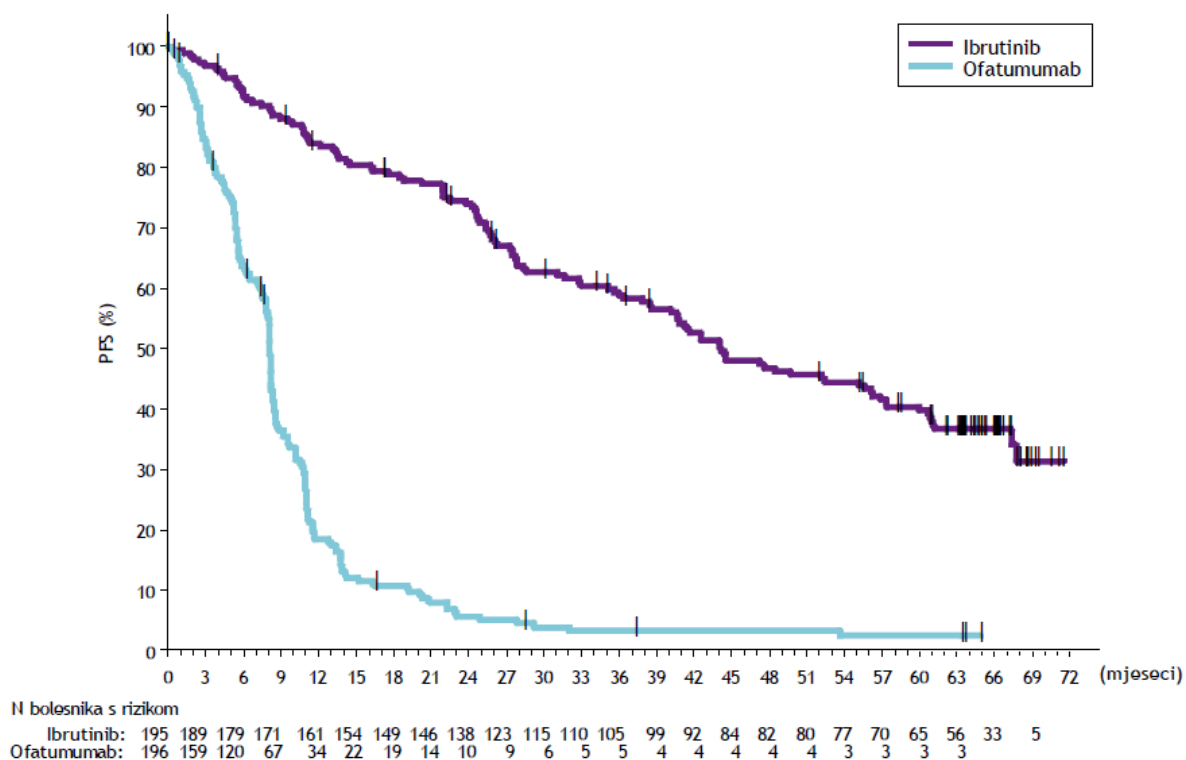
Završna analiza u 65-mjesečnom praćenju

Uz medijan od 65 mjeseci praćenja u sklopu ispitivanja PCYC-1112-CA, u skupini koja je primala lijek IMBRUVICA opaženo je smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 85% prema ocjeni ispitivača. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača na temelju kriterija IWCLL-a iznosio je 44,1 mjesec [95% CI (38,47; 56,18)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA te 8,1 mjesec [95% CI (7,79; 8,25)] u onoj liječenoj ofatumumabom; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Na Slici 13 prikazana je ažurirana Kaplan-Meierova krivulja PFS-a. Ukupna stopa odgovora prema ocjeni ispitivača iznosila je 87,7% u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA te 22,4% u onoj koja je primala ofatumumab. U vrijeme

završne analize, 133 (67,9%) od 196 ispitanika koji su prvobitno bili randomizirani za liječenje ofatumumabom prešlo je na liječenje ibrutinibom. Medijan PFS2 prema ocjeni ispitivača (vrijeme od randomizacije do PFS događaja nakon prve sljedeće terapije antineoplasticima) na temelju kriterija IWCLL-a iznosio je 65,4 mjeseca [95% CI (51,61; nije procjenjivo)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA i 38,5 mjeseci [95% CI (19,98; 47,24)] u onoj liječenoj ofatumumabom; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Medijan OS-a iznosio je 67,7 mjeseci [95% CI (61,0; nije procjenjivo)] u skupini liječenoj lijekom IMBRUVICA.

Učinak liječenja ibrutinibom u ispitivanju PCYC-1112-CA bio je dosljedan u svih visokorizičnih bolesnika s delecijom 17p/mutacijom TP53, delecijom 11q i/ili nemutiranim IGHV-om.

Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1112-CA u završnoj analizi s 65-mjesečnim praćenjem



Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u bolesnika u kojih je kronična limfocitna leukemija prethodno liječena bile su dalje procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) naspram placebo + BR (Ispitivanje CLL3001). Bolesnici (n = 578) su bili randomizirani 1:1 kako bi primili ili lijek IMBRUVICA 420 mg dnevno ili placebo u kombinaciji s BR do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Svi bolesnici su primili BR od najviše šest 28-dnevnih ciklusa. Bendamustin je u dozi 70 mg/m² primijenjen kao i.v. infuzija tijekom 30 minuta u 1. ciklusu na 1. i 3. dan, a u 2.-6. ciklusu, na 1. i 2. dan, do 6 ciklusa. Rituksimab je bio primijenjen u dozi od 375 mg/m² 1. dana u prvom ciklusu i 500 mg/m² 1. dana u 2.-6. ciklusu. Devedeset bolesnika randomiziranih na placebo + BR prešlo je na uzimanje lijeka IMBRUVICA nakon što je nezavisno IRC potvrdio progresiju. Medijan dobi bio je 64 godine (raspon, 31 do 86 godina), 66% bili su muškarci i 91% bili su bijele rase. Svi bolesnici imali su ECOG funkcionalni status na početku 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 6 godina, a medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon, 1 do 11 liječenja). Na početku, 56% bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm, 26% imalo je del11q.

Preživljenje bez progresije (PFS) procijenjeno je od strane IRC-a prema IWCLL kriterijima. Rezultati djelotvornosti za ispitivanje CLL3001 prikazani su u Tablici 18.

Tablica 18: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s KLL-om (Ispitivanje CLL3001)

Ishod	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS^a		
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignuto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ORR = ukupna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije

^a Procijenjeno od strane IRC-a.

^b Procijenjeno od strane IRC-a, ORR (potpuni odgovor, potpuni odgovor s nepotpunim oporavkom koštane srži, nodularni djelomični odgovor, djelomični odgovor).

^c Medijan OS nije postignut za obje skupine.

WM

Monoterapija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA u WM-u (limfoplazmocitoidni limfom s IgM ekskrecijom) su procijenjene u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom od 63 prethodno liječenih bolesnika. Medijan dobi bio je 63 godine (raspon: 44 do 86 godina), 76% bili su muškarci, i 95% su bili bijele rase. Svi su bolesnici na početku imali ECOG funkcionalni status 0 ili 1. Medijan vremena od dijagnoze bio je 74 mjeseca, i medijan broja prethodnih liječenja bio je 2 (raspon: 1 do 11 liječenja). Na početku, medijan vrijednosti serumskog IgM bio je 3,5 g/dl i 60% bolesnika imalo je anemiju (hemoglobin $\leq$ 11 g/dl ili 6,8 mmol/l).

Lijek IMBRUVICA je bio primjenjivan peroralno u dozi od 420 mg jedanput dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni ishod u ovom ispitivanju bio je stopa ukupnog odgovora (ORR) prema procjeni ispitivača. ORR i DOR (engl. *duration of response*, trajanje odgovora) bili su procijenjeni uz korištenje kriterija usvojenih na trećoj internacionalnoj radionici o WM (engl. *the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*). Odgovori na lijek IMBRUVICA prikazani su u Tablici 19.

Tablica 19: ORR i DOR u bolesnika s WM-om

	Ukupno (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medijan DOR mjeseci (raspon)	ND (0,03+, 18,8+)

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; ND = nije dostignuto; MR = slab odgovor; PR = djelomičan odgovor; VGPR = jako dobar djelomičan odgovor; ORR = MR + PR + VGPR

Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 14,8 mjeseci

Medijan vremena do odgovora iznosio je 1,0 mjesec (raspon: 0,7 – 13,4 mjeseci).

Rezultati djelotvornosti bili su također ocijenjeni od strane IRC-a pokazujući ORR od 83%, sa stopom jako dobrog djelomičnog odgovora od 11% i stopom djelomičnog odgovora od 51%.

Kombinirano liječenje

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMBRUVICA kod WM-a dodatno su se ocjenjivale u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 u kojem su prethodno neliječeni ili prethodno liječeni bolesnici s WM-om primali lijek IMBRUVICA u kombinaciji s rituksimabom ili placebo u kombinaciji s rituksimabom (PCYC-1127-CA). Bolesnici (n = 150) su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 420 mg na dan ili placeba u kombinaciji s rituksimabom, a liječenje se primjenjivalo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab se primjenjivao jednom tjedno u dozi od 375 mg/m² tijekom 4 uzastopna tjedna (1. - 4. tjedan), nakon čega je uslijedio drugi ciklus tjedne primjene rituksimaba tijekom 4 uzastopna tjedna (17. - 20. tjedan).

Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon: 36 do 89 godina), 66% ispitanika bili su muškarci, a 79% bijelci. Na početku ispitivanja 93% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0 ili 1, dok je njih 7% imalo ECOG funkcionalni status 2. Četrdeset i pet posto (45%) bolesnika prethodno nije primalo liječenje, dok je njih 55% bilo prethodno liječeno. Medijan vremena od dijagnoze iznosio je 52,6 mjeseci (prethodno neliječeni bolesnici = 6,5 mjeseci; prethodno liječeni bolesnici = 94,3 mjeseca). Među prethodno liječenim bolesnicima medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2 (raspon: 1 do 6 terapija). Na početku ispitivanja medijan serumske vrijednosti IgM iznosio je 3,2 g/dl (raspon: 0,6 do 8,3 g/dl), 63% bolesnika imalo je anemiju (hemoglobin $\leq$ 11 g/dl ili 6,8 mmol/L), 77% bolesnika imalo je mutacije L265P u genu MYD88, njih 13% nije imalo navedene mutacije, dok 9% bolesnika nije bilo pogodno za ocjenu mutacijskog statusa.

Kod primarne analize, s medijanom praćenja od 26,5 mjeseci, omjeri hazarda za PFS prema ocjeni IRC-a su bili 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Omjeri hazarda za PFS u prethodno neliješčenih i prethodno liječenih bolesnika te u bolesnika s mutacijama L265P u genu MYD88 i bolesnika bez navedenih mutacija odgovarali su omjeru hazarda za PFS u ITT populaciji.

Reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja težine opažene su u 1% bolesnika koji su primali lijek IMBRUVICA plus rituksimab te u 16% onih koji su primali placebo plus rituksimab.

Razbuktavanje tumora koje se očitivalo kao povećanje vrijednosti IgM javilo se u 8,0% ispitanika koji su primali lijek IMBRUVICA plus rituksimab te u 46,7% onih koji su primali placebo plus rituksimab.

Završna analiza praćenja kroz 63 mjeseca

Tijekom ukupnog praćenja tijekom 63 mjeseca, rezultati djelotvornosti procijenjeni prema IRC-u u vrijeme završne analize za PCYC-1127-CA prikazani su u Tablici 20 i na Kaplan-Meierovoj krivulji za preživljenje bez progresije što je prikazano na Slici 14. Omjeri hazarda za preživljenje bez progresije za bolesnike koji su prethodno bili liječeni (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) te za prethodno liječene bolesnike (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) bili su konzistentni s omjerima hazarda za preživljenje bez progresije za ITT populaciju.

Tablica 20: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju PCYC-1127-CA (Završna analiza*)

Mjera ishoda	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Preživljenje bez progresije bolesti ^{a, b}		
Broj događaja (%)	22 (29)	50 (67)
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Vrijeme do sljedeće terapije		
Medijan (95% CI), mjeseci	Nije dostignut	18,1 (11,1; NP)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najbolji ukupni odgovor (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Ukupna stopa odgovora ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Stopa odgovora (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

Stopa odgovora (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medijan trajanja ukupnog odgovora, mjeseci (raspon)	Nije dostignut (1,9+, 58,9+)	Nije dostignut (4,6; 49,7+)
Stopa održanog poboljšanja vrijednosti hemoglobina^{c, e} (%)	77,3	42,7

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; MR = slabi odgovor; PR = djelomični odgovor; R = rituksimab; VGPR = jako dobar djelomični odgovor

* Medijan trajanja praćenja u sklopu ispitivanja = 49,7 mjeseci.

^a Prema ocjeni IRC-a.

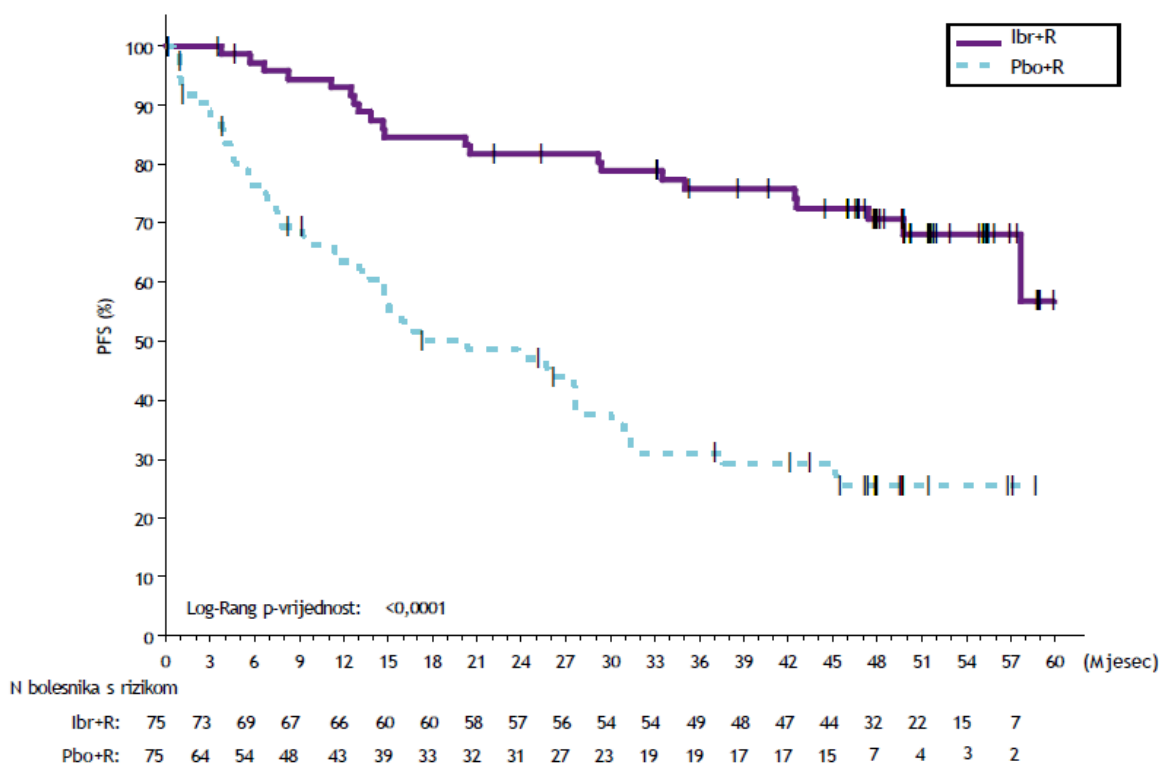
^b 4-godišnje procjene preživljenja bez progresije bolesti bile su 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] u skupini IMBRUVICA + R naspram 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] u placebo + R skupini.

^c p-vrijednost povezana sa stopom odgovora iznosila je < 0,0001.

^d Stopa odgovora bila je 76% naspram 41% u bolesnika koji prethodno nisu liječeni odnosno 76% naspram 22% kod prethodno liječenih bolesnika za IMBRUVICA + R skupinu naspram placebo + R skupine.

^e Definiralo se kao povećanje za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost, neovisno o tome koliko je ona iznosila, ili povećanje do > 11 g/dl, uz poboljšanje od $\geq 0,5$ g/dl ako je početna vrijednost bila ≤ 11 g/dl.

Slika 14: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (ITT populacija) u ispitivanju PCYC-1127-CA (Završna analiza)



U ispitivanju PCYC-1127-CA postojala je posebna skupina ispitanika koji su primali monoterapiju. Obuhvaćala je 31 bolesnika s prethodno liječenim WM-om koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju koja je sadržavala rituksimab i koji su primali lijek IMBRUVICA u monoterapiji. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 47 do 90 godina). Na početku ispitivanja 81% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0 ili 1, dok je njih 19% imalo ECOG funkcionalni status 2. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 4 (raspon: 1 do 7 terapija). Uz ukupno praćenje kroz 61 mjesec, stopa odgovora uočena u ispitivanju PCYC-1127-CA prema ocjeni IRC-a u skupini s monoterapijom bila je 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Medijan trajanja odgovora bio je 33 mjeseca (raspon, 2,4 do 60,2+ mjeseca). Ukupna stopa odgovora prema IRC-u uočena u skupini s monoterapijom bila je 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Medijan trajanja ukupnog odgovora bio je 39 mjeseci (raspon, 2,07 do 60,2+ mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka IMBRUVICA u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica ocjenjivale su se u dvodijelnom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (LYM3003) lijeka IMBRUVICA u kombinaciji s protokolom rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etopozid i deksametazon (RICE) ili protokolom rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin i deksametazon (RVICI) kao osnovnom terapijom.

U 1. dijelu ispitivanja (21 bolesnik u dobi od 3 do 17 godina) utvrđivala se doza koja će se primjenjivati u 2. dijelu (51 bolesnik u dobi od 3 do 19 godina) (vidjeti dio 5.2).

U 2. dijelu bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka IMBRUVICA u dozi od 440 mg/m² (bolesnici mlađi od 12 godina) ili 329 mg/m² na dan (bolesnici u dobi od 12 i više godina) uz osnovnu terapiju ili za primanje samo osnovne terapije do završetka 3 ciklusa liječenja, transplantacije, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda - superiornost s obzirom na preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) nije postignuta, što ukazuje na to da dodavanje ibrutiniba protokolu RICE ili RVICI ne donosi dodatne korisne učinke (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibrutinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene uz medijan T_{max} od 1 do 2 sata. Apsolutna bioraspoloživost natašte (n = 8) bila je 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9), a udvostručila se kada je kombiniran s obrokom. Farmakokinetika ibrutiniba ne razlikuje se značajno u bolesnika s različitim zloćudnim bolestima B-stanica. Izloženost ibrutinibu raste s dozama do 840 mg. AUC u stanju dinamičke ravnoteže uočen u bolesnika pri 560 mg je 953 ± 705 ng h/ml (srednja vrijednost ± standardna devijacija). Primjena ibrutiniba natašte rezultirala je s oko 60% izloženosti (AUC_{last}) u usporedbi s bilo 30 minuta prije, 30 minuta nakon (stanje sitosti), ili 2 sata nakon unosa doručka s visokim udjelom masti.

Ibrutinib ima topljivost ovisnu o pH vrijednosti, s nižom topljivosti pri višem pH. U zdravih ispitanika kojima je primijenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jedanput na dan tijekom 5 dana u usporedbi sa samim ibrutinibom, omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti (90% CI) bili su 83% (68 – 102%), 92% (78 – 110%) i 38% (26 – 53%) za AUC₀₋₂₄, AUC_{posljednji}, odnosno C_{max}.

Distribucija

Reverzibilno vezanje ibrutiniba na proteine plazme u ljudi *in vitro* je bilo 97,3%, bez ovisnosti o koncentraciji u rasponu od 50 do 1000 ng/ml. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{d,ss}/F) bio je otprilike 10 000 l.

Biotransformacija

Ibrutinib se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4 te nastaje dihidrodioolni metabolit s inhibitornom aktivnošću prema BTK otprilike 15 puta nižom od one ibrutiniba. Čini se da je sudjelovanje CYP2D6 u metabolizmu ibrutiniba minimalno.

Stoga, nisu nužne mjere opreza u bolesnika s različitim genotipom CYP2D6.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) je otprilike 1000 l/h. Poluvijek ibrutiniba je 4 do 13 sati.

Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno označenog [¹⁴C]-ibrutiniba u zdravih ispitanika, otprilike 90% radioaktivnosti izlučilo se unutar 168 sati, većim dijelom (80%) izlučilo se fecesom, a < 10% mokraćom. Nepromijenjeni ibrutinib činio je oko 1% radioaktivno označenog lijeka u fecesu i ništa u mokraći.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijska farmakokinetika ukazuje da dob ne utječe značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci pokazuju da su razine izloženosti ibrutinibu u djece s relapsnim ili refraktornim ne-Hodgkinovim limfomom zrelih B-stanica u dobi od 12 ili više godina liječene dozom od 329 mg/m² na dan i one u dobi od 3 do < 12 godina liječene dozom od 440 mg/m² na dan u načelu bile unutar raspona izloženosti opaženog u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 560 mg na dan

Spol

Podaci populacijske farmakokinetike ukazuju da spol ne utječe značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Rasa

Nema dovoljno podataka koji bi procijenili potencijalni učinak rase na farmakokinetiku ibrutiniba.

Tjelesna težina

Podaci populacijske farmakokinetike ukazuju da je tjelesna težina (raspon: 41-146 kg; srednja vrijednost [SD]: 83 [19 kg]) imala zanemariv utjecaj na klirens ibrutiniba.

Oštećenje funkcije bubrega

Ibrutinib ima minimalni bubrežni klirens; izlučivanje metabolita mokraćom je < 10% doze. Do danas nisu provedena specifična ispitivanja na ispitanicima s oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ibrutinib se metabolizira u jetri. Ispitivanje kod oštećenja funkcije jetre provedeno je u ispitanika koji nemaju rak, pri čemu je lijek primijenjen u jednokratnoj dozi od 140 mg natašte. Učinak oštećenja funkcije jetre bitno je varirao među pojedincima, ali u prosjeku je bio zabilježen porast izloženosti ibrutinibu (AUC_{last}) od 2,7 puta u ispitanika s blagim ($n = 6$, Child-Pugh stadij A), 8,2 puta u ispitanika s umjerenim ($n = 10$, Child-Pugh stadij B) odnosno 9,8 puta u ispitanika s teškim ($n = 8$, Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Slobodna frakcija ibrutiniba se također povećala sa stupnjem oštećenja, 3,0% u ispitanika s blagim, 3,8% u ispitanika s umjerenim i 4,8% u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi s 3,3% u plazmi iz odgovarajuće kontrole zdravih ispitanika u ovom ispitivanju. Odgovarajuće povećanje izloženosti nevezanom ibrutinibu ($AUC_{nevezani, last}$) procijenjeno je na 4,1 puta u ispitanika s blagim, 9,8 puta u ispitanika s umjerenim i 13 puta u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima prijenosnika

In vitro ispitivanja su pokazala da ibrutinib nije supstrat P-gp-a, niti drugih glavnih prijenosnika, osim OCT2. Dihidrodiolni metabolit i drugi metaboliti su supstrati P-gp-a. Ibrutinib je *in vitro* inhibitor P-gp-a i BCRP-a (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sljedeći štetni učinci uočeni su u ispitivanjima u trajanju od 13 tjedana u štakora i pasa. Otkriveno je da ibrutinib inducira gastrointestinalne učinke (mekana stolica/proljev i/ili upala) i limfoidnu depleciju u štakora i u pasa, s razinom bez opaženih štetnih učinaka (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) od 30 mg/kg/dan u obje vrste. Temeljeno na srednjoj vrijednosti izloženosti (AUC) pri kliničkoj dozi od 560 mg/dan, omjeri AUC bili su 2,6 i 21 pri NOAEL vrijednosti u mužjaka i u ženki štakora, odnosno 0,4 i 1,8 pri NOAEL vrijednosti u mužjaka i u ženki pasa. Granice najniže razine s opaženim štetnim učinkom (engl. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg/dan) u pasa su 3,6 puta (mužjaci) i 2,3 puta (ženke). U štakora je bila uočena umjerena atrofija acinusnih stanica gušterače (za koju se smatralo da je štetna) pri dozama od ≥ 100 mg/kg, u mužjaka štakora (granica AUC izloženosti od 2,6 puta), a nije uočena u ženki pri dozama do 300 mg/kg/dan (granica AUC

izloženosti od 21,3 puta). Blago smanjena trabekularna i kortikalna kost uočena je kod ženki štakora kod primjene ≥ 100 mg/kg/dan (granica AUC izloženosti od 20,3 puta). Svi gastrointestinalni, limfoidni i koštani nalazi oporavili su se nakon razdoblja oporavka od 6-13 tjedana. Nalazi gušterače su se djelomično oporavili tijekom usporedivih razdoblja promjene.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti u mladunčadi.

Kancerogenost/genotoksičnost

Ibrutinib nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg. rasH2) miševa uz peroralne doze do 2000 mg/kg/dan s marginom izloženosti od približno 23 (kod mužjaka) do 37 (kod ženki) puta vrijednosti AUC-a ibrutiniba u ljudi pri dozi od 560 mg na dan.

Ibrutinib nije pokazao genotoksična svojstva kada se ispitivao na bakterijama, stanicama sisavaca ili miševima.

Reproduktivna toksičnost

U skotnih štakora, ibrutinib pri dozi od 80 mg/kg/dan je bio povezan s povećanim postimplantacijskim gubitkom i povećanim visceralnim (srce i velike žile) malformacijama i promjenama kostura s granicom izloženosti 14 puta većom od AUC pronađenog u bolesnika pri dnevnoj dozi od 560 mg. Pri dozi od ≥ 40 mg/kg/dan, ibrutinib je bio povezan sa smanjenom težinom fetusa (AUC omjer $\geq 5,6$ u usporedbi s dnevnim dozom od 560 mg u bolesnika). Posljedično NOAEL za fetus bio je 10 mg/kg/dan (otprilike 1,3 puta AUC ibrutiniba pri dozi od 560 mg na dan) (vidjeti dio 4.6).

Ibrutinib u dozi od 15 mg/kg/dan ili višoj bio je povezan s koštanim malformacijama (fuzija sternebri), a ibrutinib u dozi od 45 mg/kg/dan bio je povezan s povećanim postimplantacijskim gubitkom u skotnih kunića. Ibrutinib je uzrokovao malformacije u kunića u dozi od 15 mg/kg/dan (otprilike 2,0 puta izloženost (AUC) u bolesnika s MCL-om kojima je primijenjen ibrutinib 560 mg na dan i 2,8 puta izloženost u bolesnika s KLL-om ili WM-om koji su primali ibrutinib u dozi od 420 mg na dan). Zbog toga je fetalni NOAEL bio 5 mg/kg/dan (otprilike 0,7 puta AUC ibrutiniba u dozi od 560 mg na dan) (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Nisu zabilježeni učinci na plodnost ili reproduktivne kapacitete u mužjaka ili ženki štakora do maksimalne ispitane doze, 100 mg/kg/dan (HED16 mg/kg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
povidon
natrijev laurilsulfat (E487)

Film ovojnica

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete i IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete
makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete
makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete
makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dva blistera od poli(vinilklorida) (PVC) laminirana s poli(klorotrifluoroetilenom) (PCTFE)/aluminijem, svaki sa 7 filmom obloženih tableta, u jednom kartonskom omotu. Svaka kutija sadrži (28 filmom obloženih tableta) 2 omota.

Dva blistera od poli(vinilklorida) (PVC) laminirana s poli(klorotrifluoroetilenom) (PCTFE)/aluminijem, svaki s 5 filmom obloženih tableta, u jednom kartonskom omotu. Svaka kutija sadrži (30 filmom obloženih tableta) 3 omota.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/945/007 – 28 tableta (2 pakiranja omota s po 14)

EU/1/14/945/008 – 30 tableta (3 pakiranja omota s po 10)

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete

EU/1/14/945/009 – 28 tableta (2 pakiranja omota s po 14)

EU/1/14/945/010 – 30 tableta (3 pakiranja omota s po 10)

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete

EU/1/14/945/011 – 28 tableta (2 pakiranja omota s po 14)

EU/1/14/945/005 – 30 tableta (3 pakiranja omota s po 10)

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

EU/1/14/945/012 – 28 tableta (2 pakiranja omota s po 14)

EU/1/14/945/006 – 30 tableta (3 pakiranja omota s po 10)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. listopada 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

IMBRUVICA tvrde kapsule

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

IMBRUVICA filmom obložene tablete

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA 140 MG KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 140 mg tvrde kapsule
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/001 (90 tvrdih kapsula)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

imbruvica 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI 140 MG KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 140 mg kapsule
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 140 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 kapsula
120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/945/001 (90 tvrdih kapsula)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 140 MG TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 140 MG TABLETE (28 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Kroz usta

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

imbruvica 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 140 MG TABLETE (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 140 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Kad uzmete tabletu, ispišite dan u tjednu ili datum na predviđenom mjestu na pakiranju.

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/945/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 140 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 140 MG TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 140 mg tablete
ibrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA 280 MG TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 280 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 280 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 280 MG TABLETE (28 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 280 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Kroz usta

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

imbruvica 280 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 280 MG TABLETE (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 280 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Kad uzmete tabletu, ispišite dan u tjednu ili datum na predviđenom mjestu na pakiranju.

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/945/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 280 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 280 MG TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 280 mg tablete
ibrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 420 MG TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 420 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 420 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 420 MG TABLETE (28 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 420 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Kroz usta

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

imbruvica 420 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18.****I IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM****JEDINSTVEN**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 420 MG TABLETE (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 420 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Kad uzmete tabletu, ispišite dan u tjednu ili datum na predviđenom mjestu na pakiranju.

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/945/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 420 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18.

I IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

JEDINSTVEN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 420 MG TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 420 mg tablete
ibrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 560 MG TABLETE****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 560 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 560 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 560 MG TABLETE (28 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 560 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

Kroz usta

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/945/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

imbruvica 560 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18.****I IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM****JEDINSTVEN**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OMOT 560 MG TABLETE (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete
ibrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 560 mg ibrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Kad uzmete tabletu, ispišite dan u tjednu ili datum na predviđenom mjestu na pakiranju.

Otvorite pakiranje. Pritisnite tabletu kroz blister na drugu stranu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/945/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

imbruvica 560 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18.	JEDINSTVEN
I IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM	

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 560 MG TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

IMBRUVICA 560 mg tablete
ibrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

IMBRUVICA 140 mg tvrde kapsule ibrutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IMBRUVICA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek IMBRUVICA
3. Kako uzimati lijek IMBRUVICA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek IMBRUVICA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMBRUVICA i za što se koristi

Što je IMBRUVICA

IMBRUVICA je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar ibrutinib. On pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori protein kinaze.

Za što se koristi IMBRUVICA

Koristi se za liječenje sljedećih vrsta raka krvi u odraslih:

- limfom plaštenih stanica, vrsta raka koji zahvaća limfne čvorove. IMBRUVICA se koristi u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za limfom plaštenih stanica, a koji bi bili prikladni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica ili kojima se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje.
- kronična limfocitna leukemija, vrsta raka koja zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu limfociti, a zahvaća i limfne čvorove. IMBRUVICA se koristi u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za kroničnu limfocitnu leukemiju ili kada se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje.
- Waldenströмова makroglobulinemija, vrsta raka koji zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu limfociti. Koristi se u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za Waldenströmovu makroglobulinemiju ili kada se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje ili u bolesnika za koje kemoterapija koja se daje zajedno s protutijelima nije primjerena terapija.

Kako IMBRUVICA djeluje

Kod limfoma plaštenih stanica, kronične limfocitne leukemije i Waldenströmove makroglobulinemije, IMBRUVICA djeluje tako da blokira Brutonovu tirozin kinazu, protein u tijelu koji pomaže stanicama ovih vrsta raka da žive i rastu. Blokirajući ovaj protein, IMBRUVICA pomaže ubiti i smanjiti broj stanica raka. Također može usporiti pogoršanje raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek IMBRUVICA

Nemojte uzimati lijek IMBRUVICA

- ako ste alergični na ibrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

- ako uzimate biljni lijek na bazi gospine trave, koji se koristi za depresiju. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA:

- ako ste ikada imali neuobičajene modrice ili krvarenje ili uzimate bilo koji lijek ili dodatak prehrani koji Vam povećava rizik krvarenja (pogledajte dio „**Drugi lijekovi i IMBRUVICA**”)
- ako imate nepravilne otkucaje srca ili ste u prošlosti imali nepravilne otkucaje srca ili teško zatajenje srca ili ako osjećate bilo što od sljedećeg: nedostatak zraka, slabost, omaglicu, ošamućenost, nesvjesticu ili skoro da ćete se onesvijestiti, bol u prsnom košu ili oticanje nogu
- ako imate tegobe s jetrom, također ako ste ikada imali ili ako sada imate infekciju hepatitisom B (infekcija jetre)
- ako imate visok krvni tlak
- ako ste nedavno bili na operaciji, posebno ako bi to moglo utjecati na apsorpciju hrane ili lijekova iz želuca ili crijeva
- ako planirate ići na bilo kakvu operaciju – liječnik od Vas može zatražiti da prestanete uzimati lijek IMBRUVICA na kratko vrijeme (od 3 do 7 dana) prije i nakon operacije
- ako imate tegobe s bubrežima.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ili tijekom uzimanja ovog lijeka (pogledajte dio „**Moguće nuspojave**”).

Tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA, odmah obavijestite svog liječnika ako Vi ili netko kod Vas primijeti: gubitak pamćenja, poteškoće s razmišljanjem, poteškoće s hodaњem ili gubitak vida – to može biti zbog vrlo rijetke, ali ozbiljne infekcije mozga koja može imati smrtni ishod (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vi ili netko kod Vas primijeti: iznenadnu utrnulost ili slabost u udovima (posebno jedne strane tijela), iznenadnu smetenost, poteškoće u govoru ili razumijevanju govora, gubitak vida, poteškoće s hodaњem, gubitak ravnoteže ili nedostatak koordinacije, iznenadnu jaku glavobolju bez poznatog uzroka. To mogu biti znaci i simptomi moždanog udara.

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se nakon prestanka primjene lijeka IMBRUVICA pojavi bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), ispod rebra na lijevoj strani ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi puknuća slezene).

Učinci na srce

Liječenje lijekom IMBRUVICA može utjecati na srce, osobito ako već imate srčane bolesti, kao što su problemi sa srčanim ritmom, zatajenje srca ili visok krvni tlak, ako imate šećernu bolest ili ste starije dobi. Ti učinci mogu biti teški i dovesti do smrti, uključujući ponekad i iznenadnu smrt. Liječnik će kontrolirati Vašu srčanu funkciju prije i tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA. Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA osjetite nedostatak zraka, otežano dišete u ležećem položaju ili primijetite oticanje stopala, gležnjeva ili nogu i slabost/umor - to mogu biti znakovi zatajenja srca.

Infekcije

Tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA možete razviti virusne, bakterijske ili gljivične infekcije. Obratite se liječniku ako imate vrućicu, zimicu, osjećate slabost, smetenost, bolove u tijelu, imate simptome prehlade ili gripe, osjećate umor ili nedostatak zraka, opazite žutu boju kože ili očiju (žutica). To mogu biti znakovi infekcije.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Prijavljeni su rijetki slučajevi prekomjerne aktivacije bijelih krvnih stanica povezane s upalom (hemofagocitna limfohistiocitoza), što može biti smrtonosno ako se ne dijagnosticira i ne liječi rano. Ako se kod Vas pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene žlijezde, modrice ili kožni osip, odmah se obratite svom liječniku.

Pretrage i provjere prije i tijekom liječenja

Sindrom lize tumora: tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja pojavile su se neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka. To može dovesti do promjena u radu bubrega, poremećaja otkucaja srca ili napadaja. Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik može zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio je li došlo do sindroma lize tumora.

Limfocitoza: laboratorijske pretrage mogu pokazati povišenje bijelih krvnih stanica (zvanih „limfociti“) u krvi u prvim tjednima liječenja. Ovo je očekivano i može trajati nekoliko mjeseci. To ne mora nužno ukazivati na pogoršanje raka krvi. Liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije ili tijekom liječenja, a u rijetkim slučajevima možda će Vam morati dati drugi lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o značenju rezultata pretraga.

Događaji povezani s jetrom: Vaš liječnik će Vam napraviti neke krvne pretrage kako bi provjerio radi li Vaša jetra pravilno ili da potvrdi da nemate infekciju jetre, poznatu kao virusni hepatitis, ili je li hepatitis B ponovno postao aktivan, što može imati smrtni ishod.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti ne smiju uzimati lijek IMBRUVICA.

Drugi lijekovi i IMBRUVICA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, biljne lijekove i dodatke prehrani. To je zbog toga jer IMBRUVICA može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka IMBRUVICA.

Radi lijeka IMBRUVICA može lakše doći do krvarenja. To znači da morate reći svom liječniku uzimate li druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja. Oni uključuju:

- acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena ili naproksena
- lijekove koji razrjeđuju krv, poput varfarina, heparina ili drugih lijekova za krvne ugruške
- dodatke prehrani koji mogu povećati rizik od krvarenja, poput ribljeg ulja, vitamina E ili sjemenki lana.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA.

Također recite liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova – Na učinke lijeka IMBRUVICA ili drugih lijekova može se utjecati ako uzimate lijek IMBRUVICA zajedno s nekim od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se nazivaju antibiotici za liječenje bakterijskih infekcija – klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin ili rifampicin
- lijekove za gljivične infekcije – posakonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol ili vorikonazol
- lijekove za HIV infekciju – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir ili fosamprenavir
- lijekove koji sprječavaju mučninu i povraćanje koje su povezane s kemoterapijom - aprepitant
- lijekove za depresiju - nefazodon
- lijekove za liječenje drugih vrsta raka, koji se zovu inhibitori kinaza – krizotinib, imatinib
- lijekove za visoki krvni tlak ili bol u prsnoj koži, koji se zovu blokatori kalcijevih kanala – diltiazem ili verapamil
- lijekove koji se nazivaju statini za liječenje povišenog kolesterola - rosuvastatin
- lijekove za srce/antiaritmike – amiodaron ili dronedaron
- lijekove za sprječavanje napadaja ili za liječenje epilepsije, ili lijekove za liječenje bolnog stanja lica koje se zove trigeminalna neuralgija – karbamazepin ili fenitoin.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA.

Ako uzimate digoksin, lijek za probleme sa srcem, ili metotreksat, lijek koji se primjenjuje za liječenje drugih vrsta raka i za smanjenje aktivnosti imunološkog sustava (npr. za reumatoidni artritis ili psorijazu), potrebno ga je uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon uzimanja lijeka IMBRUVICA.

IMBRUVICA s hranom

Nemojte uzimati lijek IMBRUVICA s grejpfrutom ili seviljskom narančom (gorkom narančom) – ovo uključuje njihovo uzimanje kao hrane, pijenje soka ili uzimanje dodataka prehrani koji bi ih mogli sadržavati. To je zato što mogu povećati količinu lijeka IMBRUVICA u Vašoj krvi.

Trudnoća i dojenje

Nemojte zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. IMBRUVICA se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ne postoje podaci o sigurnosti lijeka IMBRUVICA u trudnica.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do tri mjeseca nakon završetka liječenja, kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite.
- Nemojte dojit i tijekom uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati umor ili omaglicu nakon uzimanja lijeka IMBRUVICA, što može imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili upotrebu bilo kakvih alata ili strojeva.

IMBRUVICA sadrži natrij

IMBRUVICA sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek IMBRUVICA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Limfom plaštenih stanica

Preporučena doza lijeka IMBRUVICA je četiri kapsule (560 mg) jedanput na dan.

Kronična limfocitna leukemija/Waldenströмова makroglobulinemija

Preporučena doza lijeka IMBRUVICA je tri kapsule (420 mg) jedanput na dan.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu.

Uzimanje ovog lijeka

- Uzmite kapsule kroz usta s čašom vode.
- Uzmite kapsule svaki dan, otprilike u isto vrijeme.
- Kapsule progutajte cijele. Nemojte ih otvarati, lomiti ili žvakati.

Ako uzmete više lijeka IMBRUVICA nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka IMBRUVICA nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili idite u bolnicu. Uzmite kapsule i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti lijek IMBRUVICA

- Ako propustite dozu, možete je uzeti što je prije moguće isti dan, s povratkom na uobičajeni raspored uzimanja sljedeći dan.

- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kada ćete uzeti sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati lijek IMBRUVICA

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Prestanite uzimati lijek IMBRUVICA i odmah recite liječniku, ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

osip s izbočinama koji svrbi, poteškoće s disanjem, oticanje lica, usnica, jezika ili grla – možda imate alergijsku reakciju na lijek.

Odmah recite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Bolesnici koji primaju lijek IMBRUVICA za liječenje zloćudnih bolesti B-stanica

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica, zimica, bol u tijelu, osjećaj umora, simptomi prehlade ili gripe, nedostatak zraka – ovo mogu biti znakovi infekcije (virusne, bakterijske ili gljivične). Ovo može uključiti infekcije nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjeg dišnog sustava), ili pluća, ili kože
- krv u želucu, crijevima, stolici ili mokraći, jača menstrualna krvarenja ili nezaustavljivo krvarenje iz ozljede
- nastanak modrica ili povećana sklonost stvaranju modrica
- ranice u ustima
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- zatvor
- mučnina ili povraćanje
- probavne tegobe
- proljev, liječnik će Vam možda trebati dati nadomjestak tekućine i soli ili drugi lijek
- kožni osip
- bolne ruke ili noge
- bol u leđima ili zglobovima
- bol ili grčevi u mišićima
- vrućica
- nizak broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvne pločice), vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica – vidi se iz krvnih pretraga
- povećanje broja ili udjela bijelih krvnih stanica, što se vidi u krvnim pretragama
- otečene šake, gležnjevi ili stopala
- visok krvni tlak
- povišena razina „kreatinina“ u krvi.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- teške infekcije u cijelom tijelu (sepsa)
- infekcije mokraćnog sustava
- krvarenje iz nosa, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- zatajenje srca

- propušteni otkucaji srca, slab ili neravnomjeran puls, ošamućenost, nedostatak zraka, nelagoda u prsnom košu (simptomi problema sa srčanim ritmom)
- nizak broj bijelih krvnih stanica s vrućicom (febrilna neutropenija)
- nemelanomski rak kože, najčešće rak skvamoznih stanica i bazalnih stanica kože
- zamagljen vid
- crvenilo kože
- upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja
- visoka razina „mokraćne kiseline” u krvi (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga), što može uzrokovati giht
- pucanje noktiju
- koprivnjača
- iznenadno oštećenje bubrega
- slabost, utrnulost, trnci ili bol u šakama ili stopalima ili drugim dijelovima tijela (periferna neuropatija).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zatajenje jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- teške gljivične infekcije
- ponovna aktivacija hepatitisa B (ako ste već imali hepatitis B, on se može vratiti)
- krvarenje na površini mozga
- smetenost, glavobolja praćena nerazgovijetnim govorom ili osjećaj kao da ćete se onesvijestiti – to mogu biti znakovi ozbiljnog unutarnjeg krvarenja u mozgu
- neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka koje su se pojavile tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja (sindrom lize tumora)
- alergijska reakcija, ponekad teška, koja može uključivati otečeno lice, usnu, usta, jezik ili grlo, otežano gutanje ili disanje, osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- upala potkožnog masnog tkiva
- privremena epizoda smanjene moždane ili živčane funkcije uzrokovana gubitkom protoka krvi, moždani udar
- krvarenje u oku (u nekim slučajevima povezano s gubitkom vida)
- upala u oku koja može utjecati na vid (uveitis)
- srčani zastoj (srce prestane kucati)
- neuobičajeno brzi otkucaji srca
- bolan vrijed na koži (gangrenozna pioderma) ili crvene, izdignute bolne mrlje na koži, vrućica i povišene vrijednosti bijelih krvnih stanica (to mogu biti znakovi akutne febrilne neutrofilne dermatoze, tj. Sweetovog sindroma).
- mala, crvena kvrga na koži koja može lako prokrvariti (piogeni granulom)
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa (kožni vaskulitis).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- izrazito povećan broj bijelih krvnih stanica, što može uzrokovati sljepljivanje stanica
- težak osip s mjehurima i ljuštenjem kože, naročito oko usta, nosa, očiju i spolnih organa (Stevens-Johnsonov sindrom).

Bolesnici koji primaju lijek IMBRUVICA za liječenje prethodno neliječenog MCL-a

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvne pločice), vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica – vidi se iz krvnih pretraga
- nizak broj bijelih krvnih stanica s vrućicom (febrilna neutropenija)
- mučnina ili povraćanje
- proljev, liječnik će Vam možda trebati dati nadomjestak tekućine i soli ili drugi lijek
- ranice u ustima
- zatvor
- vrućica

- vrućica, zimica, bol u tijelu, osjećaj umora, simptomi prehlade ili gripe, nedostatak zraka – ovo mogu biti znakovi infekcije (virusne, bakterijske ili gljivične). To može uključivati pluća ili kožu.
- povišena razina „kreatinina” u krvi
- bolne ruke ili noge
- slabost, utrnulost, trnci ili bol u šakama ili stopalima ili drugim dijelovima tijela (periferna neuropatija)
- glavobolja
- iznenadno oštećenje bubrega
- kožni osip
- krv u želucu, crijevima, stolici ili mokraći, jača menstrualna krvarenja ili nezaustavljivo krvarenje iz ozljede
- visok krvni tlak.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj bijelih krvnih stanica
- infekcije nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjeg dišnog sustava)
- propušteni otkucaji srca, slab ili neravnomjeran puls, ošamućenost, nedostatak zraka, nelagoda u prsnoj koži (simptomi problema sa srčanim ritmom)
- zatajenje srca
- probavne tegobe
- otečene šake, gležnjevi ili stopala
- upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja
- teške infekcije u cijelom tijelu (sepsa)
- infekcije mokraćnog sustava
- visoka razina „mokraćne kiseline” u krvi (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga), što može uzrokovati giht
- neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka koje su se pojavile tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja (sindrom lize tumora)
- bol ili grčevi u mišićima
- bol u leđima ili zglobovima
- nemelanomski rak kože, uključujući rak bazalnih stanica kože
- osjećaj omaglice
- crvenilo kože
- pucanje noktiju
- koprivnjača
- nastanak modrica ili povećana sklonost stvaranju modrica
- krvarenje iz nosa, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zamagljen vid
- teške gljivične infekcije
- krvarenje u oku
- privremena epizoda smanjene moždane ili živčane funkcije uzrokovana gubitkom protoka krvi, moždani udar
- alergijska reakcija, ponekad teška, koja može uključivati otečeno lice, usnu, usta, jezik ili grlo, otežano gutanje ili disanje, osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa (kožni vaskulitis)
- upala potkožnog masnog tkiva.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek IMBRUVICA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na boci iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMBRUVICA sadrži

- Djelatna tvar je ibrutinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg ibrutiniba.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza i natrijev laurilsulfat (E487)
 - ovojnica kapsule: želatina i titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172) i propilenglikol (E1520).

Kako IMBRUVICA izgleda i sadržaj pakiranja

IMBRUVICA su bijele neprozirne tvrde kapsule označene s „ibr 140 mg” crnom bojom na jednoj strani.

Kapsule dolaze u plastičnoj boci sa sigurnosnim čepom za djecu od polipropilena. Jedna boca sadrži 90 ili 120 kapsula. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

ibrutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IMBRUVICA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek IMBRUVICA
3. Kako uzimati lijek IMBRUVICA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek IMBRUVICA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMBRUVICA i za što se koristi

Što je IMBRUVICA

IMBRUVICA je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar ibrutinib. On pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori protein kinaze.

Za što se koristi IMBRUVICA

Koristi se za liječenje sljedećih vrsta raka krvi u odraslih:

- limfom plaštenih stanica, vrsta raka koji zahvaća limfne čvorove. IMBRUVICA se koristi u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za limfom plaštenih stanica, a koji bi bili prikladni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica ili kojima se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje.
- kronična limfocitna leukemija, vrsta raka koja zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu limfociti, a zahvaća i limfne čvorove. IMBRUVICA se koristi u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za kroničnu limfocitnu leukemiju ili kada se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje.
- Waldenströмова makroglobulinemija, vrsta raka koji zahvaća bijele krvne stanice koje se zovu limfociti. Koristi se u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za Waldenströmovu makroglobulinemiju ili kada se bolest vratila ili nije reagirala na liječenje ili u bolesnika za koje kemoterapija koja se daje zajedno s protutijelima nije primjerena terapija.

Kako IMBRUVICA djeluje

Kod limfoma plaštenih stanica, kronične limfocitne leukemije i Waldenströmove makroglobulinemije, IMBRUVICA djeluje tako da blokira Brutonovu tirozin kinazu, protein u tijelu koji pomaže stanicama ovih vrsta raka da žive i rastu. Blokirajući ovaj protein, IMBRUVICA pomaže ubiti i smanjiti broj stanica raka. Također može usporiti pogoršanje raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek IMBRUVICA

Nemojte uzimati lijek IMBRUVICA

- ako ste alergični na ibrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate biljni lijek na bazi gospine trave, koji se koristi za depresiju. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA:

- ako ste ikada imali neuobičajene modrice ili krvarenje ili uzimate bilo koji lijek ili dodatak prehrani koji Vam povećava rizik krvarenja (pogledajte dio „**Drugi lijekovi i IMBRUVICA**”)
- ako imate nepravilne otkucaje srca ili ste u prošlosti imali nepravilne otkucaje srca ili teško zatajenje srca ili ako osjećate bilo što od sljedećeg: nedostatak zraka, slabost, omaglicu, ošamućenost, nesvjesticu ili skoro da ćete se onesvijestiti, bol u prsnom košu ili oticanje nogu
- ako imate tegobe s jetrom, također ako ste ikada imali ili ako sada imate infekciju hepatitisom B (infekcija jetre)
- ako imate visok krvni tlak
- ako ste nedavno bili na operaciji, posebno ako bi to moglo utjecati na apsorpciju hrane ili lijekova iz želuca ili crijeva
- ako planirate ići na bilo kakvu operaciju – liječnik od Vas može zatražiti da prestanete uzimati lijek IMBRUVICA na kratko vrijeme (od 3 do 7 dana) prije i nakon operacije
- ako imate tegobe s bubrežima.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ili tijekom uzimanja ovog lijeka (pogledajte dio „**Moguće nuspojave**”).

Tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA, odmah obavijestite svog liječnika ako Vi ili netko kod Vas primijeti: gubitak pamćenja, poteškoće s razmišljanjem, poteškoće s hodaњem ili gubitak vida – to može biti zbog vrlo rijetke, ali ozbiljne infekcije mozga koja može imati smrtni ishod (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vi ili netko kod Vas primijeti: iznenadnu utrnulost ili slabost u udovima (posebno jedne strane tijela), iznenadnu smetenost, poteškoće u govoru ili razumijevanju govora, gubitak vida, poteškoće s hodaњem, gubitak ravnoteže ili nedostatak koordinacije, iznenadnu jaku glavobolju bez poznatog uzroka. To mogu biti znaci i simptomi moždanog udara.

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se nakon prestanka primjene lijeka IMBRUVICA pojavi bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), ispod rebra na lijevoj strani ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi puknuća slezene).

Učinci na srce

Liječenje lijekom IMBRUVICA može utjecati na srce, osobito ako već imate srčane bolesti, kao što su problemi sa srčanim ritmom, zatajenje srca ili visok krvni tlak, ako imate šećernu bolest ili ste starije dobi. Ti učinci mogu biti teški i dovesti do smrti, uključujući ponekad i iznenadnu smrt. Liječnik će kontrolirati Vašu srčanu funkciju prije i tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA. Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA osjetite nedostatak zraka, otežano dišete u ležećem položaju ili primijetite oticanje stopala, gležnjeva ili nogu i slabost/umor - to mogu biti znakovi zatajenja srca.

Infekcije

Tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA možete razviti virusne, bakterijske ili gljivične infekcije. Obratite se liječniku ako imate vrućicu, zimicu, osjećate slabost, smetenost, bolove u tijelu, imate simptome prehlade ili gripe, osjećate umor ili nedostatak zraka, opazite žutu boju kože ili očiju (žutica). To mogu biti znakovi infekcije.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Prijavljeni su rijetki slučajevi prekomjerne aktivacije bijelih krvnih stanica povezane s upalom (hemofagocitna limfohistiocitoza), što može biti smrtonosno ako se ne dijagnosticira i ne liječi rano. Ako se kod Vas pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene žlijezde, modrice ili kožni osip, odmah se obratite svom liječniku.

Pretrage i provjere prije i tijekom liječenja

Sindrom lize tumora: tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja pojavile su se neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka. To može dovesti do promjena u radu bubrega, poremećaja otkucaja srca ili napadaja. Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik može zatražiti pretrage krvi kako bi provjerio je li došlo do sindroma lize tumora.

Limfocitoza: laboratorijske pretrage mogu pokazati povišenje bijelih krvnih stanica (zvanih „limfociti“) u krvi u prvim tjednima liječenja. Ovo je očekivano i može trajati nekoliko mjeseci. To ne mora nužno ukazivati na pogoršanje raka krvi. Liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije ili tijekom liječenja, a u rijetkim slučajevima možda će Vam morati dati drugi lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o značenju rezultata pretraga.

Događaji povezani s jetrom: Vaš liječnik će Vam napraviti neke krvne pretrage kako bi provjerio radi li Vaša jetra pravilno ili da potvrdi da nemate infekciju jetre, poznatu kao virusni hepatitis, ili je li hepatitis B ponovno postao aktivan, što može imati smrtni ishod.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti ne smiju uzimati lijek IMBRUVICA.

Drugi lijekovi i IMBRUVICA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, biljne lijekove i dodatke prehrani. To je zbog toga jer IMBRUVICA može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka IMBRUVICA.

Radi lijeka IMBRUVICA može lakše doći do krvarenja. To znači da morate reći svom liječniku uzimate li druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja. Oni uključuju:

- acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena ili naproksena
- lijekove koji razrjeđuju krv, poput varfarina, heparina ili drugih lijekova za krvne ugruške
- dodatke prehrani koji mogu povećati rizik od krvarenja, poput ribljeg ulja, vitamina E ili sjemenki lana.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA.

Također recite liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova – Na učinke lijeka IMBRUVICA ili drugih lijekova može se utjecati ako uzimate lijek IMBRUVICA zajedno s nekim od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se nazivaju antibiotici za liječenje bakterijskih infekcija – klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin ili rifampicin
- lijekove za gljivične infekcije – posakonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol ili vorikonazol
- lijekove za HIV infekciju – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir ili fosamprenavir
- lijekove koji sprječavaju mučninu i povraćanje koje su povezane s kemoterapijom - aprepitant
- lijekove za depresiju - nefazodon
- lijekove za liječenje drugih vrsta raka, koji se zovu inhibitori kinaza – krizotinib, imatinib
- lijekove za visoki krvni tlak ili bol u prsnom košu, koji se zovu blokatori kalcijevih kanala – diltiazem ili verapamil
- lijekove koji se nazivaju statini za liječenje povišenog kolesterola - rosuvastatin

- lijekove za srce/antiaritmike – amiodaron ili dronedaron
- lijekove za sprječavanje napadaja ili za liječenje epilepsije, ili lijekove za liječenje bolnog stanja lica koje se zove trigeminalna neuralgija – karbamazepin ili fenitoin.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek IMBRUVICA.

Ako uzimate digoksin, lijek za probleme sa srcem, ili metotreksat, lijek koji se primjenjuje za liječenje drugih vrsta raka i za smanjenje aktivnosti imunološkog sustava (npr. za reumatoidni artritis ili psorijazu), potrebno ga je uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon uzimanja lijeka IMBRUVICA.

IMBRUVICA s hranom

Nemojte uzimati lijek IMBRUVICA s grejpfrutom ili seviljskom narančom (gorkom narančom) – ovo uključuje njihovo uzimanje kao hrane, pijenje soka ili uzimanje dodataka prehrani koji bi ih mogli sadržavati. To je zato što mogu povećati količinu lijeka IMBRUVICA u Vašoj krvi.

Trudnoća i dojenje

Nemojte zatrudnjati dok uzimate ovaj lijek. IMBRUVICA se ne smije uzimati tijekom trudnoće. Ne postoje podaci o sigurnosti lijeka IMBRUVICA u trudnica.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije tijekom uzimanja lijeka IMBRUVICA i do tri mjeseca nakon završetka liječenja, kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja lijekom IMBRUVICA.

- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite.
- Nemojte dojiti tijekom uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati umor ili omaglicu nakon uzimanja lijeka IMBRUVICA, što može imati utjecaja na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili upotrebu bilo kakvih alata ili strojeva.

IMBRUVICA sadrži laktozu

IMBRUVICA sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

IMBRUVICA sadrži natrij

IMBRUVICA sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek IMBRUVICA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Limfom plaštenih stanica

Preporučena doza lijeka IMBRUVICA je 560 mg jedanput na dan.

Kronična limfocitna leukemija/Waldenströмова makroglobulinemija

Preporučena doza lijeka IMBRUVICA je 420 mg jedanput na dan.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu.

Uzimanje ovog lijeka

- Uzmite tablete kroz usta s čašom vode.
- Uzmite tablete svaki dan, otprilike u isto vrijeme.
- Tablete progutajte cijele. Nemojte ih lomiti ili žvakati.

Ako uzmete više lijeka IMBRUVICA nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka IMBRUVICA nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili idite u bolnicu. Uzmite tablete i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti lijek IMBRUVICA

- Ako propustite dozu, možete je uzeti što je prije moguće isti dan, s povratkom na uobičajeni raspored uzimanja sljedeći dan.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kada ćete uzeti sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati lijek IMBRUVICA

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Prestanite uzimati lijek IMBRUVICA i odmah recite liječniku, ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

osip s izbočinama koji svrbi, poteškoće s disanjem, oticanje lica, usnica, jezika ili grla – možda imate alergijsku reakciju na lijek.

Odmah recite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**Bolesnici koji primaju lijek IMBRUVICA za liječenje zloćudnih bolesti B-stanica**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica, zimica, bol u tijelu, osjećaj umora, simptomi prehlade ili gripe, nedostatak zraka – ovo mogu biti znakovi infekcije (virusne, bakterijske ili gljivične). Ovo može uključiti infekcije nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjeg dišnog sustava), ili pluća, ili kože
- krv u želucu, crijevima, stolici ili mokraći, jača menstrualna krvarenja ili nezaustavljivo krvarenje iz ozljede
- nastanak modrica ili povećana sklonost stvaranju modrica
- ranice u ustima
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- zatvor
- mučnina ili povraćanje
- probavne tegobe
- proljev, liječnik će Vam možda trebati dati nadomjestak tekućine i soli ili drugi lijek
- kožni osip
- bolne ruke ili noge
- bol u leđima ili zglobovima
- bol ili grčevi u mišićima
- vrućica
- nizak broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvne pločice), vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica – vidi se iz krvnih pretraga
- povećanje broja ili udjela bijelih krvnih stanica, što se vidi u krvnim pretragama
- otečene šake, gležnjevi ili stopala
- visok krvni tlak

- povišena razina „kreatinina” u krvi.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- teške infekcije u cijelom tijelu (sepsa)
- infekcije mokraćnog sustava
- krvarenje iz nosa, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- zatajenje srca
- propušteni otkucaji srca, slab ili neravnomjeran puls, ošamućenost, nedostatak zraka, nelagoda u prsnom košu (simptomi problema sa srčanim ritmom)
- nizak broj bijelih krvnih stanica s vrućicom (febrilna neutropenija)
- nemelanomski rak kože, najčešće rak skvamoznih stanica i bazalnih stanica kože
- zamagljen vid
- crvenilo kože
- koprivnjača
- upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja
- visoka razina „mokraćne kiseline” u krvi (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga), što može uzrokovati giht
- pucanje noktiju
- iznenadno oštećenje bubrega
- slabost, utrnulost, trnci ili bol u šakama ili stopalima ili drugim dijelovima tijela (periferna neuropatija).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zatajenje jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
- teške gljivične infekcije
- ponovna aktivacija hepatitisa B (ako ste već imali hepatitis B, on se može vratiti)
- krvarenje na površini mozga
- smetenost, glavobolja praćena nerazgovijetnim govorom ili osjećaj kao da ćete se onesvijestiti – to mogu biti znakovi ozbiljnog unutarnjeg krvarenja u mozgu
- neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka koje su se pojavile tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja (sindrom lize tumora)
- alergijska reakcija, ponekad teška, koja može uključivati otečeno lice, usnu, usta, jezik ili grlo, otežano gutanje ili disanje, osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- upala potkožnog masnog tkiva
- privremena epizoda smanjene moždane ili živčane funkcije uzrokovana gubitkom protoka krvi, moždani udar
- krvarenje u oku (u nekim slučajevima povezano s gubitkom vida)
- upala u oku koja može utjecati na vid (uveitis)
- srčani zastoj (srce prestane kucati)
- neuobičajeno brzi otkucaji srca
- bolan vrijed na koži (gangrenozna pioderma) ili crvene, izdignute bolne mrlje na koži, vrućica i povišene vrijednosti bijelih krvnih stanica (to mogu biti znakovi akutne febrilne neutrofilne dermatoze, tj. Sweetovog sindroma)
- mala crvena kvrga na koži koja može lako prokrvariti (piogeni granulom)
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa (kožni vaskulitis).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- izrazito povećan broj bijelih krvnih stanica, što može uzrokovati sljepljivanje stanica
- težak osip s mjehurima i ljuštenjem kože, naročito oko usta, nosa, očiju i spolnih organa (Stevens-Johnsonov sindrom).

Bolesnici koji primaju lijek IMBRUVICA za liječenje prethodno neliječenog MCL-a

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvne pločice), vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica – vidi se iz krvnih pretraga
- nizak broj bijelih krvnih stanica s vrućicom (febrilna neutropenija)
- mučnina ili povraćanje
- proljev, liječnik će Vam možda trebati dati nadomjestak tekućine i soli ili drugi lijek
- ranice u ustima
- zatvor
- vrućica
- vrućica, zimica, bol u tijelu, osjećaj umora, simptomi prehlade ili gripe, nedostatak zraka – ovo mogu biti znakovi infekcije (virusne, bakterijske ili gljivične). To može uključivati pluća ili kožu.
- povišena razina „kreatinina” u krvi
- bolne ruke ili noge
- slabost, utrnulost, trnci ili bol u šakama ili stopalima ili drugim dijelovima tijela (periferna neuropatija)
- glavobolja
- iznenadno oštećenje bubrega
- kožni osip
- krv u želucu, crijevima, stolici ili mokraći, jača menstrualna krvarenja ili nezaustavljivo krvarenje iz ozljede
- visok krvni tlak.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj bijelih krvnih stanica
- infekcije nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjeg dišnog sustava)
- propušteni otkucaji srca, slab ili neravnomjeran puls, ošamućenost, nedostatak zraka, nelagoda u prsnoj koži (simptomi problema sa srčanim ritmom)
- zatajenje srca
- probavne tegobe
- otečene šake, gležnjevi ili stopala
- upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja
- teške infekcije u cijelom tijelu (sepsa)
- infekcije mokraćnog sustava
- visoka razina „mokraćne kiseline” u krvi (vidljivo iz nalaza krvnih pretraga), što može uzrokovati giht
- neuobičajene razine kemijskih tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka koje su se pojavile tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja (sindrom lize tumora)
- bol ili grčevi u mišićima
- bol u leđima ili zglobovima
- nemelanomski rak kože, uključujući rak bazalnih stanica kože
- osjećaj omaglice
- crvenilo kože
- pucanje noktiju
- koprivnjača
- nastanak modrica ili povećana sklonost stvaranju modrica
- krvarenje iz nosa, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zamagljen vid
- teške gljivične infekcije
- krvarenje u oku

- privremena epizoda smanjene moždane ili živčane funkcije uzrokovana gubitkom protoka krvi, moždani udar
- alergijska reakcija, ponekad teška, koja može uključivati otečeno lice, usnu, usta, jezik ili grlo, otežano gutanje ili disanje, osip praćen svrbežom (koprivnjača)
- upala krvnih žila u koži koja može dovesti do pojave osipa (kožni vaskulitis)
- upala potkožnog masnog tkiva.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek IMBRUVICA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMBRUVICA sadrži

- Djelatna tvar je ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 140 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 280 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 420 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 560 mg ibrutiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: koloidni, bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „IMBRUVICA sadrži laktozu”), magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, povidon, natrijev laurilsulfat (E487)
 - Film ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), makrogol, talk, titanijev dioksid (E171)
 - IMBRUVICA 140 mg i IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete također sadrže crni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172);
 - IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete također sadrže crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172);
 - IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete također sadrže crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

Kako IMBRUVICA izgleda i sadržaj pakiranja

IMBRUVICA 140 mg filmom obložene tablete

Žutozelene do zelene okrugle (9 mm) tablete, s „ibr” ispisanim na jednoj strani i „140” na drugoj strani. Jedna kutija za 28 dana sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska omota, svaki s 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija za 30 dana sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska omota, svaki s 10 filmom obloženih tableta.

IMBRUVICA 280 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste duguljaste tablete (15 mm dužine i 7 mm širine), s „ibr” ispisanim na jednoj strani i „280” na drugoj strani. Jedna kutija za 28 dana sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska omota,

svaki s 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija za 30 dana sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska omota, svaki s 10 filmom obloženih tableta.

IMBRUVICA 420 mg filmom obložene tablete

Žutozelene do zelene duguljaste tablete (17,5 mm dužine i 7,4 mm širine), s „ibr” ispisanim na jednoj strani i „420” na drugoj strani. Jedna kutija za 28 dana sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska omota, svaki s 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija za 30 dana sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska omota, svaki s 10 filmom obloženih tableta.

IMBRUVICA 560 mg filmom obložene tablete

Žute do narančaste duguljaste tablete (19 mm dužine i 8,1 mm širine), s „ibr” ispisanim na jednoj strani i „560” na drugoj strani. Jedna kutija za 28 dana sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska omota, svaki s 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija za 30 dana sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska omota, svaki s 10 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.