ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di ibrutinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula bianca rigida, opaca, di 22 mm in lunghezza, con stampato "ibr 140 mg" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivato o refrattario.

IMBRUVICA in monoterapia o in associazione con rituximab oppure obinutuzumab o venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) precedentemente non trattata (vedere paragrafo 5.1).

IMBRUVICA in monoterapia o in associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata. IMBRUVICA in associazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con WM.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

MCL
La dose raccomandata per il trattamento del MCL è di 560 mg (quattro capsule) una volta al giorno.

CLL e WM
La dose raccomandata per il trattamento di CLL e WM, sia in monoterapia che in associazione, è di 420 mg (tre capsule) una volta al giorno (per i dettagli sui regimi di associazione vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con IMBRUVICA deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente. In associazione con venetoclax per il trattamento della CLL, IMBRUVICA deve essere somministrato come monoterapia per 3 cicli (1 ciclo è pari a 28 giorni),

seguiti da 12 cicli di IMBRUVICA più venetoclax. Per le informazioni complete sulla posologia di venetoclax vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di venetoclax.
Nel somministrare IMBRUVICA in associazione con la terapia anti-CD20, si raccomanda di somministrare IMBRUVICA prima della terapia anti-CD20 se somministrati lo stesso giorno.

Aggiustamento della dose

Inibitori moderati e potenti di CYP3A4 aumentano l'esposizione di ibrutinib (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La dose di ibrutinib deve essere ridotta a 280 mg una volta al giorno (due capsule) quando usato in associazione a inibitori moderati di CYP3A4.

La dose di ibrutinib deve essere ridotta a 140 mg una volta al giorno (una capsula) o sospesa fino a 7 giorni quando usato in associazione a forti inibitori di CYP3A4.

La terapia con IMBRUVICA deve essere sospesa in caso di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2, di aritmie cardiache di grado 3, di tossicità non ematologica di grado ≥ 3, di neutropenia di grado 3 o superiore con infezione o febbre, o di tossicità ematologiche di grado 4. Una volta che i sintomi della tossicità sono regrediti a grado 1 o al basale (risoluzione), riprendere la terapia con IMBRUVICA alla dose raccomandata indicata nelle tabelle sottostanti.

Le modifiche della dose raccomandata per gli eventi non cardiaci sono descritte di seguito:

Eventi[†]	**Comparsa della tossicità**	**MCL: modifiche della dose dopo risoluzione**	**CLL/WM: modifiche della dose dopo risoluzione**
Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4 Neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre Tossicità ematologiche di grado 4	Prima[*]	riprendere con 560 mg al giorno	riprendere con 420 mg al giorno
	Seconda	riprendere con 420 mg al giorno	riprendere con 280 mg al giorno
	Terza	riprendere con 280 mg al giorno	riprendere con 140 mg al giorno
	Quarta	interrompere IMBRUVICA	interrompere IMBRUVICA

[†] Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), o sui criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) per le tossicità ematologiche in CLL/SLL.

[*] Quando il trattamento viene ripreso, usare la stessa dose o la dose minore in base alla valutazione del rischio-beneficio. Se la tossicità è ricorrente, ridurre la dose giornaliera di 140 mg.

Le modifiche della dose raccomandata per gli eventi di insufficienza cardiaca o le aritmie cardiache sono descritte di seguito:

Eventi	**Comparsa della tossicità**	**MCL: modifiche della dose dopo risoluzione**	**CLL/WM: modifiche della dose dopo risoluzione**
Insufficienza cardiaca di grado 2	Prima	riprendere con 420 mg al giorno	riprendere con 280 mg al giorno
	Seconda	riprendere con 280 mg al giorno	riprendere con 140 mg al giorno
	Terza	interrompere Imbruvica	
Aritmie cardiache di grado 3	Prima	riprendere con 420 mg al giorno†	riprendere con 280 mg al giorno†
	Seconda	interrompere Imbruvica	
Insufficienza cardiaca di grado 3 o 4 Aritmie cardiache di grado 4	Prima	interrompere Imbruvica	

† Valutare il rischio- beneficio prima di riprendere il trattamento.

Dose saltata
Se una dose non viene assunta all'orario programmato, può essere assunta appena possibile il giorno stesso, ritornando al normale schema posologico il giorno seguente. Il paziente non deve assumere capsule supplementari per compensare la dose saltata.

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario uno specifico aggiustamento della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti con compromissione renale. Pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono stati trattati negli studi clinici con IMBRUVICA. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (*clearance* della creatinina superiore a 30 mL/min). Deve essere mantenuta l'idratazione e i livelli sierici di creatinina devono essere monitorati periodicamente. La somministrazione di IMBRUVICA a pazienti con compromissione renale severa (*clearance* della creatinina < 30 mL/min) deve avvenire solo se il beneficio potenziale supera il rischio ed è necessario monitorare attentamente i pazienti per rilevare segni di tossicità. Non ci sono dati in pazienti con compromissione renale severa o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Ibrutinib è metabolizzato nel fegato. In uno studio sulla compromissione epatica, i dati hanno mostrato un aumento dell'esposizione di ibrutinib (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh), la dose raccomandata è di 280 mg al giorno (due capsule). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child Pugh), la dose raccomandata è di140 mg al giorno (una capsula). Monitorare i pazienti per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA e seguire le raccomandazioni per la modifica della dose secondo necessità. La somministrazione di IMBRUVICA a pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child Pugh) non è raccomandata.

Severa cardiopatia
I pazienti con una malattia cardiovascolare severa sono stati esclusi dagli studi clinici con IMBRUVICA.

Popolazione pediatrica
L'uso di IMBRUVICA nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non è raccomandato, in quanto l'efficacia non è stata stabilita.
I dati al momento disponibili per i pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B mature sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione
IMBRUVICA deve essere somministrato per via orale una volta al giorno con un bicchiere di acqua, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Le capsule devono essere inghiottite intere con acqua e non devono essere aperte, spezzate o masticate. IMBRUVICA non deve essere assunto con succo di pompelmo o arance amare (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso delle preparazioni contenenti Erba di San Giovanni è controindicato nei pazienti in trattamento con IMBRUVICA.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventi di sanguinamento
Sono stati riportati eventi di sanguinamento in pazienti trattati con IMBRUVICA, con o senza trombocitopenia. Questi includono eventi di sanguinamento minori come contusione, epistassi, petecchie; ed eventi di sanguinamento maggiori, alcuni fatali, che comprendono sanguinamento gastrointestinale, emorragia intracranica ed ematuria.

Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati in associazione a IMBRUVICA.

L'uso di anticoagulanti o medicinali che inibiscono la funzione piastrinica (agenti antipiastrinici) in concomitanza con IMBRUVICA aumenta il rischio di sanguinamento maggiore. Un rischio più elevato di sanguinamento maggiore è stato osservato con gli agenti anticoagulanti rispetto agli agenti antipiastrinici. Considerare i rischi e i benefici della terapia anticoagulante o antiaggregante quando co-somministrata con IMBRUVICA. Monitorare per segni e sintomi di sanguinamento.

Gli integratori alimentari come olii di pesce e preparati a base di vitamina E devono essere evitati.

IMBRUVICA deve essere sospeso almeno 3-7 giorni pre e post-chirurgia, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento.

Il meccanismo alla base degli eventi emorragici non è stato pienamente compreso. I pazienti con diatesi emorragica congenita non sono stati studiati.

Leucostasi
Sono stati riportati casi di leucostasi in pazienti trattati con IMBRUVICA. Un elevato numero di linfociti circolanti (> 400 000/mcl) può conferire un aumento del rischio. Considerare una sospensione temporanea di IMBRUVICA. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Somministrare misure di supporto come idratazione e/o citoriduzione ove indicato.

Rottura splenica
Sono stati segnalati casi di rottura splenica in seguito a interruzione del trattamento con IMBRUVICA. È necessario monitorare attentamente lo stato della malattia e le dimensioni della milza (ad es. esame obiettivo, ecografia) quando il trattamento con IMBRUVICA viene interrotto temporaneamente o definitivamente. I pazienti che accusano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla omolaterale devono essere valutati ed una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione.

Infezioni
Sono state osservate infezioni (che includono sepsi, sepsi neutropenica, infezioni batteriche, virali o fungine) in pazienti trattati con IMBRUVICA. Alcune di queste infezioni sono state associate ad ospedalizzazione e decesso. Molti pazienti con infezioni fatali avevano anche neutropenia. I pazienti devono essere monitorati in caso si presenti febbre, test di funzionalità epatica anomala, neutropenia e infezioni, e ove indicato deve essere istituita un'appropriata terapia antinfettiva. Considerare una profilassi in base allo standard di cura nei pazienti a maggior rischio di infezioni opportunistiche.

Casi di infezioni fungine invasive, compresi casi di aspergillosi, criptococcosi e infezioni da Pneumocystis jiroveci sono stati riportati in seguito all'uso di ibrutinib. I casi riportati di infezioni fungine invasive sono stati associati a esiti fatali.

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), inclusi casi mortali, in seguito all'uso di ibrutinib nel contesto di una terapia immunosoppressiva precedente o concomitante. I medici devono prendere in considerazione la PML, come diagnosi differenziale, nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali, o con un peggioramento degli stessi. Se si sospetta la PML devono essere effettuate le appropriate valutazioni diagnostiche e deve essere sospeso il trattamento fino a quando la diagnosi di PML non sia esclusa. In caso di dubbi, si deve fare riferimento ad un neurologo ed è necessario prendere in considerazione le misure diagnostiche appropriate per la PML, che includono la risonanza magnetica (MRI), preferibilmente con contrasto, il test del fluido cerebrospinale (*cerebrospinal fluid*, CSF) per la presenza di DNA del virus JC e valutazioni neurologiche ripetute.

Eventi epatici
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si sono manifestati casi di epatotossicità, riattivazione dell'epatite B e casi di epatite E, che potrebbe essere cronica. Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si è manifestata insufficienza epatica, inclusi eventi fatali. È necessario valutare la funzionalità epatica e lo stato di epatite virale prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA. I pazienti devono essere periodicamente monitorati per la presenza di cambiamenti nei parametri della funzionalità epatica durante il trattamento. In base alle indicazioni cliniche, devono essere eseguiti test sierologici e di carica virale per l'epatite infettiva, secondo le linee guida cliniche locali. Per i pazienti con diagnosi di eventi epatici, considerare il consulto con un esperto epatologo per la gestione.

Citopenie
Sono state riportate citopenie di grado 3 o 4 comparse con il trattamento (neutropenia, trombocitopenia e anemia) in pazienti trattati con IMBRUVICA. Controllare l'emocromo completo mensilmente.

Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)
Sono stati riportati casi di ILD nei pazienti trattati con IMBRUVICA. Bisogna monitorare i pazienti nel caso di sintomi polmonari indicativi di ILD. Se si manifestano i sintomi, interrompere IMBRUVICA e gestire in maniera appropriata la ILD. Se i sintomi persistono, considerare i rischi e i benefici del trattamento con IMBRUVICA e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose.

Aritmie cardiache e insufficienza cardiaca
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si sono verificate aritmie cardiache ed insufficienza cardiaca gravi e fatali. I pazienti di età avanzata, con ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status ≥ 2 o con comorbidità cardiache, possono presentare un rischio maggiore di eventi, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi. Sono stati riportati fibrillazione atriale, flutter atriale, tachiaritmia ventricolare e insufficienza cardiaca, soprattutto in pazienti con infezioni acute o fattori di rischio cardiaci tra cui ipertensione, diabete mellito e anamnesi di aritmia cardiaca.

Prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA, deve essere effettuata un'appropriata valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento clinico della funzione cardiaca e gestirli

clinicamente. Considerare ulteriori valutazioni (es. ECG, ecocardiogramma) come indicato per i pazienti con problemi cardiovascolari.

Per i pazienti che presentano importanti fattori di rischio per eventi cardiaci, valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di avviare il trattamento con IMBRUVICA; si può valutare un trattamento alternativo.

Nei pazienti che sviluppano segni e/o sintomi di tachiaritmia ventricolare, IMBRUVICA deve essere temporaneamente interrotto e deve essere effettuata un'accurata valutazione clinica del rischio / beneficio prima di riprendere la terapia.

Nei pazienti con pre-esistente fibrillazione atriale che richiedono una terapia anticoagulante, devono essere considerate delle opzioni di trattamento alternative ad IMBRUVICA. Nei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante il trattamento con IMBRUVICA deve essere effettuata una attenta valutazione del rischio di patologia tromboembolica. Nei pazienti ad alto rischio e dove non sono disponibili alternative ad IMBRUVICA, deve essere considerato un trattamento strettamente controllato con gli anticoagulanti.

I pazienti devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi di insufficienza cardiaca durante il trattamento con IMBRUVICA. In alcuni di questi casi, l'insufficienza cardiaca si è risolta o è migliorata dopo la sospensione o una riduzione della dose di IMBRUVICA.

Accidenti cerebrovascolari
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA sono stati segnalati casi di accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico, inclusi decessi, con e senza concomitante fibrillazione atriale e/o ipertensione. Tra i casi per i quali è stato riportato il periodo di latenza, dall'inizio del trattamento con IMBRUVICA all'insorgenza di patologie vascolari di tipo ischemico a carico del sistema nervoso centrale sono trascorsi nella maggior parte dei casi diversi mesi (più di 1 mese nel 78% dei casi e più di 6 mesi nel 44% dei casi), il che evidenzia la necessità di un monitoraggio regolare dei pazienti (vedere paragrafo 4.4 Aritmia cardiaca e ipertensione e paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale
Sono stati riportati casi di sindrome da lisi tumorale (*tumour lysis syndrome*, TLS) durante la terapia con IMBRUVICA. I pazienti a rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale sono quelli che hanno evidenziato una elevata massa tumorale prima dell'inizio del trattamento. È necessario monitorare attentamente questi pazienti e prendere le dovute precauzioni.

Tumore della pelle non melanoma
I tumori della pelle non-melanoma sono stati riportati più di frequente nei pazienti in trattamento con IMBRUVICA rispetto ai pazienti trattati con i medicinali di confronto in analisi aggregate di studi comparativi e randomizzati di fase 3. Monitorare i pazienti per la comparsa di tumore della pelle non-melanoma.

Ipertensione
Pazienti trattati con IMBRUVICA hanno manifestato ipertensione (vedere paragrafo 4.8). Monitorare regolarmente la pressione arteriosa nei pazienti trattati con IMBRUVICA e iniziare o regolare la terapia antipertensiva per tutta la durata del trattamento con IMBRUVICA, se ritenuto appropriato.

Linfoistiocitosi emofagocitica (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)
Fra i pazienti trattati con IMBRUVICA sono stati riportati casi di HLH (inclusi casi fatali). L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria patologica potenzialmente fatale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica estrema. L'HLH è caratterizzata da febbre, epatosplenomegalia, ipertrigliceridemia, elevati valori di ferritina sierica e citopenie. I pazienti devono essere informati sui sintomi di HLH. I pazienti che presentano manifestazioni precoci di attivazione immunitaria patologica devono essere valutati immediatamente ed una diagnosi di HLH deve essere presa in considerazione.

Interazioni con altri medicinali
La co-somministrazione di inibitori potenti o moderati di CYP3A4 con IMBRUVICA può portare ad un aumento dell'esposizione ad ibrutinib e di conseguenza ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori di CYP3A4 può portare ad una ridotta esposizione ad IMBRUVICA e di conseguenza ad un rischio di perdita di efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di IMBRUVICA di inibitori potenti di CYP3A4 e induttori potenti o moderati di CYP3A4 deve essere evitato quando possibile e la co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo quando i benefici potenziali sono chiaramente maggiori dei rischi potenziali. Se deve essere utilizzato un inibitore di CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se deve essere utilizzato un induttore di CYP3A4, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni di perdita di efficacia di IMBRUVICA.

Donne potenzialmente fertili
Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con IMBRUVICA (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetti noti
Ciascuna capsula contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ibrutinib viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 enzima 3A4 (CYP3A4).

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib
L'uso di IMBRUVICA in concomitanza a medicinali che inibiscono il CYP3A4 in modo forte o moderato può aumentare l'esposizione di ibrutinib e gli inibitori potenti di CYP3A4 devono essere evitati.

Inibitori forti di CYP3A4
La co-somministrazione di ketoconazolo, un inibitore molto potente di CYP3A4, in 18 soggetti sani a digiuno ha aumentato l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib di 29 e 24 volte, rispettivamente. Simulazioni condotte a digiuno suggeriscono che la claritromicina, un inibitore potente di CYP3A4, può aumentare l'AUC di ibrutinib di 14 volte. Nei pazienti con tumori delle cellule-B che assumono IMBRUVICA con il cibo, la co-somministrazione di voriconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 ha aumentato la C_{max} di 6,7 volte e l'AUC di 5,7 volte. Gli inibitori potenti di CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazolo, nefazodone, cobicistat, voriconazolo e posaconazolo) devono essere evitati. Se il beneficio supera il rischio e un potente inibitore di CYP3A4 deve essere somministrato, la dose di IMBRUVICA deve essere ridotta a 140 mg (una capsula) per la durata di utilizzo dell'inibitore o IMBRUVICA sospeso temporaneamente (per 7 giorni o meno). Monitorare attentamente i pazienti per la tossicità e, se necessario, seguire le linee guida di modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori moderati di CYP3A4
Nei pazienti con tumori delle cellule-B che assumono IMBRUVICA con il cibo, la co-somministrazione di eritromicina, un inibitore di CYP3A4, ha aumentato la C_{max} di 3,4 volte e l'AUC di 3,0 volte. Se è indicato un inibitore moderato di CYP3A4 (ad es. fluconazolo, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone e dronedarone), ridurre la dose di IMBRUVICA a 280 mg (due capsule) per la durata di utilizzo dell'inibitore. Monitorare attentamente il paziente per rilevare la tossicità e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose come necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori deboli di CYP3A4
Simulazioni condotte a digiuno suggeriscono che gli inibitori deboli di CYP3A4, azitromicina e fluvoxamina, possono aumentare l'AUC di ibrutinib non più di 2 volte. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in associazione a inibitori deboli. Monitorare attentamente il paziente per rilevare la tossicità e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose come necessario.

L'assunzione di succo di pompelmo, contenente inibitori di CYP3A4, in otto soggetti sani ha aumentato l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib di circa 4- e 2-volte, rispettivamente. Devono essere evitati pompelmi e arance amare durante il trattamento con IMBRUVICA, poiché contengono inibitori moderati di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib
La somministrazione di IMBRUVICA con induttori di CYP3A4 può diminuire le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.

La co-somministrazione di rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, in 18 soggetti sani a digiuno, ha diminuito l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib del 92 e 90%, rispettivamente. Evitare l'uso concomitante di induttori potenti o moderati di CYP3A4 (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni sono controindicate durante il trattamento con IMBRUVICA poiché l'efficacia può essere ridotta. Considerare medicinali alternativi con una minore induzione di CYP3A4. Se il beneficio supera il rischio e un induttore potente o moderato di CYP3A4 deve essere usato, monitorare attentamente il paziente per la perdita di efficacia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Deboli induttori possono essere usati in concomitanza con IMBRUVICA, tuttavia i pazienti devono essere monitorati per perdita potenziale di efficacia.

La solubilità di ibrutinib è dipendente dal pH, con minore solubilità al pH più elevato. Una C_{max} inferiore è stata osservata in soggetti sani a digiuno ai quali era stata somministrata una singola dose di 560 mg di ibrutinib dopo aver somministrato 40 mg di omeprazolo una volta al giorno per 5 giorni (vedere paragrafo 5.2). Non vi è alcuna evidenza che la C_{max} inferiore abbia significato clinico e i medicinali che aumentano il pH dello stomaco (ad es. inibitori della pompa protonica) sono stati utilizzati senza restrizioni negli studi clinici pivotal.

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da ibrutinib
Ibrutinib è un inibitore della P-gp e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Siccome non sono disponibili dati clinici su questa interazione, non si può escludere che ibrutinib possa inibire la P-gp intestinale e BCRP dopo una dose terapeutica. Per minimizzare una potenziale interazione nel tratto GI, i substrati di P-gp e di BCRP che sono somministrati per via orale e che hanno un indice terapeutico ristretto, come la digossina o il metotrexato, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo IMBRUVICA. Ibrutinib può inibire BCRP anche nel fegato e aumentare l'esposizione di prodotti medicinali che subiscono l'efflusso epatico mediato da BCRP come ad esempio la rosuvastatina.

Negli studi di ibrutinib (420 mg) in associazione con venetoclax (400 mg) in pazienti con CLL è stato osservato un aumento dell'esposizione a venetoclax (circa 1,8 volte in base all'AUC) rispetto ai dati di venetoclax in monoterapia.

In uno studio di interazione tra medicinali, nei pazienti con tumori delle cellule-B, una singola dose di 560 mg di ibrutinib non ha mostrato un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del midazolam substrato del CYP3A4. Nello stesso studio, 2 settimane di trattamento con ibrutinib a 560 mg al giorno non ha mostrato un effetto clinicamente rilevante sulle farmacocinetiche dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), del midazolam substrato del CYP3A4 e del bupropione substrato del CYP2B6.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione femminile
Sulla base dei dati ottenuti negli animali, IMBRUVICA può causare danno al feto quando somministrato a donne in gravidanza. Le donne devono evitare gravidanze mentre assumono IMBRUVICA e per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con IMBRUVICA e per tre mesi dopo la sospensione del trattamento.

Gravidanza
IMBRUVICA non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Non ci sono dati sull'uso di IMBRUVICA in donne in gravidanza. Gli studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Non è noto se ibrutinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con IMBRUVICA.

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulle capacità riproduttive nei ratti maschi o femmine fino alla dose massima testata, 100 mg/kg/giorno (*Human Equivalent Dose* [HED], dose equivalente nell'uomo 16 mg/kg/giorno) (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati degli effetti di ibrutinib sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IMBRUVICA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Stanchezza, capogiro e astenia sono stati segnalati in alcuni pazienti che assumevano IMBRUVICA e questi devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comunemente verificatesi (≥ 20%,) erano diarrea, neutropenia, dolore muscoloscheletrico, emorragia (ad es. lividura), eruzione cutanea, nausea, trombocitopenia, artralgia e infezione delle vie respiratorie superiori. Le reazioni avverse più comuni di grado 3/4 (≥ 5%,) erano neutropenia, linfocitosi, trombocitopenia, ipertensione ed infezione polmonare.

Tabella delle reazioni avverse
Il profilo di sicurezza si basa sui dati aggregati provenienti da 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA in quattro studi clinici di fase 2 e otto studi randomizzati di fase 3 e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Negli studi clinici, i pazienti trattati per MCL hanno ricevuto IMBRUVICA alla dose di 560 mg una volta al giorno, mentre i pazienti trattati per CLL o WM hanno ricevuto IMBRUVICA alla dose di 420 mg una volta al giorno. Tutti i pazienti negli studi clinici hanno ricevuto IMBRUVICA fino a progressione della malattia o fino a quando il trattamento non era più tollerato, ad eccezione degli studi di IMBRUVICA in associazione con venetoclax, nei quali i pazienti hanno ricevuto un trattamento di durata fissa (Studi CLL3011 e PCYC-1142-CA). La durata mediana del trattamento con IMBRUVICA nell'insieme dei dati aggregati raccolti è stata di 14,7 mesi. La durata mediana del trattamento per CLL/SLL è stata di 14,7 mesi (fino a 52 mesi), di 11,7 mesi (fino a 28 mesi) per MCL, di 21,6 mesi (fino a 37 mesi) per WM.

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con ibrutinib con patologie linfoproliferative delle cellule B e quelle emerse nella esperienza post-marketing sono elencate di seguito suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e per gruppo di frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti con tumori delle cellule-B[†]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (Tutti i gradi)	Reazioni avverse	Tutti i gradi (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezione polmonare [*#]	12	7
		Infezione delle vie respiratorie superiori	21	1
		Infezione della pelle[*]	15	2
	Comune	Sepsi[*#]	3	3
		Infezione del tratto urinario	9	1
		Sinusite[*]	9	1
	Non comune	Infezioni criptococciche[*]	< 1	0
		Infezioni pneumocistiche[*#]	< 1	< 1
		Infezioni da Aspergillus[*]	< 1	< 1
		Riattivazione Epatite B[@ #]	< 1	< 1
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Cancro della cute non-melanoma[*]	5	1
		Carcinoma basocellulare	3	< 1
		Carcinoma a cellule squamose	1	< 1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia[*]	39	31
		Trombocitopenia[*]	29	8
		Linfocitosi*	15	11
	Comune	Neutropenia febbrile	4	4
		Leucocitosi	4	4
	Raro	Sindrome da leucostasi	< 1	< 1
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Malattia polmonare interstiziale[*,#]	2	< 1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperuricemia	9	1
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale	1	1
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro	12	< 1
		Cefalea	19	1
	Comune	Neuropatia periferica[*]	7	< 1
	Non comune	Accidente cerebrovascolare[#]	< 1	< 1
		Attacco ischemico transitorio	< 1	< 1
		Ictus ischemico[#]	< 1	< 1
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata	6	0
	Non comune	Emorragia oculare[‡]	< 1	0
Patologie cardiache	Comune	Insufficienza cardiaca[*, #]	2	1
		Fibrillazione atriale	8	4
	Non comune	Tachiaritmia ventricolare[*, #]	1	< 1
		Arresto cardiaco[#]	< 1	< 1
Patologie vascolari	Molto comune	Emorragia[*#]	35	1
		Lividura[*]	27	< 1
		Ipertensione[*]	18	8
	Comune	Epistassi	9	< 1
		Petecchie	7	0
	Non comune	Ematoma subdurale[#]	1	< 1
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	47	4
		Vomito	15	1
		Stomatite[*]	17	1
		Nausea	31	1
		Stipsi	16	< 1
		Dispepsia	11	< 1

Patologie epatobiliari	Non comune	Insufficienza epatica[*,#]	< 1	< 1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea[*]	34	3
	Comune	Orticaria	1	< 1
		Eritema	3	< 1
		Onicoclasia	4	0
	Non comune	Angioedema	< 1	< 1
		Panniculite[*]	< 1	< 1
		Dermatosi neutrofile[*]	< 1	< 1
		Granuloma piogenico	< 1	0
		Vasculite cutanea	< 1	0
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson	< 1	< 1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	24	2
		Spasmi muscolari	15	< 1
		Dolore muscoloscheletrico[*]	36	3
Patologie renali e urinarie	Comune	Lesione renale acuta[#]	< 2	< 1
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	19	1
		Edema periferico	16	1
Esami diagnostici	Molto comune	Creatinina ematica aumentata	10	< 1

† Le frequenze sono arrotondate al numero intero più vicino.

* Include più di un termine di reazione avversa.

‡ In alcuni casi associata a perdita della vista.

Include eventi con esito fatale.

@ Termine di livello più basso (LLT - *Lower level term*) usato per la selezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Interruzioni e riduzioni della dose dovuti a reazioni avverse

Dei 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA per patologie linfoproliferative delle cellule B il 6% ha sospeso il trattamento principalmente per gli eventi avversi. Questi comprendevano infezione polmonare, fibrillazione atriale, neutropenia, eruzione cutanea, trombocitopenia ed emorragia. Eventi avversi che hanno portato ad una riduzione della dose si sono verificati in circa l'8% dei pazienti.

Anziani

Dei 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA, il 50% aveva età uguale o superiore ai 65 anni. L'infezione polmonare di grado 3 o maggiore (11% dei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto al 4% dei pazienti di età < 65 anni) e la trombocitopenia (11% dei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto al 5% dei pazienti di età < 65 anni) si sono verificate con maggior frequenza nei pazienti anziani trattati con IMBRUVICA.

Sicurezza a lungo termine

Sono stati analizzati i dati di sicurezza del trattamento a lungo termine con IMBRUVICA, raccolti nell'arco di 5 anni su 1 284 pazienti (CLL / SLL naïve al trattamento n = 162, CLL / SLL recidivata / refrattaria n = 646, MCL recidivato / refrattario n = 370 e WM n = 106). La durata mediana del trattamento per CLL / SLL è stata di 51 mesi (intervallo da 0,2 a 98 mesi) con il 70% e il 52% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento per più di 2 anni e 4 anni, rispettivamente. La durata mediana del trattamento per MCL è stata di 11 mesi (intervallo da 0 a 87 mesi) con il 31% e il 17% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento rispettivamente per più di 2 anni e 4 anni. La durata mediana del trattamento per WM è stata di 47 mesi (intervallo da 0,3 a 61 mesi) con, rispettivamente, il 78% e il 46% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento per più di 2 e 4 anni. Il profilo complessivo di sicurezza noto per i pazienti esposti a IMBRUVICA è rimasto coerente, a parte una crescente prevalenza di ipertensione, senza l'identificazione di nuovi problemi di sicurezza. La prevalenza

relativa a ipertensione di grado 3 o superiore è stata del 4% (anno 0-1), 7% (anno 1-2), 9% (anno 2-3), 9% (anno 3-4) e 9% (anno 4 -5); l'incidenza complessiva nell'arco dei 5 anni è stata dell'11%.

Popolazione pediatrica
La valutazione della sicurezza si basa su dati provenienti da uno studio di fase 3 di IMBRUVICA in associazione con una terapia standard costituita da un regime a base di rituximab, ifosfamide, carboplatino, etoposide e desametasone (RICE) o da un regime a base di rituximab, vincristina, ifosfamide, carboplatino, idarubicina e desametasone (RVICI), oppure con la sola terapia standard in pazienti pediatrici e giovani adulti (età compresa tra 3 e 19 anni) con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario (vedere paragrafo 5.1). In questo studio non sono state osservate nuove reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Ci sono dati limitati sugli effetti di un sovradosaggio di IMBRUVICA. La dose massima tollerata non è stata raggiunta nello studio di fase 1 in cui i pazienti hanno ricevuto fino a 12,5 mg/kg/die (1 400 mg/giorno). In uno studio separato, un soggetto sano che aveva ricevuto la dose di 1 680 mg ha manifestato un aumento di enzimi epatici di grado 4 reversibile [aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)]. Non c'è un antidoto specifico per IMBRUVICA. I pazienti che avessero ingerito più della dose raccomandata devono essere attentamente monitorati e ricevere un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EL01.

Meccanismo d'azione
Ibrutinib è una "piccola molecola", potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK). Ibrutinib forma un legame covalente con un residuo cisteinico (Cys-481) nel sito attivo della BTK, causando una prolungata inibizione della sua attività enzimatica. La BTK, membro della famiglia delle chinasi Tec, è un'importante molecola delle vie del segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (*B cell antigen receptor*, BCR) e del recettore per le citochine. La via del BCR è implicata nella patogenesi di numerose neoplasie delle cellule B, che comprendono MCL, linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL), linfoma follicolare e CLL. Il ruolo centrale della BTK nella trasmissione del segnale dai recettori di superficie delle cellule B provoca l'attivazione delle vie necessarie per il *trafficking*, la chemiotassi e l'adesione delle cellule B. Gli studi preclinici hanno dimostrato che ibrutinib inibisce in modo efficace la proliferazione maligna dei linfociti B e la loro sopravvivenza *in vivo,* come pure la migrazione cellulare e l'adesione al substrato *in vitro*.

In modelli tumorali preclinici, l'associazione di ibrutinib e venetoclax ha determinato un aumento dell'apoptosi cellulare e dell'attività antitumorale rispetto ai singoli agenti. L'inibizione di BTK da parte di ibrutinib aumenta la dipendenza delle cellule di CLL da BCL-2, una via di sopravvivenza cellulare, mentre venetoclax inibisce la BCL-2 provocando apoptosi.

Linfocitosi
Con l'inizio del trattamento, un aumento reversibile della conta linfocitaria (≥ 50% dal basale e un valore assoluto > 5 000/mcl), spesso associato a riduzione della linfoadenopatia, è stato osservato in circa tre quarti dei pazienti con CLL trattati con IMBRUVICA. Questo effetto è stato osservato anche in circa un terzo dei pazienti con MCL recidivato o refrattario trattati con IMBRUVICA. Questa linfocitosi osservata è un effetto farmacodinamico e non deve essere considerata una progressione della malattia in assenza di altri dati clinici. In entrambi i tipi di malattia la linfocitosi compare solitamente durante il primo mese di terapia con IMBRUVICA e solitamente si risolve in una mediana di 8,0 settimane nei pazienti con MCL e di 14 settimane nei pazienti con CLL. In alcuni pazienti è stato osservato un grande aumento del numero di linfociti circolanti (ad es. > 400 000/mcl).

Non è stata osservata linfocitosi nei pazienti con WM trattati con IMBRUVICA.

Aggregazione piastrinica *in vitro*
In uno studio *in vitro*, ibrutinib ha dimostrato l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da collagene. Ibrutinib non ha mostrato un'inibizione significativa dell'aggregazione piastrinica utilizzando altri agonisti dell'aggregazione piastrinica.

Effetti sull'intervallo QT/QTc ed elettrofisiologia cardiaca
L'effetto di ibrutinib sull'intervallo QTc è stato valutato in 20 soggetti maschi e femmine in uno studio randomizzato, in doppio cieco condotto con placebo e controllo positivo. Ad una dose sovraterapeutica di 1 680 mg, ibrutinib non ha prolungato l'intervallo QTc in modo clinicamente rilevante. Il più ampio limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% a due code per le differenze medie aggiustate per i valori al basale tra ibrutinib e placebo era al di sotto di 10 ms. Nello stesso studio, è stato osservato una riduzione dell'intervallo QTc concentrazione dipendente (-5.3 ms [IC 90%: -9,4, -1,1] ad una C_{max} di 719 ng/mL raggiunta dopo dose sovraterapeutica di 1 680 mg).

Efficacia e sicurezza clinica

MCL
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con MCL recidivato o refrattario sono state valutate in un singolo studio in aperto, multicentrico di fase 2 (PCYC-1104-CA), di 111 pazienti. L'età mediana era 68 anni (intervallo: 40-84 anni); 77% uomini e 92% caucasici. I pazienti con *performance status* ECOG di 3 o superiore sono stati esclusi dallo studio. Il tempo mediano dalla diagnosi era 42 mesi, e 3 era il numero mediano di trattamenti precedenti (intervallo: 1-5 trattamenti), che comprendevano: 35% chemioterapia ad alte dosi, 43% bortezomib, 24% lenalidomide, e 11% trapianto di cellule staminali autologo o allogenico. Al basale il 39% dei pazienti aveva malattia *bulky* (≥ 5 cm), il 49% un punteggio di alto rischio al Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI), e il 72% malattia avanzata (coinvolgimento extranodale e/o midollare) allo screening.

IMBRUVICA è stato somministrato alla dose di 560 mg una volta al giorno per via orale fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La risposta del tumore è stata valutata secondo i criteri revisionati dell'International Working Group (IWG) per il linfoma non Hodgkin (*non Hodgkin's lymphoma*, NHL). L'endpoint primario in questo studio era il tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore. Le risposte a IMBRUVICA sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. ORR e DOR in pazienti con MCL recidivato o refrattario (Studio PCYC-1104-CA)

	Totale N = 111
ORR (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
DOR mediana (CR+PR) (mesi)	17,5 (15,8; NR)
Tempo mediano alla risposta iniziale, mesi (intervallo)	1,9 (1,4-13,7)

Tempo mediano alla CR, mesi (intervallo)	5,5 (1,7-11,5)

IC=intervallo di confidenza; CR=risposta completa; DOR=durata della risposta; ORR=tasso di risposta globale; PR=risposta parziale; NR=non raggiunta

I dati di efficacia sono stati ulteriormente valutati da un Comitato di Revisione Indipendente (*Independent Review Committee*, IRC), dimostrando una ORR del 69%, con il 21% di CR e il 48% di PR. Il IRC ha stimato una DOR mediana di 19,6 mesi.

La risposta globale a IMBRUVICA è stata indipendente dal precedente trattamento, compresi bortezomib e lenalidomide, o da fattori di rischi/prognostici sottostanti, malattia *bulky*, sesso ed età.

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA sono state dimostrate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto di fase 3 che includeva 280 pazienti con MCL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia (Studio MCL3001). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al fine di ricevere IMBRUVICA per via orale alla dose di 560 mg una volta al giorno per 21 giorni o temsirolimus per via endovenosa alla dose di 175 mg nei giorni 1, 8, 15 del primo ciclo di trattamento, seguito da una dose di 75 mg nei giorni 1, 8, 15 di ogni ciclo successivo di 21-giorni. Il trattamento in entrambi i bracci è proseguito fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità non accettabile. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 34; 88 anni), il 74% dei pazienti era di sesso maschile e l'87% era Caucasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 43 mesi e il numero mediano dei precedenti trattamenti era 2 (intervallo: da 1 a 9 trattamenti), che includeva il 51% con precedente chemioterapia ad alte dosi, il 18% con precedente trattamento con bortezomib, il 5% con precedente trattamento con lenalidomide e il 24% con precedente trapianto di cellule staminali. Al basale, il 53% dei pazienti aveva malattia bulky (≥ 5 cm), il 21% aveva un punteggio di alto rischio secondo MIPI semplificato, il 60% aveva malattia extranodale e il 54% allo screening presentava un'infiltrazione midollare.

La sopravvivenza libera da progressione (*Progression free survival*, PFS) è stata valutata da un IRC in accordo ai criteri revisionati dell'International Working Group (IWG) per il linfoma non Hodgkin (NHL). I dati di efficacia dello studio MCL3001 sono mostrati in Tabella 3 e la curva di Kaplan-Meier per la PFS nella Figura 1.

Tabella 3. Risultati di efficacia nei pazienti con MCL recidivato o refrattario (Studio MCL3001)

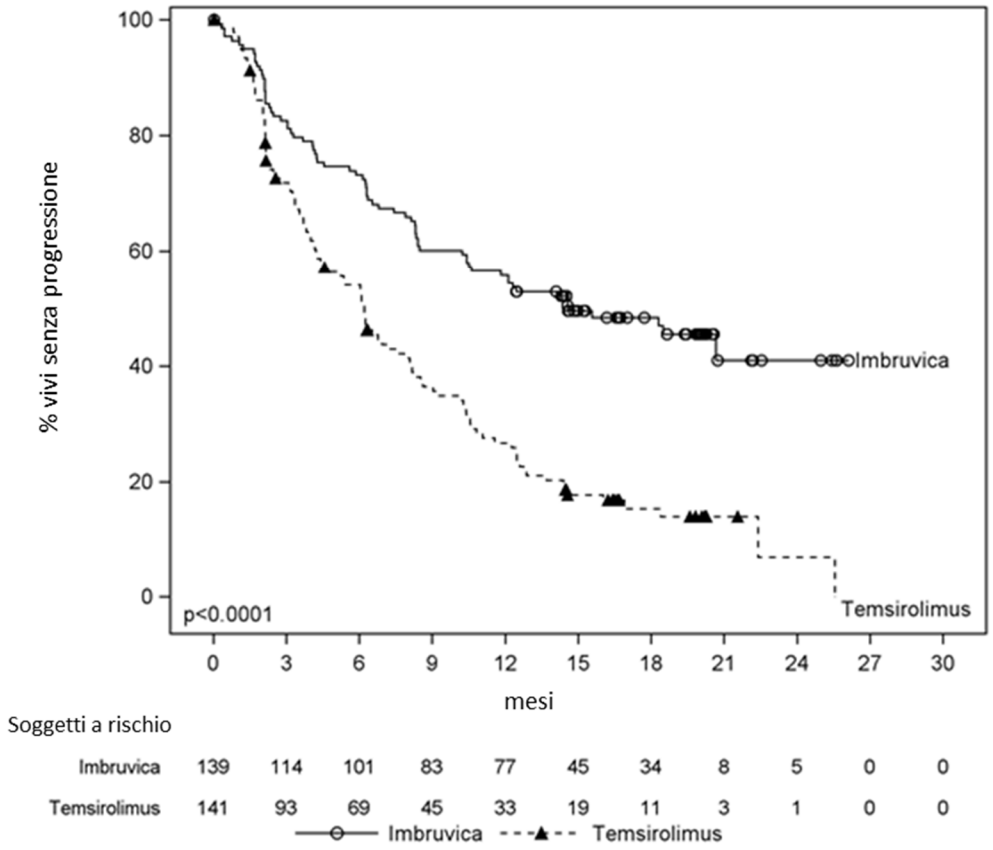
Endpoint	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS[a]		
PFS mediana (IC 95%), (mesi)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC 95%: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-value	p < 0,0001	

NE=non stimabile; HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; ORR=tasso di risposta globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione

[a] Valutato da IRC;

Una limitata percentuale di pazienti trattati con ibrutinib ha avuto un peggioramento clinicamente significativo dei sintomi del linfoma rispetto a temsirolimus (27% versus 52%) e il tempo di peggioramento dei sintomi si è verificato più lentamente con ibrutinib rispetto a temsirolimus (HR 0,27; p < 0,0001).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello Studio MCL3001



CLL
Pazienti precedentemente non trattati per la CLL
Monoterapia
Uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico e in aperto (PCYC-1115-CA) di IMBRUVICA versus clorambucile è stato condotto nei pazienti naïve al trattamento per CLL con una età uguale o superiore ai 65 anni. Era richiesto che i pazienti tra i 65 e 70 anni di età avessero almeno una comorbidità che precludesse l'uso in prima linea della chemio-immunoterapia con fludarabina, ciclofosfamide e rituximab. I pazienti (n = 269) sono stati randomizzati 1:1 per ricevere o IMBRUVICA 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o una tossicità non accettabile, o clorambucile alla dose iniziale di 0,5 mg/kg ai giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28-giorni fino ad un massimo di 12 cicli, con la possibilità di aumentare la dose intrapaziente fino a 0,8 mg/kg sulla base della tollerabilità. Dopo la conferma della progressione della malattia, i pazienti nel braccio clorambucile sono stati fatti passare ad ibrutinib.

L'età mediana era di 73 anni (intervallo, 65-90 anni), il 63% erano maschi e il 91% Caucasici. Il novantuno per cento dei pazienti aveva al basale un ECOG performance status di 0 o 1 e il 9% aveva un ECOG performance status di 2. Lo studio ha arruolato 269 pazienti con CLL. Al basale, 45% era ad uno stadio clinico avanzato (stadio Rai III o IV), 35% dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, 39% con anemia al basale, 23% con trombocitopenia al basale, 65% aveva β2 microglobulina elevata > 3 500 mcg/L, 47% aveva una CrCL < 60 mL/min, il 20% dei pazienti presentava delezione 11q, il 6% dei pazienti presentava delezione 17p/mutazione della proteina tumorale 53 (TP53) e il 44% dei pazienti non presentava mutazioni nella regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (*immunoglobulin heavy chain variable*, IGHV).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) in accordo ai criteri dell'International Workshop sulla CLL (IWCLL) ha indicato una riduzione dell'84% statisticamente significativa del rischio di morte o progressione nel braccio IMBRUVICA. I

risultati di efficacia dello Studio PCYC-1115-CA sono mostrati in Tabella 4 e le curve di Kaplan-Meier relative alla PFS e alla OS sono mostrate, rispettivamente, nelle Figure 2 e 3.

C'è stato un miglioramento statisticamente significativo della conta piastrinica o dell'emoglobina nella popolazione ITT in favore di ibrutinib versus clorambucile. Nei pazienti con citopenie al basale, il miglioramento del quadro ematologico è stato: piastrine 77,1% versus 42,9%; emoglobina 84,3% versus 45,5% per ibrutinib e clorambucile, rispettivamente.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio PCYC-1115-CA

Endpoint	**IMBRUVICA N = 136**	**Clorambucile N = 133**
PFS[a]		
Numero di eventi (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), mesi	Non raggiunta	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR +PR)	82,4%	35,3%
P-value	< 0,0001	
OS[b]		
Numero di morti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; CR=risposta completa; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale

[a] IRC valutata, follow-up mediano 18,4 mesi;

[b] OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. p < 0,005 per l'OS

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1115-CA

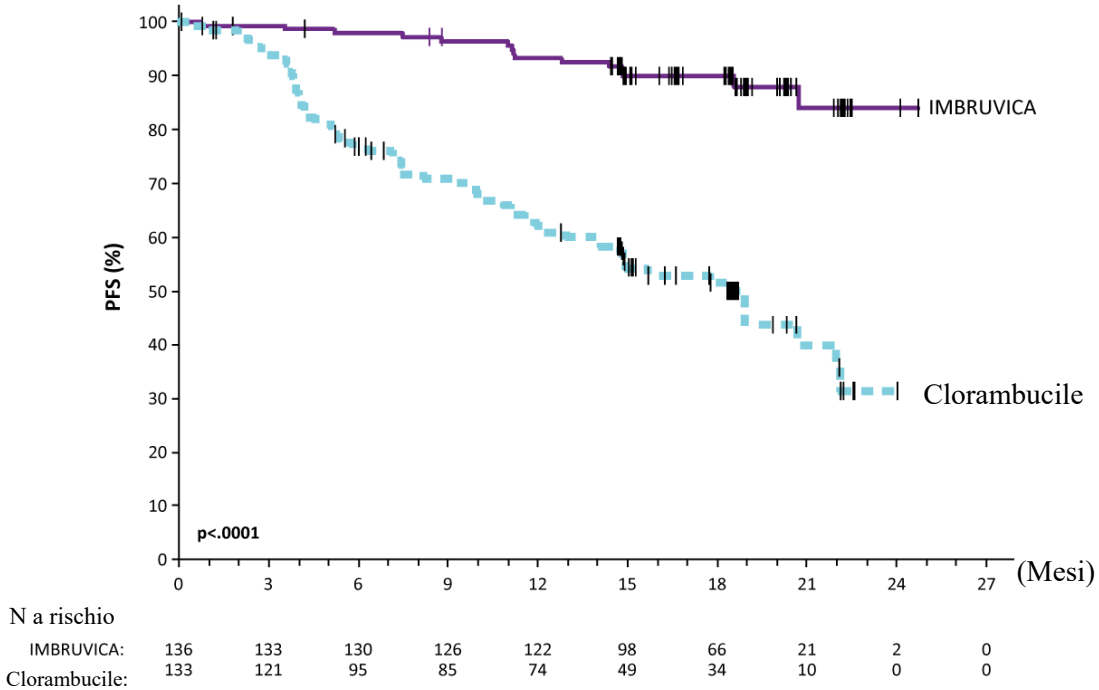
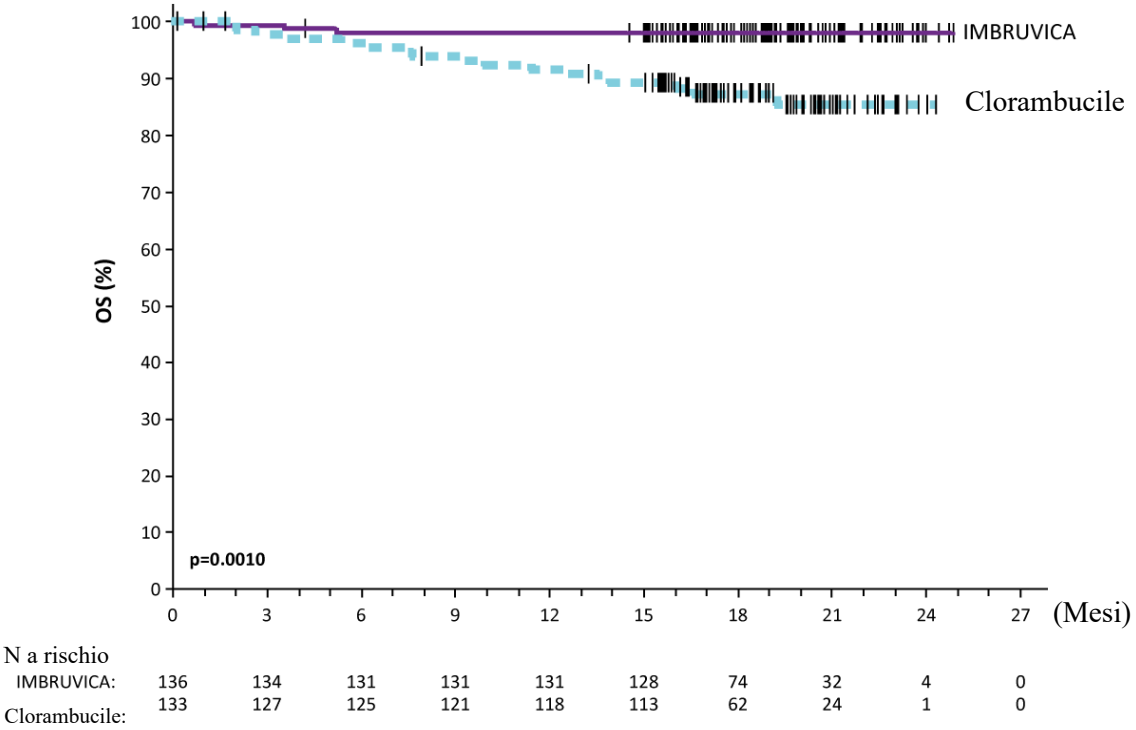


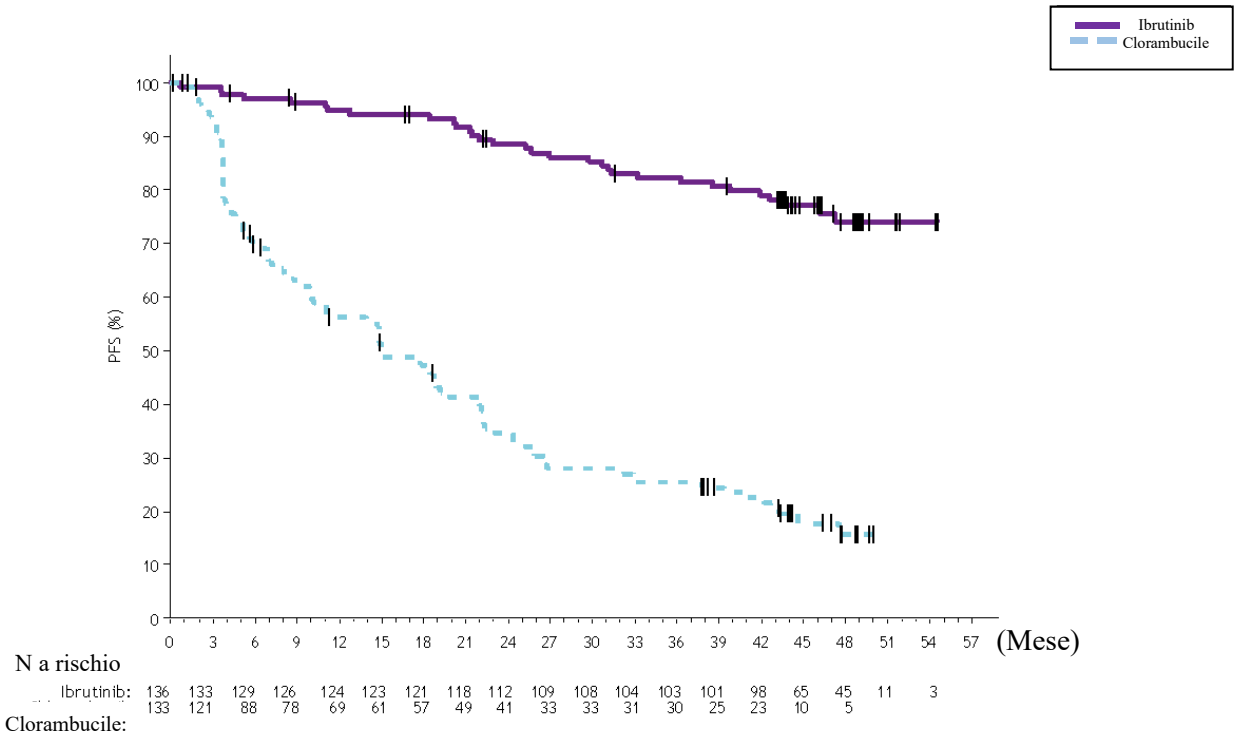
Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della OS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1115-CA



Follow-up di 48 mesi
Al follow-up mediano di 48 mesi dello studio PCYC-1115-CA e il relativo studio di estensione, è stata osservata una riduzione dell'86% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore non è stata raggiunta nel braccio IMBRUVICA ed era di 15 mesi (IC al 95% [10,22; 19,35]) nel braccio clorambucile; (HR = 0,14 [IC al 95% (0,09; 0,21)]). La PFS stimata a 4 anni era del 73,9% nel braccio IMBRUVICA e del 15,5% nel braccio clorambucile, rispettivamente. La curva di Kaplan-Meier aggiornata per la PFS è illustrata nella Figura 4. L'ORR valutato dallo sperimentatore era del 91,2% nel braccio IMBRUVICA rispetto al 36,8% nel braccio clorambucile. Al momento del follow-up a lungo termine, un totale di 73 soggetti (54,9%) inizialmente randomizzati al braccio clorambucile hanno successivamente ricevuto ibrutinib come trattamento successivo. La stima Kaplan-Meier di riferimento per l'OS a 48 mesi era 85,5% nel braccio IMBRUVICA.

L'effetto del trattamento con ibrutinib nello studio PCYC-1115-CA era uniforme tra i pazienti ad alto rischio con delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q e/o IGHV non mutato.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1115-CA con follow-up di 48 mesi



Terapia di associazione
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLL/SLL precedentemente non trattata sono state ulteriormente valutate in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto (PCYC-1130-CA) su IMBRUVICA in associazione con obinutuzumab rispetto a clorambucile in associazione con obinutuzumab. Lo studio ha arruolato pazienti di età ≥ 65 anni o < 65 anni con comorbidità concomitanti, ridotta funzionalità renale valutata secondo valori di clearance della creatinina < 70 mL/min o presenza di delezione 17p/mutazione di TP53. I pazienti (n = 229) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg una volta al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure clorambucile a una dose di 0,5 mg/kg nei Giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni per 6 cicli. In entrambi i bracci, i pazienti hanno ricevuto 1 000 mg di obinutuzumab nei Giorni 1, 8 e 15 del primo ciclo, seguiti da trattamento il primo giorno dei 5 cicli successivi (per un totale di 6 cicli, 28 giorni ciascuno). La prima dose di obinutuzumab è stata suddivisa tra il Giorno 1 (100 mg) e il Giorno 2 (900 mg).

L'età mediana era 71 anni (intervallo: 40-87 anni), il 64% era di sesso maschile e il 96% era caucasico. Tutti i pazienti presentavano un ECOG performance status al basale pari a 0 (48%) o 1-2 (52%). Al basale, il 52% presentava uno stadio clinico avanzato (Stadio Rai III o IV), il 32% dei pazienti presentava malattia bulky (≥ 5 cm), il 44% presentava al basale anemia, il 22% trombocitopenia, il 28% presentava una CrCL < 60 mL/min e il punteggio mediano di valutazione cumulativa della malattia per pazienti geriatrici (CIRS-G) era pari a 4 (intervallo: 0-12). Al basale, il 65% dei pazienti presentava CLL/SLL con fattori ad alto rischio (delezione 17p/mutazione di TP43 [18%], delezione 11q [15%] o IGHV non mutato [54%]).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC secondo i criteri IWCLL indicava una riduzione statisticamente significativa del 77% nel rischio di morte o progressione nel braccio con IMBRUVICA. Con una durata mediana del follow-up durante lo studio pari a 31 mesi, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab ed era pari a 19 mesi nel braccio clorambucile + obinutuzumab. I risultati di efficacia dello studio PCYC-1130-CA sono riportati nella Tabella 5 e la curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS è illustrata nella Figura 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio PCYC-1130-CA

Endpoint	IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113	Clorambucile + Obinutuzumab N = 116
Sopravvivenza libera da progressione[a]		
Numero di eventi (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC al 95%)	0,23 (0,15; 0,37)	
Tasso di risposta globale[a] (%)	88.5	73.3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

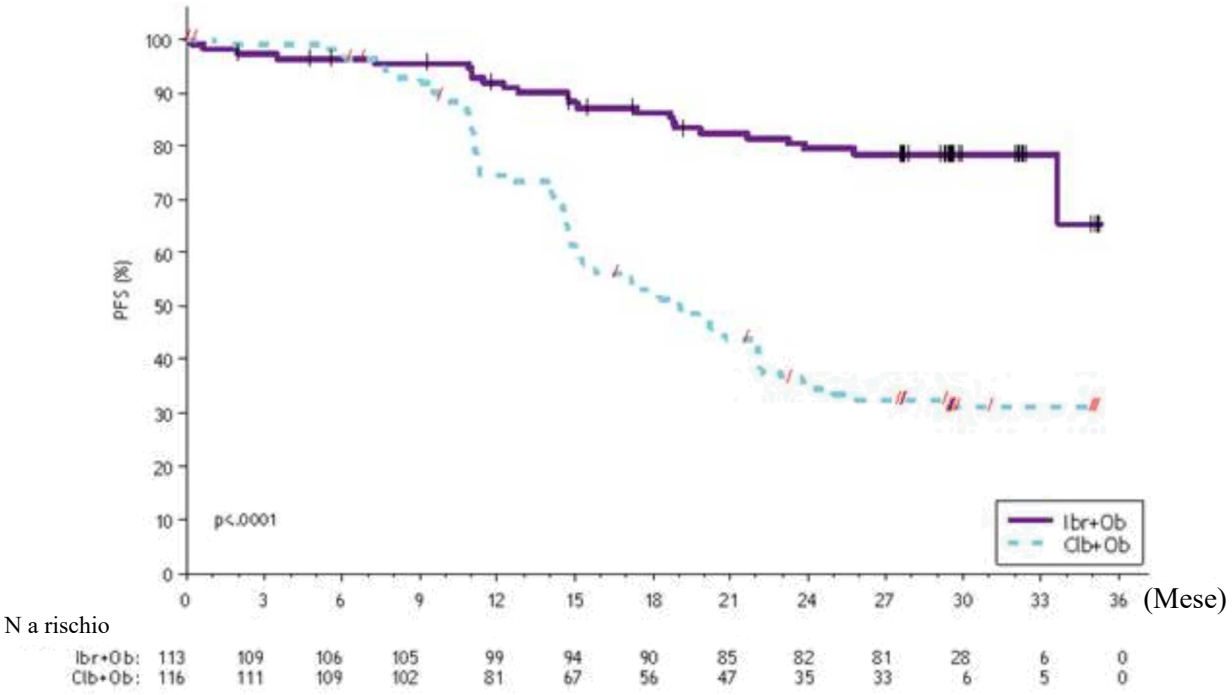
IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; CR=risposta completa; PR=risposta parziale.

[a] Valutata dall'IRC.

[b] Include 1 paziente nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab con una risposta completa caratterizzata da recupero incompleto del midollo osseo (CRi).

[c] PR = PR + nPR.

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1130-CA



L'effetto del trattamento con ibrutinib era uniforme all'interno della popolazione con CLL/SLL ad alto rischio (delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q o IGHV non mutato), con un'HR della PFS pari a 0,15 (IC al 95% [0,09; 0,27]), come mostrato nella Tabella 6. Le PFS stimate a 2 anni per la popolazione con CLL/SLL ad alto rischio erano 78,8% (IC al 95% [67,3; 86,7]) e 15,5% (IC al 95% [8,1; 25,2]) nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab e nel braccio clorambucile + obinutuzumab, rispettivamente.

Tabella 6. Analisi della PFS per sottogruppi (studio PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	IC al 95%
Tutti i soggetti	229	0,231	0,145; 0,367
Alto rischio (delezione 17p/TP53/delezione 11q/IGHVnon mutato)			
Sì	148	0,154	0,087; 0,270
No	81	0,521	0,221; 1,231

Delezione 17p/TP53			
Sì	41	0,109	0,031; 0,380
No	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Delezione 17p	32	0,141	0,039; 0,506
Delezione 11q	35	0,131	0,030; 0,573
Altre	162	0,302	0,176; 0,520
IGHV non mutato			
Sì	123	0,150	0,084; 0,269
No	91	0,300	0,120; 0,749
Età			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Malattia *bulky*			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stadio Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG secondo la cartella clinica (CRF)			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio basata sull'analisi non stratificata

Reazioni correlate all'infusione di qualsiasi grado sono state osservate nel 25% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + obinutuzumab e nel 58% dei pazienti trattati con clorambucile + obinutuzumab. Reazioni correlate all'infusione di grado ≥ 3 o gravi sono state osservate nel 3% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + obinutuzumab e nel 9% dei pazienti trattati con clorambucile + obinutuzumab.

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLLo SLL precedentemente non trattata sono state ulteriormente valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3 (E1912) su IMBRUVICA in associazione con rituximab (IR) rispetto alla chemio-immunoterapia standard a base di fludarabina, ciclofosfamide e rituximab (FCR). Lo studio ha arruolato pazienti con CLLo SLL precedentemente non trattati, di età uguale o inferiore a 70 anni. I pazienti con del17p sono stati esclusi dallo studio. I pazienti (n = 529) sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere IR o FCR. IMBRUVICA è stato somministrato a una dose di 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Fludarabina è stata somministrata a una dose di 25 mg/m^2 e ciclofosfamide è stata somministrata a una dose di 250 mg/m^2, entrambi ai Giorni 1, 2 e 3 dei Cicli 1-6. Rituximab è stato iniziato al Ciclo 2 per il braccio IR e al Ciclo 1 per il braccio FCR, ed è stato somministrato a una dose di 50 mg/m^2 al Giorno 1 del primo ciclo, 325 mg/m^2 al Giorno 2 del primo ciclo e 500 mg/ m^2 al Giorno 1 dei 5 cicli successivi, per un totale di 6 cicli. Ogni ciclo era di 28 giorni.

L'età mediana era 58 anni (intervallo da 28 a 70), il 67% dei pazienti era di sesso maschile e il 90% di razza caucasica. Al basale, tutti i pazienti avevano un ECOG performance status di 0 o 1 (98%) o 2 (2%). Al basale il 43% dei pazienti presentava uno stadio Rai III o IV e il 59% dei pazienti presentava CLL/SLL con fattori di rischio elevato (mutazione TP53 [6%], del11q [22%] o IGHV non mutato [53%]).

Con un tempo mediano di follow-up in studio di 37 mesi, i risultati di efficacia per E1912 sono mostrati in Tabella 7. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS, valutata secondo i criteri IWCLL, e la OS sono mostrate rispettivamente nelle Figure 6 e 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia nello Studio E1912

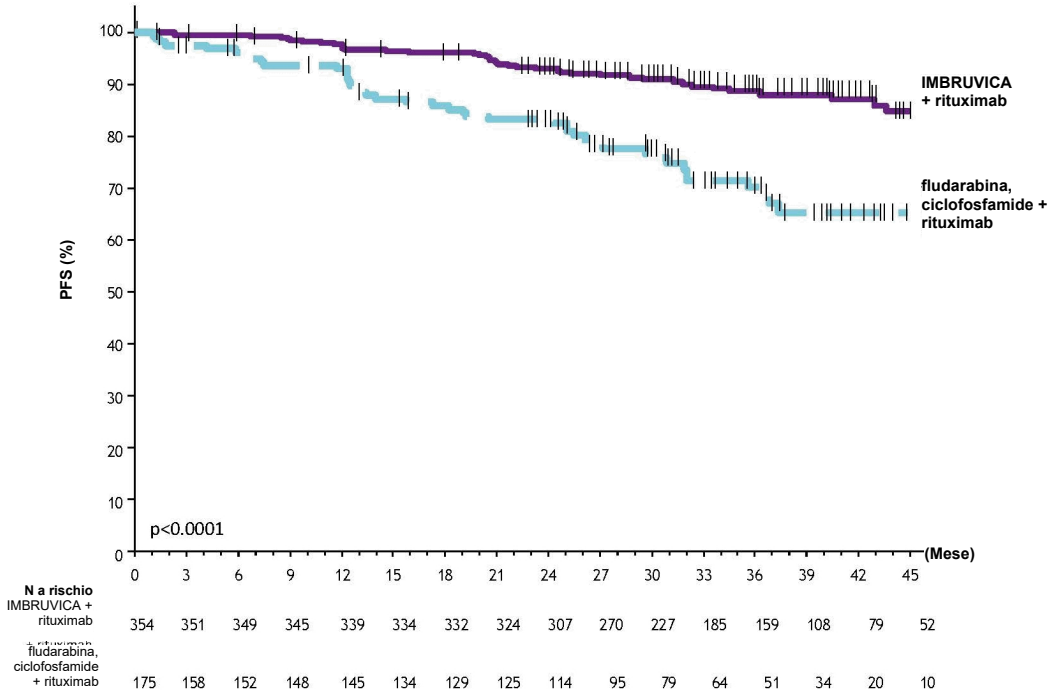
Endpoint	Ibrutinib+rituximab (IR) N = 354	Fludarabina, Ciclofosfamide e Rituximab (FCR) N = 175
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	41 (12)	44 (25)
Progressione della malattia	39	38
Eventi di decesso	2	6
Mediana (IC al 95%), mesi	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (IC al 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-value[a]	< 0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC al 95%)	0,17 (0,05, 0,54)	
P-value[a]	0,0007	
Tasso di risposta globale[b] (%)	96,9	85,7

[a] P-value da log-rank test non stratificato.

[b] Valutato dallo sperimentatore.

HR=hazard ratio; NE=non valutabile

Figura 6. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio E1912



L'effetto del trattamento con ibrutinib era uniforme nella popolazione CLL/SLL ad alto rischio (mutazione TP53, del11q o IGHV non mutato), con un HR della PFS di 0,23 [IC al 95% (0,13, 0,40)], p < 0,0001, come mostrato nella Tabella 8. La PFS stimata a 3 anni per la popolazione CLL/SLL ad alto rischio nei bracci IR e FCR erano rispettivamente del 90,4% [IC al 95% (85,4, 93,7)] e del 60,3% [IC al 95% (46,2, 71,8)].

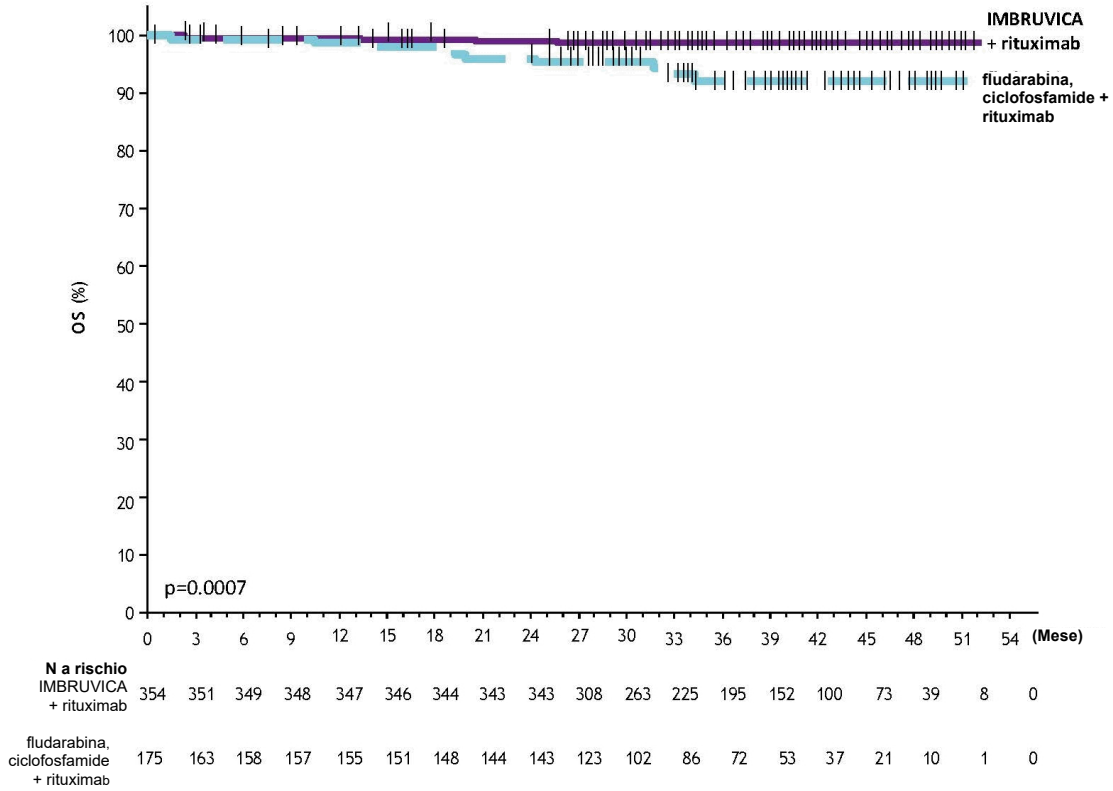
Tabella 8. Analisi della PFS per sottogruppi (Studio E1912)

	N	Hazard Ratio	IC al 95%
Tutti i soggetti	529	0,340	0,222, 0,522
Alto rischio (TP53/del11q/ IGHV non mutato)			
Sì	313	0,231	0,132, 0,404

No	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Sì	117	0,199	0,088, 0,453
No	410	0,433	0,260, 0,722
IGHV non mutato			
Sì	281	0,233	0,129, 0,421
No	112	0,741	0,276, 1,993
Malattia bulky			
< 5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stadio Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio sulla base di analisi non stratificata

Figura 7. Curva di Kaplan-Meier dell'OS (Popolazione ITT) nello studio E1912



Terapia di associazione di durata fissa

La sicurezza e l'efficacia della terapia di durata fissa con IMBRUVICA in associazione con venetoclax rispetto a clorambucile in associazione con obinutuzumab in pazienti con CLL non trattata precedentemente sono state valutate in uno studio randomizzato, in aperto, di fase 3 (CLL3011). Nello studio sono stati arruolati pazienti con CLL non trattata precedentemente di età pari o superiore a 65 anni e pazienti adulti di età < 65 anni con un punteggio CIRS > 6 o con CrCL compresa tra ≥ 30 e < 70 mL/min. I pazienti con delezione 17p o mutazioni note di TP53 sono stati esclusi. I pazienti (n = 211) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere IMBRUVICA in associazione con venetoclax o a clorambucile in associazione con obinutuzumab. I pazienti nel braccio IMBRUVICA più venetoclax hanno ricevuto IMBRUVICA in monoterapia per 3 cicli seguiti da IMBRUVICA in associazione con venetoclax per 12 cicli (compreso uno schema di titolazione della dose di

5 settimane). Ogni ciclo era di 28 giorni. IMBRUVICA è stato somministrato alla dose di 420 mg al giorno. Venetoclax è stato somministrato ogni giorno, partendo con una dose di 20 mg per 1 settimana, seguita da 1 settimana a ciascun livello di dose di 50 mg, 100 mg e 200 mg, passando poi alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg. I pazienti randomizzati al braccio di trattamento con clorambucile più obinutuzumab hanno ricevuto il trattamento per 6 cicli. Obinutuzumab è stato somministrato a una dose di 1 000 mg nei Giorni 1, 8 e 15 nel Ciclo 1. Nei Cicli da 2 a 6, la dose di 1 000 mg di obinutuzumab è stata somministrata nel Giorno 1. Clorambucile è stato somministrato a una dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo nei Giorni 1 e 15 dei Cicli da 1 a 6. I pazienti con progressione confermata in base ai criteri IWCLL dopo il completamento dei regimi di durata fissa potevano essere trattati con IMBRUVICA in monoterapia.

L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 47-93 anni), il 58% dei pazienti era di sesso maschile e il 96% di razza caucasica. Tutti i pazienti avevano un *performance status* ECOG basale di 0 (35%), 1 (53%) o 2 (12%). Al basale il 18% dei pazienti presentava CLL con delezione 11q e il 52% IGHV non mutato.

Nella valutazione al basale del rischio di sindrome da lisi tumorale, il 25% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. Dopo 3 cicli di terapia di induzione (*lead-in)* con IMBRUVICA in monoterapia, il 2% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. L'alto carico tumorale era definito come qualsiasi linfonodo ≥ 10 cm oppure qualsiasi linfonodo ≥ 5 cm e una conta assoluta dei linfociti ≥ 25×10^9/L.

Con un follow-up mediano durante lo studio di 28 mesi, i risultati di efficacia dello Studio CLL3011, valutati da un IRC secondo i criteri IWCLL, sono presentati in Tabella 9; la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 8 e i tassi di negatività per malattia minima residua (MRD) sono mostrati nella Tabella 10.

Tabella 9. Risultati di efficacia nello Studio CLL3011

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax N = 106**	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (IC al 95%)	0,22 (0,13: 0,36)	
P-value[b]	< 0,0001	
Tasso di risposta completa (%)[c]	38,7	11,4
IC al 95%	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-value[d]	< 0,0001	
Tasso di risposta globale (%)[e]	86,8	84,8
IC al 95%	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] In base alla valutazione dell'IRC

[b] P-value dal log-rank test stratificato

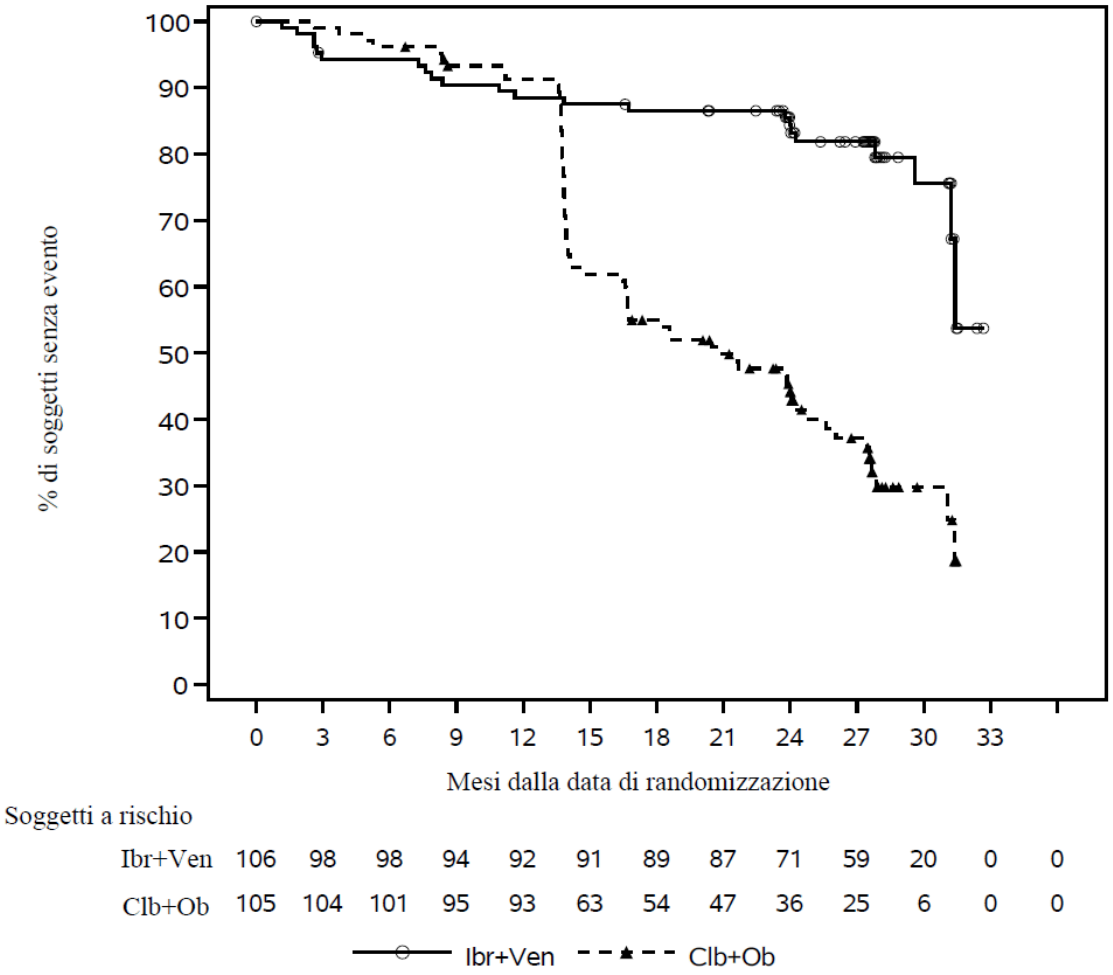
[c] Include 3 pazienti nel braccio IMBRUVICA + venetoclax con una risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo (CRi)

[d] P-value dal test chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel

[e] Risposta globale = CR+CRi+nPR+PR

CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo; HR=hazard ratio; NE=non valutabile; nPR=risposta parziale nodale; PR=risposta parziale

Figura 8. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (popolazione ITT) in pazienti con CLL dello Studio CLL3011



L'effetto del trattamento di IMBRUVICA più venetoclax è risultato coerente nella popolazione con CLL ad alto rischio (mutazioni di TP53, delezione 11q o IGHV non mutato), con un HR per la PFS di 0,23 [IC al 95% (0,13; 0,41)].
I dati relativi alla sopravvivenza globale non erano maturi. Dopo un follow-up mediano di 28 mesi, non è stata osservata alcuna differenza tra bracci di trattamento, con un totale di 23 decessi: 11 (10,4%) nel braccio IMBRUVICA più venetoclax e 12 (11,4%) nel braccio clorambucile più obinutuzumab, con un HR per l'OS di 1,048 [IC al 95% (0,454; 2,419)]. Dopo altri 6 mesi di follow-up sono stati riportati rispettivamente 11 (10,4%) e 16 (15,2%) decessi nel braccio IMBRUVICA più venetoclax e clorambucile più obinutuzumab, con un HR per l'OS stimato di 0,760 [IC al 95% (0,352; 1,642]).

Tabella 10. Tassi di negatività per malattia residua minima nello Studio CLL3011

	Analisi NGS[a]		**Citometria a flusso[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + Venetoclax N = 106**	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**
Tasso di negatività per MRD				
Midollo osseo, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC al 95%	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-value	< 0,0001			
Sangue periferico, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)

IC al 95%	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Tasso di negatività per MRD tre mesi dopo il completamento del trattamento				
Midollo osseo, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC al 95%	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Sangue periferico, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC al 95%	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-value dal test chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel. Il P-value del tasso di negatività per MRD nel midollo osseo mediante analisiNGS era l'analisi primaria della MRD.

[a] Basato sulla soglia di 10^{-4} usando un dosaggio con sequenziamento di nuova generazione (clonoSEQ)

[b] La MRD è stata valutata mediante citometria a flusso del sangue periferico oppure del midollo osseo dal laboratorio centrale. La definizione di stato negativo era < 1 cellula di CLL su 10.000 leucociti (< 1×10^4).

IC=intervallo di confidenza; NGS=sequenziamento di nuova generazione

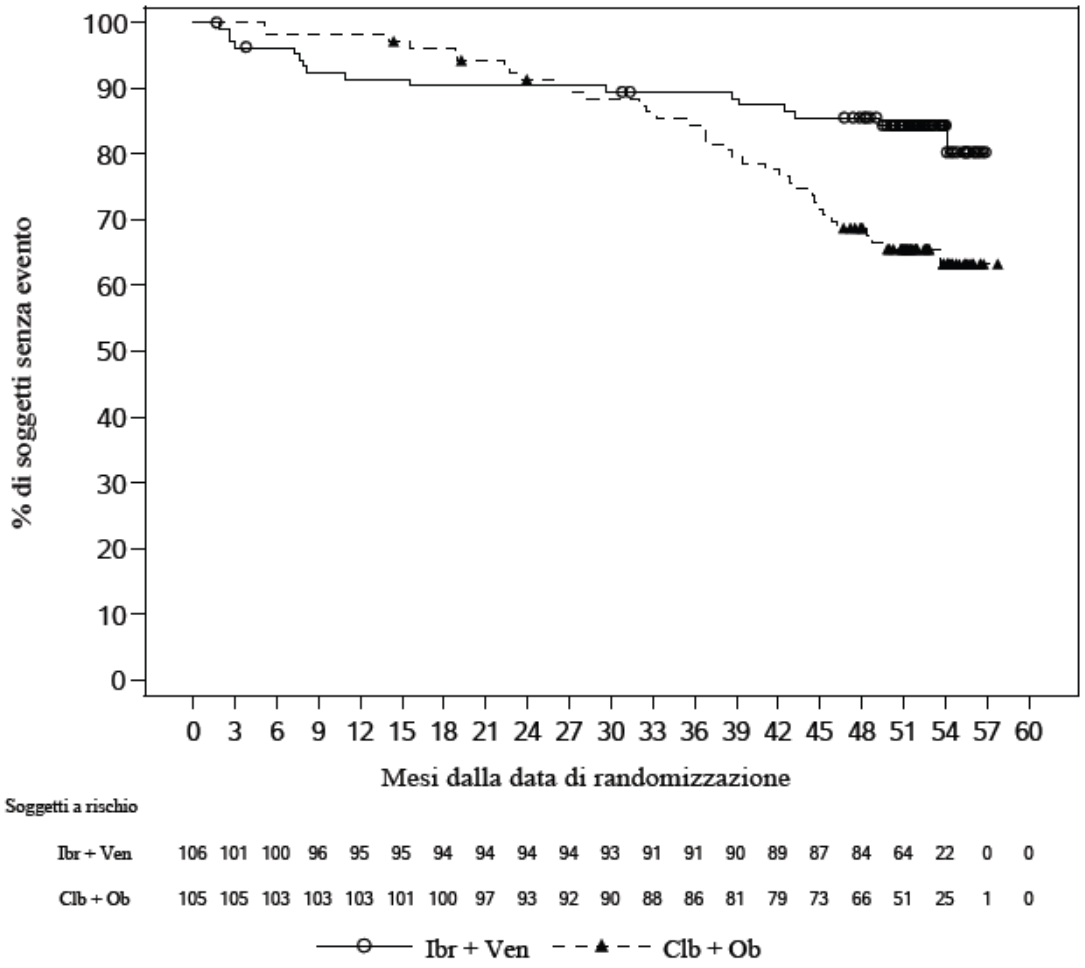
Dodici mesi dopo il completamento del trattamento i tassi di negatività per MRD nel sangue periferico sono risultati del 49,1% (52/106) mediante analisi NGS e del 54,7% (58/106) mediante citometria a flusso nei pazienti trattati con IMBRUVICA più venetoclax e, nello stesso momento temporale, del 12,4% (13/105) mediante analisi NGS e del 16,2% (17/105) mediante citometria a flusso nei pazienti trattati con clorambucile più obinutuzumab.

È stata riportata TLS in 6 pazienti trattati con clorambucile più obinutuzumab e nessuna TLS nel gruppo trattato con IMBRUVICA in associazione con venetoclax.

Follow-up complessivo di 58 mesi (mediana di 52 mesi)
Al follow-up complessivo di 58 mesi (tempo mediano di follow-up nello studio di 52 mesi) nello studio CLL3011, è stata osservata una riduzione del 77% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. L'hazard ratio della sopravvivenza globale è stato di 0,458 [IC 95% (0,257;0,818), p nominale=0,0068, non controllato per l'errore di tipo 1]. Si sono verificati 17 (16%) decessi nel braccio di IMBRUVICA più venetoclax e 36 (34,3%) nel braccio di clorambucile più obinutuzumab. Il tempo mediano al trattamento successivo non è stato raggiunto né nel braccio di IMBRUVICA più venetoclax (HR=0,164; IC 95%: 0,081; 0,330) né nel braccio clorambucile più obinutuzumab con, rispettivamente, il 9,4% e il 41% dei soggetti che hanno iniziato la terapia antitumorale successiva.

La curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale è mostrata nella figura 9.

Figura 9. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione ITT) in pazienti con CLL/SLL nello Studio CLL3011 con un follow-up di 58 mesi



La sicurezza e l'efficacia della terapia di durata fissa con IMBRUVICA in associazione con venetoclax in pazienti con CLL non trattata precedentemente sono state ulteriormente esaminate in una coorte di uno studio di fase 2, multicentrico, a 2 coorti (PCYC-1142-CA). Nello studio sono stati arruolati pazienti con CLL non trattati precedentemente di età fino a 70 anni. Nello studio sono stati arruolati 323 pazienti, 159 dei quali sono stati assegnati alla terapia di durata fissa che prevedeva 3 cicli di IMBRUVICA in monoterapia seguiti da IMBRUVICA in associazione con venetoclax per 12 cicli (compreso uno schema di titolazione di 5 settimane). Ogni ciclo era di 28 giorni. IMBRUVICA è stato somministrato a una dose di 420 mg al giorno. Venetoclax è stato somministrato ogni giorno, partendo con 20 mg per 1 settimana, seguita da 1 settimana a ciascun livello di dose di 50 mg, 100 mg e 200 mg, quindi la dose giornaliera raccomandata di 400 mg. I pazienti con progressione confermata in base ai criteri IWCLL dopo il completamento del regime di durata fissa potevano essere trattati nuovamente con IMBRUVICA in monoterapia.

L'età mediana era di 60 anni (intervallo: 33-71 anni), il 67% dei pazienti era di sesso maschile e il 92% caucasico. Tutti i pazienti avevano un *performance status* ECOG basale di 0 (69%) o 1 (31%). Al basale il 13% dei pazienti presentava delezione 17p, il 18% delezione 11q, il 17% delezione 17p/mutazione di TP53, il 56% IGHV non mutato e il 19% un cariotipo complesso. Alla valutazione al basale del rischio di sindrome da lisi tumorale, il 21% dei pazienti presentava un alto carico tumorale.

Dopo 3 cicli di terapia di induzione (*lead-in*) con IMBRUVICA in monoterapia, l'1% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. L'alto carico tumorale era definito come qualsiasi linfonodo ≥ 10 cm oppure qualsiasi linfonodo ≥ 5 cm e una conta assoluta dei linfociti ≥ 25×10^9/L.

Con un follow-up mediano durante lo studio di 28 mesi, i risultati di efficacia per lo studio PCYC-1142-CA valutati da un IRC secondo i criteri IWCLL sono mostrati nella Tabella 11; i tassi di negatività per malattia residua minima (MRD) sono mostrati nella Tabella 12.

Tabella 11. Risultati di efficacia nello Studio PCYC 1142-CA (Coorte di durata fissa)

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Senza Del 17p (N = 136)	**Tutti (N = 159)**
Tasso di risposta globale, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
IC al 95% (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Tasso di risposta completa, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
IC al 95% (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Durata mediana della CR, mesi (intervallo)[d]	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

[a] In base alla valutazione dell'IRC

[b] Risposta globale = CR + CRi + nPR + PR

[c] Include 3 pazienti con una risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo (CRi)

[d] Un segno '+' indica un'osservazione censurata

CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo; nPR=risposta parziale nodale; PR=risposta parziale; NE=non valutabile

Tabella 12. Tassi di negatività per malattia residua minima nello Studio PCYC 1142-CA (Coorte di durata fissa)

Endpoint	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Senza Del 17p (N = 136)	**Tutti (N = 159)**
Tasso di negatività per MRD		
Midollo osseo, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC al 95%	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Sangue periferico, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC al 95%	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Tasso di negatività per MRD tre mesi dopo il completamento del trattamento		
Midollo osseo, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC al 95%	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Sangue periferico, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC al 95%	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

La MRD è stata valutata mediante citometria a flusso del sangue periferico o del midollo osseo dal laboratorio centrale. La definizione di stato negativo era < 1 cellula di CLL su 10 000 leucociti (< 1×10^4).
IC=intervallo di confidenza

Nei pazienti con delezione 17p/mutazione di TP53 (n = 27) nello studio PCYC-1142-CA, il tasso di risposta globale in base alla valutazione dell'IRC è risultato del 96,3%; il tasso di risposta completa è stato del 55,6% e la durata mediana della risposta completa non è stata raggiunta (intervallo da 4,3 a 22,6 mesi). Il tasso di negatività per MRD nei pazienti con delezione 17p/mutazione di TP53 3 mesi dopo il completamento del trattamento nel midollo osseo e nel sangue periferico è risultato rispettivamente del 40,7% e del 59,3%.

Non è stato riportato alcun caso di TLS nei pazienti trattati con IMBRUVICA in associazione con venetoclax.

Pazienti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia
Monoterapia
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLL sono state dimostrate in uno studio non controllato e in uno studio randomizzato e controllato. Lo studio in aperto, multicentrico (PCYC-1102-CA) ha incluso 51 pazienti con CLL recidivato o refrattario, che hanno ricevuto 420 mg una volta al giorno. IMBRUVICA è stato somministrato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 37-82), il tempo mediano dalla diagnosi di 80 mesi, e il numero mediano di trattamenti precedenti era 4 (intervallo: 1-12 trattamenti), di cui il 92,2% con un analogo nucleosidico, il 98,0% con rituximab, l'86,3% con un alchilante, il 39,2% con bendamustina e il 19,6% con ofatumumab. Al basale il 39,2% dei pazienti aveva malattia in Stadio Rai IV, il 45,1% aveva malattia *bulky* (≥ 5 cm), il 35,3% era positivo per la del17p e il 31,4% per la del11q.

L'ORR è stato valutato dagli sperimentatori e da un comitato di revisione indipendente in accordo ai criteri del 2008 dell'IWCLL. Ad un follow-up della durata mediana di 16,4 mesi, la ORR secondo l'IRC a IMBRUVICA per i 51 pazienti recidivati o refrattari erano 64,7% (95% IC: 50,1%, 77,6%) di cui tutte PR. L'ORR comprendente PR con linfocitosi era del 70,6%. Il tempo mediano alla risposta era di 1,9 mesi. La DOR andava da 3,9 a più di 24,2 mesi. La DOR mediana non è stata raggiunta.

Uno studio di fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico di IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) è stato condotto in pazienti con CLL recidivato o refrattario. I pazienti (n = 391) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure ofatumumab fino a un massimo di 12 dosi (300/2000 mg). In seguito a progressione 57 pazienti randomizzati a ofatumumab sono passati a ricevere IMBRUVICA. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 30-88), 68% maschi, 90% caucasici. Al basale tutti i pazienti avevano un punteggio del *performance status* ECOG di 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era 91 mesi, e il numero mediano di trattamenti precedenti era 2 (intervallo: 1-13). Al basale il 58% di pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm. Il 32% dei pazienti aveva delezione 17p (con il 50% dei pazienti che presentava delezione 17p/mutazione di TP53), il 24% presentava delezione 11q e il 47% dei pazienti presentava IGHV non mutato.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) in accordo ai criteri IWCLL, ha indicato una riduzione statisticamente significativa del 78% del rischio di morte o progressione per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. L'analisi dell'OS ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 57% del rischio di morte per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. I risultati di efficacia dello Studio PCYC-1112-CA sono mostrati nella Tabella 13.

Tabella 13. Risultati di efficacia nei pazienti con CLL (Studio PCYC-1112-CA)

Endpoint	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Mediana di PFS	Non raggiunta	8,1 mesi
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR inclusa PR con linfocitosi[d] (%)	62,6	4,1

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale

[a] Mediana di OS non raggiunta in entrambi i bracci p < 0,005 per OS

[b] I pazienti randomizzati a ofatumumab in progressione sono stati esclusi dall'analisi nel caso avessero iniziato IMBRUVICA.

[c] Analisi di sensibilità in cui i pazienti passati dal braccio ofatumumab sono stati esclusi dall'analisi alla data della prima dose di IMBRUVICA.

[d] Per l'IRC. Ripetizione della TAC necessaria per confermare la risposta.

[e] Tutte PR; p < 0,0001 per la ORR.

Durata mediana del follow-up durante lo studio = 9 mesi

L'efficacia è stata simile in tutti i sottogruppi esaminati, compresi i pazienti con e senza delezione 17p, uno dei fattori di stratificazione previsti (Tabella 14).

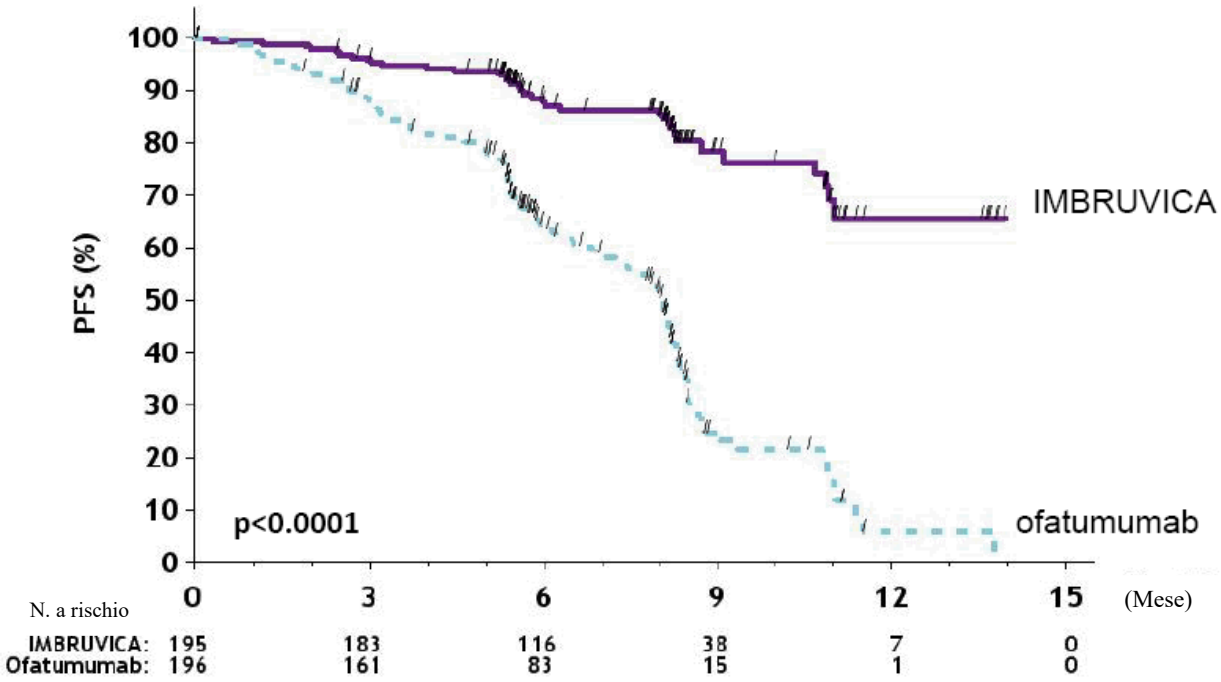
Tabella 14. Analisi dei sottogruppi della PFS (Studio PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	IC 95%
Tutti i soggetti	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Si	127	0,247	(0,136; 0,450)
No	264	0,194	(0,117; 0,323)
Malattia refrattaria agli analoghi delle purine			
Si	175	0,178	(0,100; 0,320)
No	216	0,242	(0,145; 0,404)
Età			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Numero di linee precedenti			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Massa tumorale			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio basata sull'analisi non stratificata

La curva di Kaplan-Meier per PFS è mostrata nella Figura 10.

Figura 10. Curva di Kaplan-Meier per PFS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1112- CA



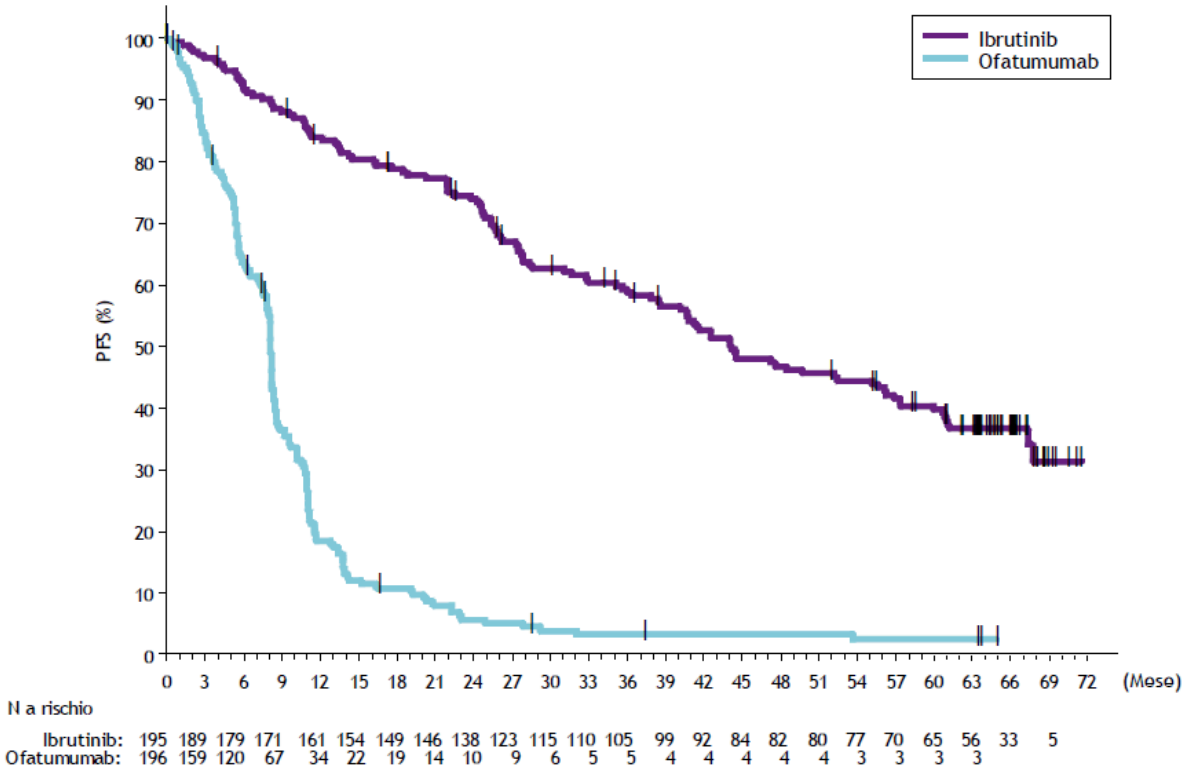
Analisi finale al follow-up di 65 mesi

Con una durata mediana del follow-up di 65 mesi durante lo studio PCYC-1112-CA, per i pazienti nel braccio IMBRUVICA è stata osservata una riduzione dell'85% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore secondo i criteri IWCLL era di 44,1 mesi (IC al 95% [38,47; 56,18]) nel braccio IMBRUVICA e 8,1 mesi (IC al 95% [7,79; 8,25]) nel braccio ofatumumab, rispettivamente; HR = 0,15 (IC al 95% [0,11; 0,20]). La curva di Kaplan-Meier aggiornata per la PFS è illustrata nella Figura 11. L'ORR valutato dallo

sperimentatore era 87,7% nel braccio IMBRUVICA rispetto al 22,4% nel braccio ofatumumab. Al momento dell'analisi finale, 133 (67,9%) dei 196 soggetti inizialmente randomizzati al braccio di trattamento ofatumumab erano passati al trattamento ibrutinib.
La PFS2 mediana valutata dallo sperimentatore (tempo dalla randomizzazione fino all'evento di progressione o morte dopo la prima terapia antineoplastica assunta successivamente) secondo i criteri IWCLL è stata di 65,4 mesi [IC 95% (51,61; non stimabile)] nel braccio IMBRUVICA e 38,5 mesi [IC 95% (19,98; 47,24)] nel braccio ofatumumab, rispettivamente; HR = 0,54 [IC al 95% (0,41; 0,71)]. L'OS mediana è stata di 67,7 mesi [IC 95% (61,0; non stimabile)] nel braccio IMBRUVICA.

L'effetto del trattamento con ibrutinib nello studio PCYC-1112-CA era uniforme tra i pazienti ad alto rischio con delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q e/o IGHV non mutato.

Figura 11. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1112-CA all'Analisi Finale al follow-up di 65 mesi



Terapia di associazione
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nei pazienti precedentemente trattati per la CLL sono state ulteriormente valutate in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio-cieco di IMBRUVICA in associazione a BR *versus* placebo + BR (Studio CLL3001). I pazienti (n = 578) sono stati randomizzati 1:1 per ricevere IMBRUVICA 420 mg al giorno o placebo in associazione a BR fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile. Tutti i pazienti hanno ricevuto BR per un massimo di sei cicli di 28-giorni. Bendamustina è stata dosata a 70 mg/m^2 e somministrata i in endovena per 30 minuti nel ciclo 1 - giorni 2 e 3, e nei cicli 2-6 nei giorni 1 e 2 fino a 6 cicli. Rituximab è stato somministrato alla dose di 375 mg/m^2 al primo ciclo nel Giorno 1 e alla dose di 500 mg/m^2 nei cicli 2 fino al 6, nel giorno 1. Novanta pazienti randomizzati a placebo + BR sono passati ad IMBRUVICA dopo che IRC ha confermato la progressione. L'età mediana era di 64 anni (intervallo da 31 a 86 anni), il 66% era di sesso maschile e il 91% Caucasico. Tutti i pazienti avevano al basale un ECOG performance status di 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6 anni e il numero mediano di trattamenti precedenti era di 2 (intervallo da 1 a 11 trattamenti). Al basale, il 56% dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, il 26% aveva del11q.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata valutata dall'IRC in accordo ai criteri IWCLL. I risultati di efficacia dello Studio CLL3001 sono mostrati nella Tabella 15.

Tabella 15. Risultati di efficacia nei pazienti con CLL (Studio CLL3001)

Endpoint	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Mediana (IC 95%), mesi	Non raggiunta	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [IC 95%: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [IC 95%: 0,385; 1,024]	

IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da malattia

[a] Valutato da IRC

[b] Valutato da IRC, ORR (risposta completa, risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo, risposta parziale nodale, risposta parziale)

[c] OS mediana non raggiunta in entrambi i bracci.

WM

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nella WM (linfoma linfoplasmacitico secernente IgM) sono state valutate in uno studio clinico in aperto, multicentrico a singolo braccio di 63 pazienti precedentemente trattati. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 44 - 86 anni), 76% erano maschi e il 95% caucasici. Al basale tutti i pazienti avevano un punteggio del *performance status* ECOG 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era 74 mesi e il numero mediano di trattamenti precedenti era di 2 (intervallo: 1 a 11 trattamenti). Al basale, i valori mediani di IgM sierica erano 3,5 g/dL e il 60% dei pazienti era anemico (emoglobina ≤ 11 g/dL o 6,8 mmol/L).

IMBRUVICA è stato somministrato una volta al giorno per via orale alla dose di 420 mg fino alla progressione della malattia o tossicità non accettabile. L'endpoint primario di questo studio era l'ORR per valutazione dello sperimentatore. L'ORR e DOR sono state valutate usando i criteri adottati dal *Third International Workshop of WM*. Le risposte ad IMBRUVICA sono mostrate nella Tabella 16.

Tabella 16. ORR e DOR nei pazienti con WM

	Totale (N = 63)
ORR (%)	87,3
IC 95% (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
DOR mediana in mesi (intervallo)	NR (0,03+; 18,8+)

IC=intervallo di confidenza; DOR: durata della risposta NR=non raggiunta; MR=minor risposta; PR=risposta parziale; VGPR=risposta parziale molto buona; ORR = MR+PR+VGPR

Durata mediana del follow-up durante lo studio = 14,8 mesi

Il tempo mediano alla risposta era di 1,0 mese (intervallo: 0,7-13,4 mesi).
I risultati di efficacia sono stati valutati anche da un IRC e l'ORR è stata dell'83%, con un 11% di tasso VGPR e un 51% di tasso PR.

Terapia di associazione

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nella WM sono state ulteriormente valutate in pazienti con WM naïve al trattamento o precedentemente trattati in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, su IMBRUVICA in associazione con rituximab rispetto a placebo in associazione con rituximab (PCYC – 1127 - CA). I pazienti (n = 150) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg una volta al giorno o placebo in associazione con rituximab fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rituximab è stato somministrato una volta a settimana a una dose di 375 mg/m^2 per 4 settimane consecutive (settimane 1-4), seguite da un secondo ciclo di rituximab somministrato una volta a settimana per 4 settimane consecutive (settimane 17-20).

L'età mediana era 69 anni (intervallo: 36-89 anni), il 66% era di sesso maschile e il 79% era caucasico. Il 93% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 0 o 1 e il 7% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 2. Il 45% dei pazienti era naïve al trattamento, e il 55% dei pazienti era stato precedentemente trattato. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 52,6 mesi (pazienti naïve al trattamento = 6,5 mesi e pazienti precedentemente trattati = 94,3 mesi). Tra i pazienti precedentemente trattati, il numero mediano di trattamenti pregressi era 2 (intervallo: 1-6 trattamenti). Al basale, il valore mediano di IgM nel siero era 3,2 g/dL (intervallo: 0,6-8,3 g/dL), il 63% dei pazienti era anemico (emoglobina ≤ 11 g/Dl o 6,8 mmol/L) e le mutazioni MYD88 L265P erano presenti nel 77% dei pazienti, assenti nel 13% dei pazienti, e il 9% dei pazienti non era risultato valutabile per lo stato mutazionale.

All'analisi primaria, con un follow-up mediano di 26,5 mesi, l'hazard ratio della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC era 0,20 [IC del 95% (0,11- 0,38)]. Le hazard ratio della PFS per i pazienti naïve al trattamento, i pazienti precedentemente trattati e i pazienti con o senza mutazioni MYD88 L265P erano coerenti con l'hazard ratio della PFS per la popolazione ITT.

Reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4 sono state osservate nell'1% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + rituximab e nel 16% dei pazienti trattati con placebo + rituximab.

La riacutizzazione del tumore sotto forma di aumento delle IgM si è verificata nell'8,0% dei soggetti nel braccio con IMBRUVICA + rituximab e nel 46,7% dei soggetti nel braccio con placebo + rituximab.

Analisi finale al follow-up a 63 mesi
Con un follow-up complessivo di 63 mesi, i risultati di efficacia valutati da un IRC al momento dell'analisi finale per PCYC-1127-CA sono mostrati nella Tabella 17 e la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 12. Le hazard ratio della PFS per i pazienti naïve al trattamento (0,31 [IC al 95% (0,14- 0,69)]) e i pazienti precedentemente trattati (0,22 [IC al 95% (0,11- 0,43)]) erano coerenti con la hazard ratio della PFS per la popolazione ITT.

Tabella 17. Risultati di efficacia nello studio PCYC-1127-CA (analisi finale[*])

Endpoint	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Sopravvivenza libera da progressione[a, b]		
Numero di eventi (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	20,3 (13,0- 27,6)
HR (IC al 95%)	0,25 (0,15- 0,42)	
P-value	< 0,0001	
Tempo al trattamento successivo		
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	18,1 (11,1-33,1)
HR (IC al 95%)	0,1 (0,05- 0,21)	
Migliore risposta complessiva (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Tasso di risposta complessiva[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Durata mediana della risposta complessiva, mesi (intervallo)	Non raggiunta (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Tasso di risposta (CR, VGPR, PR)[c, d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Durata mediana della risposta, mesi (intervallo)	Non raggiunta (1,9+; 58,9+)	Non raggiunta (4,6; 49,7+)
Tasso di miglioramento sostenuto dell'emoglobina[c, e](%)	77,3	42,7

IC=intervallo di confidenza; CR=risposta completa; HR=hazard ratio; MR=risposta minore; PR=risposta parziale; R=Rituximab; VGPR=risposta parziale molto buona

* Tempo mediano di follow-up durante lo studio = 49,7 mesi.

[a] Valutata dall'IRC.

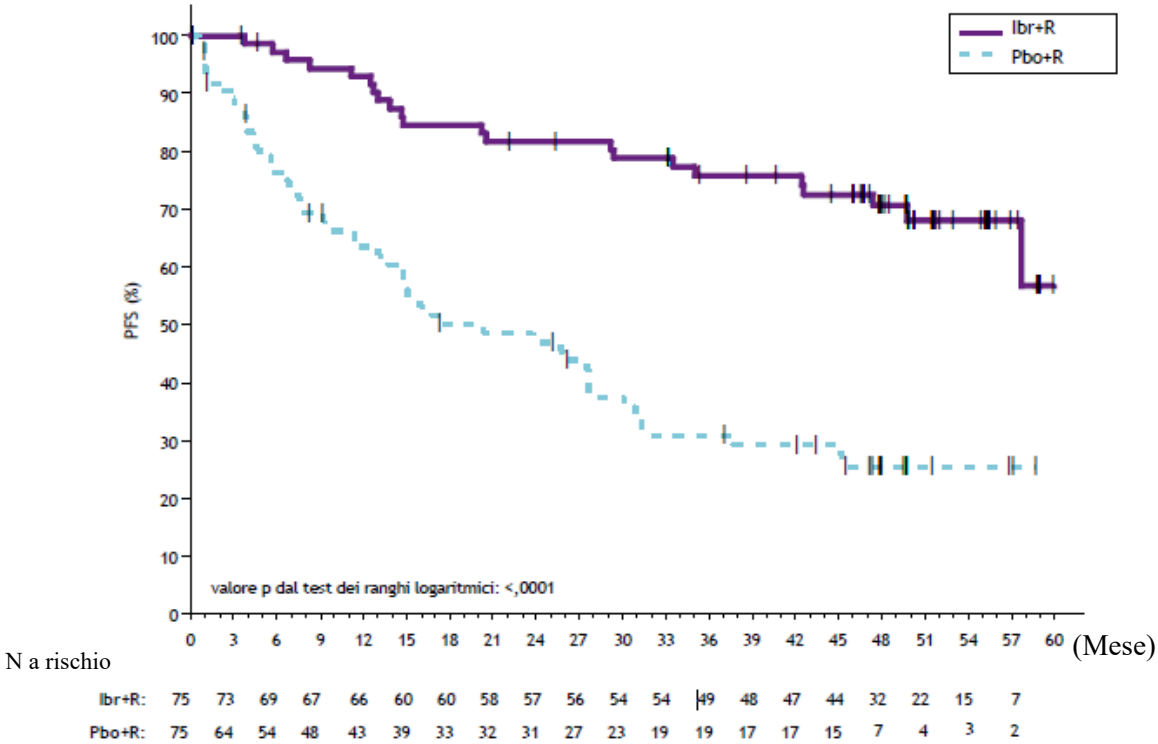
[b] Le stime della PFS a 4 anni erano 70,6% [IC 95% (58,1- 80,0)] nel braccio con IMBRUVICA + R rispetto a 25,3% [IC al 95% (15,3- 36,6)] nel braccio con placebo + R.

[c] Il p-value associato al tasso di risposta era < 0,0001.

[d] Il tasso di risposta era 76% vs. 41% nei pazienti naïve al trattamento e 76% vs. 22% nei pazienti precedentemente trattati per, rispettivamente, il braccio con IMBRUVICA + R vs. il braccio con placebo + R.

[e] Definito come aumento ≥ 2 g/dl dal basale indipendentemente dal valore al basale, o un aumento > 11 g/dl con un miglioramento ≥ 0,5 g/dl se il basale era ≤ 11 g/dl.

Figura 12. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1127-CA (analisi finale)



Lo studio PCYC-1127-CA prevedeva un braccio di monoterapia separato costituito da 31 pazienti con WM precedentemente trattata che non avevano risposto a una precedente terapia contenente rituximab e che hanno ricevuto IMBRUVICA in monoterapia. L'età mediana era di 67 anni (intervallo: 47-90 anni). L'81% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 0 o 1, mentre il 19% presentava un ECOG performance status al basale pari a 2. Il numero mediano di precedenti trattamenti era 4 (intervallo: 1-7 trattamenti). Con un follow-up complessivo di 61 mesi, il tasso di risposta osservato nel braccio di monoterapia dello studio PCYC-1127-CA secondo la valutazione dell'IRC era del 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). La durata mediana della risposta è stata di 33 mesi (intervallo da 2,4 a 60,2+ mesi). Secondo l'IRC, il tasso di risposta complessivo osservato nel braccio di monoterapia è stato dell'87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). La durata mediana della risposta complessiva è stata di 39 mesi (intervallo da 2,07 a 60,2+ mesi).

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di IMBRUVICA in pazienti pediatrici e in giovani adulti con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario sono state valutate in uno studio multicentrico di fase 3 in aperto suddiviso in due parti (LYM3003) di IMBRUVICA in associazione con una terapia standard costituita da un regime a base di rituximab, ifosfamide, carboplatino,

etoposide e desametasone (RICE) o da un regime a base di rituximab, vincristina, ifosfamide, carboplatino, idarubicina e desametasone (RVICI).

Nella parte 1 dello studio (21 pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni) è stata valutata la dose da utilizzare nella parte 2 (51 pazienti di età compresa tra 3 e 19 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Nella parte 2 i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una dose giornaliera di IMBRUVICA di 440 mg/m^2 (se di età inferiore a 12 anni) o di 329 mg/m^2 (se di età pari o superiore a 12 anni) insieme alla terapia standard oppure la sola terapia standard fino a completamento di 3 cicli di trattamento, trapianto, progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di superiorità per sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) non è stato raggiunto, suggerendo che l'aggiunta di ibrutinib al regime RICE o RVICI non comporti alcun beneficio aggiuntivo (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Ibrutinib è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, con un T_{max} mediano di 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta in condizioni di digiuno (n = 8) era 2,9% (90% IC = 2,1-3,9) e raddoppiava quando era associata ad un pasto. La farmacocinetica di ibrutinib non differisce in modo significativo in pazienti con differenti neoplasie delle cellule B. L'esposizione di ibrutinib aumenta con dosi fino a 840 mg. La AUC allo stato stazionario osservata nei pazienti con la dose di 560 mg è (media ± deviazione standard) 953 ± 705 ng·h/mL. La somministrazione di ibrutinib in condizioni di digiuno risulta in circa il 60% dell'esposizione (AUC_{last}) rispetto alla somministrazione 30 minuti prima o *3*0 minuti dopo (cioè con un pasto) o 2 ore dopo una colazione ad alto contenuto di grassi.

La solubilità di ibrutinib è dipendente dal pH, con minore solubilità al pH più elevato. In soggetti sani a digiuno ai quali era stata somministrata una dose singola di 560 mg di ibrutinib dopo aver somministrato 40 mg di omeprazolo una volta al giorno per 5 giorni, rispetto al solo ibrutinib, i rapporti medi geometrici (90% CI) sono stati 83% (68-102%), 92% (78-110%) e 38% (26-53%) per AUC_{0-24}, AUC_{last}, and C_{max}, rispettivamente.

Distribuzione
Il legame reversibile di ibrutinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è del 97,3% e non dipende dalla concentrazione nel intervallo tra 50 e 1.000 ng/mL. Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario ($V_{d,ss}$/F) è circa 10.000 L.

Metabolismo
Ibrutinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 a produrre un metabolita diidrodiolico che possiede un'attività inibitoria nei confronti di BTK circa 15 volte minore di quella di ibrutinib. Il coinvolgimento di CYP2D6 nel metabolismo di ibrutinib sembra essere minimo.

Pertanto non sono necessarie precauzioni nei pazienti con differenti genotipi di CYP2D6.

Eliminazione
L'eliminazione apparente (CL/F) è circa 1 000 L/h. L'emivita di ibrutinib è di 4-13 ore.
Dopo una singola somministrazione orale di [^{14}C]-ibrutinib radiomarcato in soggetti sani, il 90% circa della radioattività è stato escreto entro 168 ore, per la maggior parte (80%) nelle feci e < 10% nelle urine. Ibrutinib immodificato costituiva circa l'1% del prodotto radiomarcato escreto nelle feci ed era assente nelle urine.

Popolazioni speciali

Anziani
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che l'età non influenza significativamente l'eliminazione di ibrutinib dalla circolazione sanguigna.

Popolazione pediatrica
I dati farmacocinetici mostrano che le esposizioni a ibrutinib nei bambini con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario di età pari o superiore a 12 anni in terapia con una dose giornaliera di 329 mg/m^2 e nei bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni in terapia con una dose giornaliera di 440 mg/m^2 sono rientrate generalmente nell'intervallo delle esposizioni osservate tra i pazienti adulti in terapia con una dose giornaliera di 560 mg.

Sesso
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che il sesso non influenza significativamente l'eliminazione di ibrutinib dalla circolazione sanguigna.

Etnia
Non ci sono dati sufficienti a valutare il potenziale effetto dell'etnia sulla farmacocinetica di ibrutinib.

Peso corporeo
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che il peso corporeo (intervallo: 41-146 kg; media (DS): 83 [19 kg]) ha avuto effetto trascurabile sull'eliminazione di ibrutinib.

Compromissione renale
Ibrutinib ha un'eliminazione renale minima; l'escrezione urinaria di metaboliti è < 10% della dose. Finora non sono stati condotti studi specifici in soggetti con funzione renale compromessa. Non ci sono dati in pazienti con compromissione renale severa o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica
Ibrutinib è metabolizzato nel fegato. È stato eseguito uno studio sulla compromissione epatica in pazienti non oncologici somministrando una singola dose di 140 mg di medicinale a digiuno. L'effetto della compromissione epatica variava sostanzialmente tra gli individui, ma in media è stato osservato un aumento di 2,7, 8,2 e 9,8 volte dell'esposizione a ibrutinib (AUC_{last}) in soggetti rispettivamente con compromissione epatica lieve (n = 6; Child-Pugh classe A), moderata (n = 10; Child-Pugh classe B) e severa (n = 8, Child-Pugh classe C). Anche la frazione libera di ibrutinib è aumentata con la gravità della compromissione, rispettivamente del 3%, 3,8% e 4,8% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto al 3,3% nel plasma dei controlli sani di questo studio. L'aumento corrispondente dell'esposizione di ibrutinib non legato ($AUC_{unbound, last}$) è stimato essere di 4,1, 9,8 e 13 volte rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con substrati/inibitori del trasporto.
Studi *in vitro* hanno indicato che ibrutinib non è un substrato di P-gp né di altri trasportatori maggiori ad eccezione di OCT2. Il metabolita diidrodiolico e gli altri metaboliti sono substrati di P-gp. Ibrutinib è un inibitore *in vitro* di P-gp e BCRP (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I seguenti effetti avversi sono stati osservati in studi della durata di 13 settimane in ratti e cani. Ibrutinib ha mostrato di indurre effetti gastrointestinali (feci molli/diarrea e/o infiammazione) e deplezione linfoide in ratti e cani con un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) di 30 mg/kg/die in entrambe le specie. Sulla base dell'esposizione media (AUC) alla dose clinica di 560 mg/die, i rapporti delle AUC erano 2,6 e 21 al NOAEL in ratti maschi e femmine, e 0,4 e 1,8 al NOAEL in cani maschi e femmine, rispettivamente. I margini del LOEL (Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/die) nel cane sono di 3,6 volte (maschi) e 2,3 volte (femmine). Nei ratti, una moderata atrofia acinare pancreatica (considerata dannosa) è stata osservata a dosi ≥ 100 mg/kg in ratti maschi (margine di esposizione AUC di 2,6 volte) e non è stata osservata nelle femmine a dosi fino a 300 mg/kg/die (margine di esposizione AUC di 21,3 volte). Una lieve diminuzione di osso trabecolare e corticale è stata osservata in ratti femmina con somministrazioni ≥ 100 mg/kg/die (margine di esposizione AUC di 20,3 volte). Tutti gli effetti avversi gastrointestinali, linfoidi e ossei si sono risolti dopo periodi tra 6 e 13 settimane. Gli effetti avversi pancreatici si sono risolti parzialmente durante periodi simili.

Non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo.

Cancerogenicità/genotossicità
Ibrutinib non è risultato carcinogenico in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2) a dosi orali fino a 2 000 mg/kg/die con un margine di esposizione di circa 23 (maschi) a 37 (femmine) volte l'AUC umana di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno.
Ibrutinib non ha mostrato proprietà genotossiche nei test in batteri, cellule di mammifero o nei topi**.**

Tossicità riproduttiva
In ratte gravide, ibrutinib alla dose di 80 mg/kg/die è risultato associato a un aumento di perdite post-impianto e di malformazioni viscerali (cuore e vasi maggiori) e modificazioni scheletriche con un margine di esposizione 14 volte l'AUC rilevata nei pazienti alla dose di 560 mg al giorno. A dosi ≥ 40 mg/kg/die, ibrutinib è risultato associato a diminuzione del peso dei feti (rapporto di AUC ≥ 5,6 rispetto alla dose di 560 mg al giorno nei pazienti). Di conseguenza il NOAEL fetale era di 10 mg/kg/die (circa 1,3 volte l'AUC di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno (vedere paragrafo 4.6).

Nei conigli in gravidanza, ibrutinib alla dose di 15 mg/kg/giorno o maggiore era associato a malformazioni dello scheletro (fusione dello sterno) e ibrutinib alla dose di 45 mg/kg/giorno era associato ad una aumentata perdita post impianto. Ibrutinib ha causato malformazioni nei conigli alla dose di 15 mg/kg/giorno (circa 2,0 volte l'esposizione (AUC) nei pazienti con MCL ai quali son stati somministrati 560 mg al giorno di ibrutinib e 2,8 volte l'esposizione nei pazienti con CLL o WM che hanno ricevuto ibrutinib alla dose di 420 mg al giorno). Di conseguenza il NOAEL fetale era 5 mg/kg/giorno (circa 0,7 volte l'AUC di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno) (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulle capacità riproduttive nei ratti maschi o femmine fino alla massima dose testata di 100 mg/kg/giorno (HED,
dose equivalente nell'uomo 16 mg/kg/giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato (E487)

Involucro della capsula
Gelatina
Titanio biossido (E171)

Inchiostro di stampa
Shellac
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene.

Ogni confezione contiene un flacone con 90 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/001 (90 capsule rigide)
EU/1/14/945/002 (120 capsule rigide)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 ottobre 2014
Data del rinnovo più recente: 25 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film.
IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film.
IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film.
IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMBRUVICA 140 MG compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di ibrutinib

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa rivestita con film da 140 mg contiene 28 mg di lattosio monoidrato

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 280 mg di ibrutinib

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa da 280 mg contiene 56 mg di lattosio monoidrato

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 420 mg di ibrutinib

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa da 420 mg contiene 84 mg di lattosio monoidrato

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 560 mg di ibrutinib

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa da 560 mg contiene 112 mg di lattosio monoidrato

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film.
Compressa circolare (9 mm) di colore da giallo-verde a verde, con stampato su un lato “ibr” e “140” sull’altro.

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film.
Compresse oblunghe di colore viola (15 mm di lunghezza e 7 mm di larghezza), con impresso "ibr" su un lato e "280" sull'altro lato.

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe di colore da giallo-verde a verde (17,5 mm di lunghezza e 7,4 mm di larghezza), con impresso "ibr" su un lato e "420" sull’altro lato.

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe di colore giallo-arancio (19 mm di lunghezza e 8,1 mm di larghezza), con impresso "ibr" su un lato e "560" sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (*mantle cell lymphoma*, MCL) recidivato o refrattario.

IMBRUVICA in monoterapia o in associazione con rituximab oppure obinutuzumab o venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) precedentemente non trattata (vedere paragrafo 5.1).

IMBRUVICA in monoterapia o in associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata. IMBRUVICA in associazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con WM.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

MCL
La dose raccomandata per il trattamento del MCL è di 560 mg una volta al giorno.

CLL e WM
La dose raccomandata per il trattamento di CLL e WM, sia in monoterapia che in associazione, è di 420 mg una volta al giorno (per i dettagli sui regimi di associazione vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con IMBRUVICA deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non è più tollerato dal paziente. In associazione con venetoclax per il trattamento della CLL, IMBRUVICA deve essere somministrato come monoterapia per 3 cicli (1 ciclo è pari a 28 giorni), seguiti da 12 cicli di IMBRUVICA più venetoclax. Per informazioni complete sulla posologia di venetoclax vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di venetoclax.

Nel somministrare IMBRUVICA in associazione con la terapia anti-CD20, si raccomanda di somministrare IMBRUVICA prima della terapia anti-CD20 se somministrati lo stesso giorno.

Aggiustamento della dose

Inibitori moderati e potenti di CYP3A4 aumentano l'esposizione di ibrutinib (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La dose di ibrutinib deve essere ridotta a 280 mg una volta al giorno quando usato in associazione a inibitori moderati di CYP3A4.

La dose di ibrutinib deve essere ridotta a 140 mg una volta al giorno o sospesa fino a 7 giorni quando usato in associazione a forti inibitori di CYP3A4.

La terapia con IMBRUVICA deve essere sospesa in caso di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2, di aritmie cardiache di grado 3, di tossicità non

ematologica di grado ≥ 3, di neutropenia di grado 3 o superiore con infezione o febbre, o di tossicità ematologiche di grado 4. Una volta che i sintomi della tossicità sono regrediti a grado 1 o al basale (risoluzione), riprendere la terapia con IMBRUVICA alla dose raccomandata indicata nelle tabelle sottostanti.

Le modifiche della dose raccomandata per gli eventi non cardiaci sono descritte di seguito:

Eventi†	**Comparsa della tossicità**	**MCL: modifiche della dose dopo risoluzione**	**CLL/WM: modifiche della dose dopo risoluzione**
Tossicità non ematologiche di grado 3 o 4 Neutropenia di grado 3 o 4 con infezione o febbre Tossicità ematologiche di grado 4	Prima*	riprendere con 560 mg al giorno	riprendere con 420 mg al giorno
	Seconda	riprendere con 420 mg al giorno	riprendere con 280 mg al giorno
	Terza	riprendere con 280 mg al giorno	riprendere con 140 mg al giorno
	Quarta	interrompere IMBRUVICA	interrompere IMBRUVICA

† Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), o sui criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) per le tossicità ematologiche in CLL/SLL.

* Quando il trattamento viene ripreso, usare la stessa dose o la dose minore in base alla valutazione del rischio-beneficio. Se la tossicità è ricorrente, ridurre la dose giornaliera di 140 mg.

Le modifiche della dose raccomandata per gli eventi di insufficienza cardiaca o le aritmie cardiache sono descritte di seguito:

Eventi	**Comparsa della tossicità**	**MCL: modifiche della dose dopo risoluzione**	**CLL/WM: modifiche della dose dopo risoluzione**
Insufficienza cardiaca di grado 2	Prima	riprendere con 420 mg al giorno	riprendere con 280 mg al giorno
	Seconda	riprendere con 280 mg al giorno	riprendere con 140 mg al giorno
	Terza	interrompere Imbruvica	
Aritmie cardiache di grado 3	Prima	riprendere con 420 mg al giorno†	riprendere con 280 mg al giorno†
	Seconda	interrompere Imbruvica	
Insufficienza cardiaca di grado 3 o 4 Aritmie cardiache di grado 4	Prima	interrompere Imbruvica	

† Valutare il rischio- beneficio prima di riprendere il trattamento.

Dose saltata

Se una dose non viene assunta all'orario programmato, può essere assunta appena possibile il giorno stesso, ritornando al normale schema posologico il giorno seguente. Il paziente non deve assumere compresse supplementari per compensare la dose saltata.

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario uno specifico aggiustamento della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti con compromissione renale. Pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono stati trattati negli studi clinici con IMBRUVICA. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (*clearance* della creatinina superiore a 30 mL/min). Deve essere mantenuta l'idratazione e i livelli sierici di creatinina devono essere monitorati periodicamente. La somministrazione di IMBRUVICA a pazienti con compromissione renale severa (*clearance* della creatinina < 30 mL/min) deve avvenire solo se il beneficio potenziale supera il rischio ed è necessario monitorare attentamente i pazienti per rilevare segni di tossicità. Non ci sono dati in pazienti con compromissione renale severa o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Ibrutinib è metabolizzato nel fegato. In uno studio sulla compromissione epatica, i dati hanno mostrato un aumento dell'esposizione di ibrutinib (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh), la dose raccomandata è di 280 mg al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B di Child Pugh), la dose raccomandata è di140 mg al giorno. Monitorare i pazienti per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA e seguire le raccomandazioni per la modifica della dose secondo necessità. La somministrazione di IMBRUVICA a pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child Pugh) non è raccomandata.

Severa cardiopatia
I pazienti con una malattia cardiovascolare severa sono stati esclusi dagli studi clinici con IMBRUVICA.

Popolazione pediatrica
L'uso di IMBRUVICA nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra0 e 18 anni non è raccomandato, in quanto l'efficacia non è stata stabilita.
I dati al momento disponibili per i pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B mature sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione
IMBRUVICA deve essere somministrato per via orale una volta al giorno con un bicchiere di acqua, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Le compresse devono essere inghiottite intere con acqua e non devono essere spezzate o masticate. IMBRUVICA non deve essere assunto con succo di pompelmo o arance amare (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'uso delle preparazioni contenenti Erba di San Giovanni è controindicato nei pazienti in trattamento con IMBRUVICA.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventi di sanguinamento
Sono stati riportati eventi di sanguinamento in pazienti trattati con IMBRUVICA, con o senza trombocitopenia. Questi includono eventi di sanguinamento minori come contusione, epistassi, petecchie; ed eventi di sanguinamento maggiori, alcuni fatali, che comprendono sanguinamento gastrointestinale, emorragia intracranica ed ematuria.

Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati in associazione a IMBRUVICA.

L'uso di anticoagulanti o medicinali che inibiscono la funzione piastrinica (agenti antipiastrinici) in concomitanza con IMBRUVICA aumenta il rischio di sanguinamento maggiore. Un rischio più elevato di sanguinamento maggiore è stato osservato con gli agenti anticoagulanti rispetto agli agenti antipiastrinici. Considerare i rischi e i benefici della terapia anticoagulante o antiaggregante quando co-somministrata con IMBRUVICA. Monitorare per segni e sintomi di sanguinamento.

Gli integratori alimentari come olii di pesce e preparati a base di vitamina E devono essere evitati.

IMBRUVICA deve essere sospeso almeno 3-7 giorni pre e post-chirurgia, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento.

Il meccanismo alla base degli eventi emorragici non è stato pienamente compreso. I pazienti con diatesi emorragica congenita non sono stati studiati.

Leucostasi
Sono stati riportati casi di leucostasi in pazienti trattati con IMBRUVICA. Un elevato numero di linfociti circolanti (> 400 000/mcl) può conferire un aumento del rischio. Considerare una sospensione temporanea di IMBRUVICA. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Somministrare misure di supporto come idratazione e/o citoriduzione ove indicato.

Rottura splenica
Sono stati segnalati casi di rottura splenica in seguito a interruzione del trattamento con IMBRUVICA. È necessario monitorare attentamente lo stato della malattia e le dimensioni della milza (ad es. esame obiettivo, ecografia) quando il trattamento con IMBRUVICA viene interrotto temporaneamente o definitivamente. I pazienti che accusano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla omolaterale devono essere valutati ed una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione.

Infezioni
Sono state osservate infezioni (che includono sepsi, sepsi neutropenica, infezioni batteriche, virali o fungine) in pazienti trattati con IMBRUVICA. Alcune di queste infezioni sono state associate ad ospedalizzazione e decesso. Molti pazienti con infezioni fatali avevano anche neutropenia. I pazienti devono essere monitorati in caso si presenti febbre, test di funzionalità epatica anomala, neutropenia e infezioni, e ove indicato deve essere istituita un'appropriata terapia antinfettiva. Considerare una profilassi in base allo standard di cura nei pazienti a maggior rischio di infezioni opportunistiche.

Casi di infezioni fungine invasive, compresi casi di aspergillosi, criptococcosi e infezioni da Pneumocystis jiroveci sono stati riportati in seguito all'uso di ibrutinib. I casi riportati di infezioni fungine invasive sono stati associati a esiti fatali.

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), inclusi casi mortali, in seguito all'uso di ibrutinib nel contesto di una terapia immunosoppressiva precedente o concomitante. I medici devono prendere in considerazione la PML, come diagnosi differenziale, nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali, o con un peggioramento degli stessi. Se si sospetta la PML devono essere effettuate le appropriate valutazioni diagnostiche e deve essere sospeso il trattamento fino a quando la diagnosi di PML non sia esclusa. In caso di dubbi, si deve fare riferimento ad un neurologo ed è necessario prendere in considerazione le misure diagnostiche appropriate per la PML, che includono la risonanza magnetica (MRI), preferibilmente con contrasto, il test del fluido cerebrospinale (*cerebrospinal fluid*, CSF) per la presenza di DNA del virus JC e valutazioni neurologiche ripetute.

Eventi epatici
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si sono manifestati casi di epatotossicità, riattivazione dell'epatite B e casi di epatite E, che potrebbe essere cronica. Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si

è manifestata insufficienza epatica, inclusi eventi fatali. È necessario valutare la funzionalità epatica e lo stato di epatite virale prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA. I pazienti devono essere periodicamente monitorati per la presenza di cambiamenti nei parametri della funzionalità epatica durante il trattamento. In base alle indicazioni cliniche, devono essere eseguiti test sierologici e di carica virale per l'epatite infettiva, secondo le linee guida cliniche locali. Per i pazienti con diagnosi di eventi epatici, considerare il consulto con un esperto epatologo per la gestione.

Citopenie
Sono state riportate citopenie di grado 3 o 4 comparse con il trattamento (neutropenia, trombocitopenia e anemia) in pazienti trattati con IMBRUVICA. Controllare l'emocromo completo mensilmente.

Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)
Sono stati riportati casi di ILD nei pazienti trattati con IMBRUVICA. Bisogna monitorare i pazienti nel caso di sintomi polmonari indicativi di ILD. Se si manifestano i sintomi, interrompere IMBRUVICA e gestire in maniera appropriata la ILD. Se i sintomi persistono, considerare i rischi e i benefici del trattamento con IMBRUVICA e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose.

Aritmie cardiache e insufficienza cardiaca
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA si sono verificate aritmie cardiache ed insufficienza cardiaca gravi e fatali. I pazienti di età avanzata, con ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* ≥ 2 o con comorbidità cardiache possono presentare un rischio maggiore di eventi, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi. Sono stati riportati fibrillazione atriale, flutter atriale tachiaritmia ventricolare e insufficienza cardiaca, soprattutto in pazienti con infezioni acute o fattori di rischio cardiaci tra cui ipertensione, diabete mellito e anamnesi di aritmia cardiaca.

Prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA, deve essere effettuata un'appropriata valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento clinico della funzione cardiaca e gestirli clinicamente. Considerare ulteriori valutazioni (es. ECG, ecocardiogramma) come indicato per i pazienti con problemi cardiovascolari.

Per i pazienti che presentano importanti fattori di rischio per eventi cardiaci, valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di avviare il trattamento con IMBRUVICA; si può valutare un trattamento alternativo.

Nei pazienti che sviluppano segni e/o sintomi di tachiaritmia ventricolare, IMBRUVICA deve essere temporaneamente interrotto e deve essere effettuata un'accurata valutazione clinica del rischio / beneficio prima di riprendere la terapia.

Nei pazienti con fibrillazione atriale pre-esistente che richiedono una terapia anticoagulante, devono essere considerate delle opzioni di trattamento alternative ad IMBRUVICA. Nei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante il trattamento con IMBRUVICA deve essere effettuata una attenta valutazione del rischio di patologia tromboembolica. Nei pazienti ad alto rischio e dove non sono disponibili alternative ad IMBRUVICA, deve essere considerato un trattamento strettamente controllato con gli anticoagulanti.

I pazienti devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi di insufficienza cardiaca durante il trattamento con IMBRUVICA. In alcuni di questi casi, l'insufficienza cardiaca si è risolta o è migliorata dopo la sospensione o una riduzione della dose di IMBRUVICA.

Accidenti cerebrovascolari
Nei pazienti trattati con IMBRUVICA sono stati segnalati casi di accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico, inclusi decessi, con e senza concomitante fibrillazione atriale e/o ipertensione. Tra i casi per cui è stato riportato il periodo di latenza, dall'inizio del trattamento con IMBRUVICA all'insorgenza di patologie vascolari di tipo ischemico a carico del sistema nervoso centrale sono trascorsi nella maggior parte dei casi diversi mesi (più di 1 mese nel 78 % dei casi e più

di 6 mesi nel 44 % dei casi), il che evidenzia la necessità di un monitoraggio regolare dei pazienti (vedere paragrafo 4.4 Aritmia cardiaca e ipertensione e paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale
Sono stati riportati casi di sindrome da lisi tumorale (*tumour lysis syndrome*, TLS) durante la terapia con IMBRUVICA. I pazienti a rischio di sviluppo della sindrome da lisi tumorale sono quelli che hanno evidenziato una elevata massa tumorale prima dell'inizio del trattamento. È necessario monitorare attentamente questi pazienti e prendere le dovute precauzioni.

Tumore della pelle non melanoma
I tumori della pelle non-melanoma sono stati riportati più di frequente nei pazienti in trattamento con IMBRUVICA rispetto ai pazienti trattati con i medicinali di confronto in analisi aggregate di studi comparativi e randomizzati di fase 3. Monitorare i pazienti per la comparsa di tumore della pelle non-melanoma.

Ipertensione
Pazienti trattati con IMBRUVICA hanno manifestato ipertensione (vedere paragrafo 4.8). Monitorare regolarmente la pressione arteriosa nei pazienti trattati con IMBRUVICA e iniziare o regolare la terapia antipertensiva per tutta la durata del trattamento con IMBRUVICA, ove necessario.

Linfoistiocitosi emofagocitica (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)
Fra i pazienti trattati con IMBRUVICA sono stati riportati casi di HLH (inclusi casi fatali). L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria patologica potenzialmente fatale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica estrema. L'HLH è caratterizzata da febbre, epatosplenomegalia, ipertrigliceridemia, elevati valori di ferritina sierica e citopenie. I pazienti devono essere informati sui sintomi di HLH. I pazienti che presentano manifestazioni precoci di attivazione immunitaria patologica devono essere valutati immediatamente ed una diagnosi di HLH deve essere presa in considerazione.

Interazioni con altri medicinali
La co-somministrazione di inibitori potenti o moderati di CYP3A4 con IMBRUVICA può portare ad un aumento dell'esposizione ad ibrutinib e di conseguenza ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori di CYP3A4 può portare ad una ridotta esposizione ad IMBRUVICA e di conseguenza ad un rischio di perdita di efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di IMBRUVICA con inibitori potenti di CYP3A4 e induttori potenti o moderati di CYP3A4 deve essere evitato quando possibile e la co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo quando i benefici potenziali sono chiaramente maggiori dei rischi potenziali. Se deve essere utilizzato un inibitore di CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se deve essere utilizzato un induttore di CYP3A4, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni di perdita di efficacia di IMBRUVICA.

Donne potenzialmente fertili
Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con IMBRUVICA (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti con effetti noti
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

Ogni compressa rivestita con film contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ibrutinib viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 enzima 3A4 (CYP3A4).

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib
L'uso di IMBRUVICA in concomitanza a medicinali che inibiscono il CYP3A4 in modo forte o moderato può aumentare l'esposizione di ibrutinib e gli inibitori potenti di CYP3A4 devono essere evitati.

Inibitori forti di CYP3A4
La co-somministrazione di ketoconazolo, un inibitore molto potente di CYP3A4, in 18 soggetti sani a digiuno ha aumentato l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib di 29 e 24 volte, rispettivamente. Simulazioni condotte a digiuno suggeriscono che la claritromicina, un inibitore potente di CYP3A4, può aumentare l'AUC di ibrutinib di 14 volte. Nei pazienti con tumori delle cellule-B che assumono IMBRUVICA con il cibo, la co-somministrazione di voriconazolo, un inibitore potente di CYP3A4 ha aumentato la C_{max} di 6,7 volte e l'AUC di 5,7 volte. Gli inibitori potenti di CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazolo, nefazodone, cobicistat, voriconazolo e posaconazolo) devono essere evitati. Se il beneficio supera il rischio e un potente inibitore di CYP3A4 deve essere somministrato, la dose di IMBRUVICA deve essere ridotta a 140 mg per la durata di utilizzo dell'inibitore o IMBRUVICA sospeso temporaneamente (per 7 giorni o meno). Monitorare attentamente i pazienti per la tossicità e, se necessario, seguire le linee guida di modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori moderati di CYP3A4
Nei pazienti con tumori delle cellule-B che assumono IMBRUVICA con il cibo, la co-somministrazione di eritromicina, un inibitore di CYP3A4, ha aumentato la C_{max} di 3,4 volte e l'AUC di 3,0 volte. Se è indicato un inibitore moderato di CYP3A4 (ad es. fluconazolo, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone e dronedarone), ridurre la dose di IMBRUVICA a 280 mg per la durata di utilizzo dell'inibitore. Monitorare attentamente il paziente per rilevare la tossicità e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose come necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori deboli di CYP3A4
Simulazioni condotte a digiuno suggeriscono che gli inibitori deboli di CYP3A4, azitromicina e fluvoxamina, possono aumentare l'AUC di ibrutinib non più di 2 volte. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in associazione a inibitori deboli. Monitorare attentamente il paziente per rilevare la tossicità e seguire le linee guida sull'aggiustamento della dose come necessario.

L'assunzione di succo di pompelmo, contenente inibitori di CYP3A4, in otto soggetti sani ha aumentato l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib di circa 4- e 2-volte, rispettivamente. Devono essere evitati pompelmi e arance amare durante il trattamento con IMBRUVICA, poiché contengono inibitori moderati di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib
La somministrazione di IMBRUVICA con induttori di CYP3A4 può diminuire le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.

La co-somministrazione di rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, in 18 soggetti sani a digiuno, ha diminuito l'esposizione (C_{max} e AUC) di ibrutinib del 92 e 90%, rispettivamente. Evitare l'uso concomitante di induttori potenti o moderati di CYP3A4 (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni sono controindicate durante il trattamento con IMBRUVICA poiché l'efficacia può essere ridotta. Considerare medicinali alternativi con una minore induzione di CYP3A4. Se il beneficio supera il rischio e un induttore potente o moderato di CYP3A4 deve essere usato, monitorare attentamente il paziente per la perdita di efficacia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Deboli induttori possono essere usati in concomitanza con IMBRUVICA, tuttavia i pazienti devono essere monitorati per perdita potenziale di efficacia.

La solubilità di ibrutinib è dipendente dal pH, con minore solubilità al pH più elevato. Una C_{max} inferiore è stata osservata in soggetti sani a digiuno ai quali era stata somministrata una singola dose di 560 mg di ibrutinib dopo aver somministrato 40 mg di omeprazolo una volta al giorno per 5 giorni (vedere paragrafo 5.2). Non vi è alcuna evidenza che la C_{max} inferiore abbia significato clinico e i

medicinali che aumentano il pH dello stomaco (ad es. inibitori della pompa protonica) sono stati utilizzati senza restrizioni negli studi clinici pivotal.

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da ibrutinib
Ibrutinib è un inibitore della P-gp e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Siccome non sono disponibili dati clinici su questa interazione, non si può escludere che ibrutinib possa inibire la P-gp intestinale e BCRP dopo una dose terapeutica. Per minimizzare una potenziale interazione nel tratto GI, i substrati di P-gp e di BCRP che sono somministrati per via orale e che hanno un indice terapeutico ristretto, come la digossina o il metotrexato, devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo IMBRUVICA. Ibrutinib può inibire BCRP anche nel fegato e aumentare l'esposizione di prodotti medicinali che subiscono l'efflusso epatico mediato da BCRP come ad esempio la rosuvastatina.

Negli studi di ibrutinib (420 mg) in associazione con venetoclax (400 mg) in pazienti con CLL è stato osservato un aumento dell'esposizione a venetoclax (circa 1,8 volte in base all'AUC) rispetto ai dati di venetoclax in monoterapia.

In uno studio di interazione tra medicinali, nei pazienti con tumori delle cellule-B, una singola dose di 560 mg di ibrutinib non ha mostrato un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del midazolam substrato del CYP3A4. Nello stesso studio, 2 settimane di trattamento con ibrutinib a 560 mg al giorno non ha mostrato un effetto clinicamente rilevante sulle farmacocinetiche dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel), del midazolam substrato del CYP3A4 e del bupropione substrato del CYP2B6.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione femminile
Sulla base dei dati ottenuti negli animali, IMBRUVICA può causare danno al feto quando somministrato a donne in gravidanza. Le donne devono evitare gravidanze mentre assumono IMBRUVICA e per almeno 3 mesi dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con IMBRUVICA e per tre mesi dopo la sospensione del trattamento.

Gravidanza
IMBRUVICA non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Non ci sono dati sull'uso di IMBRUVICA in donne in gravidanza. Gli studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento
Non è noto se ibrutinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con IMBRUVICA.

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulle capacità riproduttive nei ratti maschi o femmine fino alla dose massima testata, 100 mg/kg/giorno (*Human Equivalent Dose* [HED], dose equivalente nell'uomo 16 mg/kg/giorno) (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati degli effetti di ibrutinib sulla fertilità dell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IMBRUVICA altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Stanchezza, capogiro e astenia sono stati segnalati in alcuni pazienti che assumevano IMBRUVICA e questi devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comunemente verificatesi (≥ 20%,) erano diarrea, neutropenia, dolore muscoloscheletrico, emorragia (ad es. lividura), eruzione cutanea, nausea, trombocitopenia, artralgia e infezione delle vie respiratorie superiori. Le reazioni avverse più comuni di grado 3/4 (≥ 5%,) erano neutropenia, linfocitosi, trombocitopenia, ipertensione ed infezione polmonare.

Tabella delle reazioni avverse
Il profilo di sicurezza si basa sui dati aggregati provenienti da 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA in quattro studi clinici di fase 2 e otto studi randomizzati di fase 3 e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Negli studi clinici, i pazienti trattati per MCL hanno ricevuto IMBRUVICA alla dose di 560 mg una volta al giorno, mentre i pazienti trattati per CLL o WM hanno ricevuto IMBRUVICA alla dose di 420 mg una volta al giorno. Tutti i pazienti negli studi clinici hanno ricevuto IMBRUVICA fino a progressione della malattia o fino a quando il trattamento non era più tollerato, ad eccezione degli studi di IMBRUVICA in associazione con venetoclax, nei quali i pazienti hanno ricevuto un trattamento di durata fissa (Studi CLL3011 e PCYC-1142-CA). La durata mediana del trattamento con IMBRUVICA nell'insieme dei dati aggregati raccolti è stata di 14,7 mesi. La durata mediana del trattamento per CLL/SLL è stata di 14,7 mesi (fino a 52 mesi), di 11,7 mesi (fino a 28 mesi) per MCL, di 21,6 mesi (fino a 37 mesi) per WM.

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con ibrutinib con patologie linfoproliferative delle cellule B e quelle emerse nella esperienza post-marketing sono elencate di seguito suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e per gruppo di frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti con tumori delle cellule-B[†]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (Tutti i gradi)	Reazioni avverse	Tutti i gradi (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezione polmonare [*#] Infezione delle vie respiratorie superiori. Infezione della pelle[*]	12 21 15	7 1 2
	Comune	Sepsi[*#] Infezione del tratto urinario Sinusite[*]	3 9 9	3 1 1
	Non comune	Infezioni criptococciche[*] Infezioni pneumocistiche[*#] Infezioni da Aspergillus[*] Riattivazione Epatite B[@ #]	< 1 < 1 < 1 < 1	0 < 1 < 1 < 1
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Cancro della cute non-melanoma[*] Carcinoma basocellulare Carcinoma a cellule squamose	5 3 1	1 < 1 < 1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia[*] Trombocitopenia[*] Linfocitosi[*]	39 29 15	31 8 11
	Comune	Neutropenia febbrile Leucocitosi	4 4	4 4
	Raro	Sindrome da leucostasi	< 1	< 1
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Malattia polmonare interstiziale[*,#]	2	< 1

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperuricemia	9	1
	Non comune	Sindrome da lisi tumorale	1	1
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro	12	< 1
		Cefalea	19	1
	Comune	Neuropatia periferica[*]	7	< 1
	Non comune	Accidente cerebrovascolare[#]	< 1	< 1
		Attacco ischemico transitorio	< 1	< 1
		Ictus ischemico[#]	< 1	< 1
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata	6	0
	Non comune	Emorragia oculare[‡]	< 1	0
Patologie cardiache	Comune	Insufficienza cardiaca[*, #]	2	1
		Fibrillazione atriale	8	4
	Non comune	Tachiaritmia ventricolare[*,#]	1	< 1
		Arresto cardiaco[#]	< 1	< 1
Patologie vascolari	Molto comune	Emorragia[*#]	35	1
		Lividura[*]	27	< 1
		Ipertensione[*]	18	8
	Comune	Epistassi	9	< 1
		Petecchie	7	0
	Non comune	Ematoma subdurale[#]	1	< 1
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	47	4
		Vomito	15	1
		Stomatite[*]	17	1
		Nausea	31	1
		Stipsi	16	< 1
		Dispepsia	11	< 1
Patologie epatobiliari	Non comune	Insufficienza epatica[*,#]	< 1	< 1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea[*]	34	3
	Comune	Orticaria	1	< 1
		Eritema	3	< 1
		Onicoclasia	4	0
	Non comune	Angioedema	< 1	< 1
		Panniculite[*]	< 1	< 1
		Dermatosi neutrofile[*]	< 1	< 1
		Granuloma piogenico	< 1	0
		Vasculite cutanea	< 1	0
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson	< 1	< 1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	24	2
		Spasmi muscolari	15	< 1
		Dolore muscoloscheletrico[*]	36	3
Patologie renali e urinarie	Comune	Lesione renale acuta[#]	< 2	< 1
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	19	1
		Edema periferico	16	1
Esami diagnostici	Molto comune	Creatinina ematica aumentata	10	< 1

† Le frequenze sono arrotondate al numero intero più vicino.

* Include più di un termine di reazione avversa.

‡ In alcuni casi associata a perdita della vista.

Include eventi con esito fatale.

@ Termine di livello più basso (LLT - Lower level term) usato per la selezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Interruzioni e riduzioni della dose dovuti a reazioni avverse

Dei 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA per patologie linfoproliferative delle cellule B il 6% ha sospeso il trattamento principalmente per gli eventi avversi. Questi comprendevano infezione polmonare, fibrillazione atriale, neutropenia, eruzione cutanea, trombocitopenia ed emorragia. Eventi avversi che hanno portato ad una riduzione della dose si sono verificati in circa l'8% dei pazienti.

Anziani

Dei 1 981 pazienti trattati con IMBRUVICA, il 50% aveva età uguale o superiore ai 65 anni. L'infezione polmonare di grado 3 o maggiore (11% dei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto al 4% dei pazienti di età < 65 anni) e la trombocitopenia (11% dei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto al 5% dei pazienti di età < 65 anni) si sono verificate con maggior frequenza nei pazienti anziani trattati con IMBRUVICA,

Sicurezza a lungo termine

Sono stati analizzati i dati di sicurezza del trattamento a lungo termine con IMBRUVICA raccolti nell'arco di 5 anni su 1 284 pazienti (CLL/SLL naïve al trattamento n = 162, CLL / SLL recidivata / refrattaria n = 646, MCL recidivato / refrattario n = 370 e WM n = 106). La durata mediana del trattamento per CLL / SLL è stata di 51 mesi (intervallo da 0,2 a 98 mesi) con il 70% e il 52% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento per più di 2 anni e 4 anni, rispettivamente. La durata mediana del trattamento per MCL è stata di 11 mesi (intervallo, da 0 a 87 mesi) con il 31% e il 17% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento rispettivamente per più di 2 anni e 4 anni. La durata mediana del trattamento per WM è stata di 47 mesi (intervallo da 0,3 a 61 mesi) con, rispettivamente, il 78% e il 46% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamentoper più di 2 e 4 anni. Il profilo complessivo di sicurezza noto per i pazienti esposti a IMBRUVICA è rimasto coerente, a parte una crescente prevalenza di ipertensione, senza l'identificazione di nuovi problemi di sicurezza. La prevalenza relativa a ipertensione di grado 3 o superiore è stata del 4% (anno 0 - 1), 7% (anno 1-2), 9% (anno 2-3), 9% (anno 3-4) e 9% (anno 4 -5); l'incidenza complessiva nell'arco di 5 anni è stata dell'11%.

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza si basa su dati provenienti da uno studio di fase 3 di IMBRUVICA in associazione con una terapia standard costituita da un regime a base di rituximab, ifosfamide, carboplatino, etoposide e desametasone (RICE) o da un regime a base di rituximab, vincristina, ifosfamide, carboplatino, idarubicina e desametasone (RVICI), oppure con la sola terapia standard in pazienti pediatrici e giovani adulti (età compresa tra 3 e 19 anni) con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario (vedere paragrafo 5.1). In questo studio non sono state osservate nuove reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Ci sono dati limitati sugli effetti di un sovradosaggio di IMBRUVICA. La dose massima tollerata non è stata raggiunta nello studio di fase 1 in cui i pazienti hanno ricevuto fino a 12,5 mg/kg/die (1 400 mg/giorno). In uno studio separato, un soggetto sano che aveva ricevuto la dose di 1 680 mg ha manifestato un aumento di enzimi epatici di grado 4 reversibile [aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)]. Non c'è un antidoto specifico per IMBRUVICA. I pazienti che avessero ingerito più della dose raccomandata devono essere attentamente monitorati e ricevere un appropriato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EL01.

Meccanismo d'azione
Ibrutinib è una "piccola molecola", potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK). Ibrutinib forma un legame covalente con un residuo cisteinico (Cys-481) nel sito attivo della BTK, causando una prolungata inibizione della sua attività enzimatica. La BTK, membro della famiglia delle chinasi Tec, è un'importante molecola delle vie del segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (*B cell antigen receptor*, BCR) e del recettore per le citochine. La via del BCR è implicata nella patogenesi di numerose neoplasie delle cellule B, che comprendono MCL, linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL), linfoma follicolare e CLL. Il ruolo centrale della BTK nella trasmissione del segnale dai recettori di superficie delle cellule B provoca l'attivazione delle vie necessarie per il *trafficking*, la chemiotassi e l'adesione delle cellule B. Gli studi preclinici hanno dimostrato che ibrutinib inibisce in modo efficace la proliferazione maligna dei linfociti B e la loro sopravvivenza *in vivo,* come pure la migrazione cellulare e l'adesione al substrato *in vitro*.

In modelli tumorali preclinici, l'associazione di ibrutinib e venetoclax ha determinato un aumento dell'apoptosi cellulare e dell'attività antitumorale rispetto ai singoli agenti. L'inibizione di BTK da parte di ibrutinib aumenta la dipendenza delle cellule di CLL da BCL-2, una via di sopravvivenza cellulare, mentre venetoclax inibisce la BCL-2, provocando apoptosi.

Linfocitosi
Con l'inizio del trattamento, un aumento reversibile della conta linfocitaria (≥ 50% dal basale e un valore assoluto > 5 000/mcl), spesso associato a riduzione della linfoadenopatia, è stato osservato in circa tre quarti dei pazienti con CLL trattati con IMBRUVICA. Questo effetto è stato osservato anche in circa un terzo dei pazienti con MCL recidivato o refrattario trattati con IMBRUVICA. Questa linfocitosi osservata è un effetto farmacodinamico e non deve essere considerata una progressione della malattia in assenza di altri dati clinici. In entrambi i tipi di malattia la linfocitosi compare solitamente durante il primo mese di terapia con IMBRUVICA e solitamente si risolve in una mediana di 8,0 settimane nei pazienti con MCL e di 14 settimane nei pazienti con CLL. In alcuni pazienti è stato osservato un grande aumento del numero di linfociti circolanti (ad es. > 400 000/mcl).

Non è stata osservata linfocitosi nei pazienti con WM trattati con IMBRUVICA.

Aggregazione piastrinica *in vitro*
In uno studio *in vitro*, ibrutinib ha dimostrato l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da collagene. Ibrutinib non ha mostrato un'inibizione significativa dell'aggregazione piastrinica utilizzando altri agonisti dell'aggregazione piastrinica.

Effetti sull'intervallo QT/QTc ed elettrofisiologia cardiaca
L'effetto di ibrutinib sull'intervallo QTc è stato valutato in 20 soggetti maschi e femmine in uno studio randomizzato, in doppio cieco condotto con placebo e controllo positivo. Ad una dose sovraterapeutica di 1 680 mg, ibrutinib non ha prolungato l'intervallo QTc in modo clinicamente rilevante. Il più ampio limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% a due code per le differenze medie aggiustate per i valori al basale tra ibrutinib e placebo era al di sotto di 10 ms. Nello stesso studio, è stato osservato una riduzione dell'intervallo QTc concentrazione dipendente (-5.3 ms [IC 90%: -9,4, -1,1] ad una C_{max} di 719 ng/mL raggiunta dopo dose sovraterapeutica di 1 680 mg).

Efficacia e sicurezza clinica

MCL
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con MCL recidivato o refrattario sono state valutate in un singolo studio in aperto, multicentrico di fase 2 (PCYC-1104-CA), di 111 pazienti. L'età mediana era 68 anni (intervallo: 40-84 anni); 77% uomini e 92% caucasici. I pazienti con *performance status* ECOG di 3 o superiore sono stati esclusi dallo studio. Il tempo mediano dalla diagnosi era 42 mesi, e 3 era il numero mediano di trattamenti precedenti (intervallo: 1-5 trattamenti), che comprendevano: 35% chemioterapia ad alte dosi, 43% bortezomib, 24% lenalidomide, e 11% trapianto di cellule staminali autologo o allogenico. Al basale il 39% dei pazienti aveva malattia *bulky* (≥ 5 cm), il 49% un punteggio di alto rischio al Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI), e il 72% malattia avanzata (coinvolgimento extranodale e/o midollare) allo screening.

IMBRUVICA è stato somministrato alla dose di 560 mg una volta al giorno per via orale fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La risposta del tumore è stata valutata secondo i criteri revisionati dell'International Working Group (IWG) per il linfoma non Hodgkin (*non Hodgkin's lymphoma*, NHL). L'endpoint primario in questo studio era il tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore. Le risposte a IMBRUVICA sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2. ORR e DOR in pazienti con MCL recidivato o refrattario (Studio PCYC-1104-CA)

	Totale N = 111
ORR (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
DOR mediana (CR+PR) (mesi)	17,5 (15,8; NR)
Tempo mediano alla risposta iniziale, mesi (intervallo)	1,9 (1,4-13,7)
Tempo mediano alla CR, mesi (intervallo)	5,5 (1,7-11,5)

IC=intervallo di confidenza; CR=risposta completa; DOR=durata della risposta; ORR=tasso di risposta globale; PR=risposta parziale; NR=non raggiunta

I dati di efficacia sono stati ulteriormente valutati da un Comitato di Revisione Indipendente (*Independent Review Committee*, IRC), dimostrando una ORR del 69%, con il 21% di CR e il 48% di PR. Il IRC ha stimato una DOR mediana di 19,6 mesi.

La risposta globale a IMBRUVICA è stata indipendente dal precedente trattamento, compresi bortezomib e lenalidomide, o da fattori di rischi/prognostici sottostanti, malattia *bulky*, sesso ed età.

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA sono state dimostrate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto di fase 3 che includeva 280 pazienti con MCL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia (Studio MCL3001). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 al fine di ricevere IMBRUVICA per via orale alla dose di 560 mg una volta al giorno per 21 giorni o temsirolimus per via endovenosa alla dose di 175 mg nei giorni 1, 8, 15 del primo ciclo di trattamento, seguito da una dose di 75 mg nei giorni 1, 8, 15 di ogni ciclo successivo di 21-giorni. Il trattamento in entrambi i bracci è proseguito fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità non accettabile. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 34; 88 anni), il 74% dei pazienti era di sesso maschile e l'87% era Causasica. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 43 mesi e il numero mediano dei precedenti trattamenti era 2 (intervallo: da 1 a 9 trattamenti), che includeva il 51% con precedente chemioterapia ad alte dosi, il 18% con precedente trattamento con bortezomib, il 5% con precedente trattamento con lenalidomide e il 24% con precedente trapianto di cellule staminali. Al basale, il 53% dei pazienti aveva malattia bulky (≥ 5 cm), il 21% aveva un punteggio di alto rischio secondo MIPI semplificato, il 60% aveva malattia extranodale e il 54% allo screening presentava un'infiltrazione midollare.

La sopravvivenza libera da progressione (*Progression free survival*, PFS) è stata valutata da un IRC in accordo ai criteri revisionati dell'International Working Group (IWG) per il linfoma non Hodgkin (NHL). I dati di efficacia dello studio MCL3001 sono mostrati in Tabella 3 e la curva di Kaplan-Meier per la PFS nella Figura 1.

Tabella 3. Risultati di efficacia nei pazienti con MCL recidivato o refrattario (Studio MCL3001)

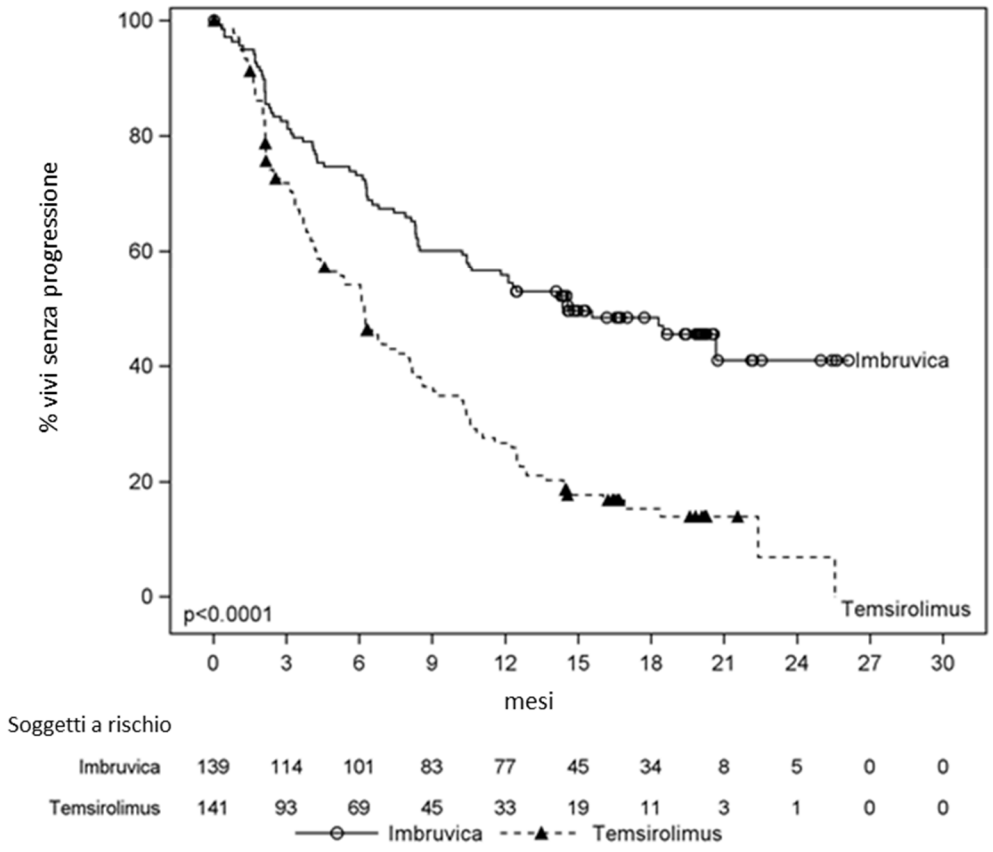
Endpoint	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS[a]		
PFS mediana (IC 95%), (mesi)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC 95%: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-value	p < 0,0001	

NE=non stimabile; HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; ORR=tasso di risposta globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione

[a] Valutato da IRC;

Una limitata percentuale di pazienti trattati con ibrutinib ha avuto un peggioramento clinicamente significativo dei sintomi del linfoma rispetto a temsirolimus (27% versus 52%) e il tempo di peggioramento dei sintomi si è verificato più lentamente con ibrutinib rispetto a temsirolimus (HR 0,27; p < 0,0001).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello Studio MCL3001



CLL

Pazienti precedentemente non trattati per la CLL

Monoterapia

Uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico e in aperto (PCYC-1115-CA) di IMBRUVICA versus clorambucile è stato condotto nei pazienti naïve al trattamento per CLL con una età uguale o superiore ai 65 anni. Era richiesto che i pazienti tra i 65 e 70 anni di età avessero almeno una

comorbidità che precludesse l'uso in prima linea della chemo-immunoterapia con fludarabina, ciclofosfamide e rituximab. I pazienti (n = 269) sono stati randomizzati 1:1 per ricevere o IMBRUVICA 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o una tossicità non accettabile, o clorambucile alla dose iniziale di 0,5 mg/kg ai giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28-giorni fino ad un massimo di 12 cicli, con la possibilità di aumentare la dose intrapaziente fino a 0,8 mg/kg sulla base della tollerabilità. Dopo la conferma della progressione della malattia, i pazienti nel braccio clorambucile sono stati fatti passare ad ibrutinib.

L'età mediana era di 73 anni (intervallo, 65-90 anni), il 63% erano maschi e il 91% Caucasici. Il novantuno per cento dei pazienti aveva al basale un ECOG performance status di 0 o 1 e il 9% aveva un ECOG performance status di 2. Lo studio ha arruolato 269 pazienti con CLL. Al basale, 45% era ad uno stadio clinico avanzato (Stadio Rai III o IV), 35% dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, 39% con anemia al basale, 23% con trombocitopenia al basale, 65% aveva β2 microglobulina elevata > 3 500 mcg/L, 47% aveva una CrCL < 60 mL/min, il 20% dei pazienti presentava delezione 11q, il 6% dei pazienti presentava delezione 17p/mutazione della proteina tumorale 53 (TP53) e il 44% dei pazienti non presentava mutazioni nella regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (*immunoglobulin heavy chain variable*, IGHV).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) in accordo ai criteri dell'International Workshop sulla CLL (IWCLL) ha indicato una riduzione dell'84% statisticamente significativa del rischio di morte o progressione nel braccio IMBRUVICA. I risultati di efficacia dello Studio PCYC-1115-CA sono mostrati in Tabella 4 e le curve di Kaplan-Meier relative alla PFS e alla OS sono mostrate, rispettivamente, nelle Figure 2 e 3.

C'è stato un miglioramento statisticamente significativo della conta piastrinica o dell'emoglobina nella popolazione ITT in favore di ibrutinib versus clorambucile. Nei pazienti con citopenie al basale, il miglioramento del quadro ematologico è stato: piastrine 77,1% versus 42,9%; emoglobina 84,3% versus 45,5% per ibrutinib e clorambucile, rispettivamente.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio PCYC-1115-CA

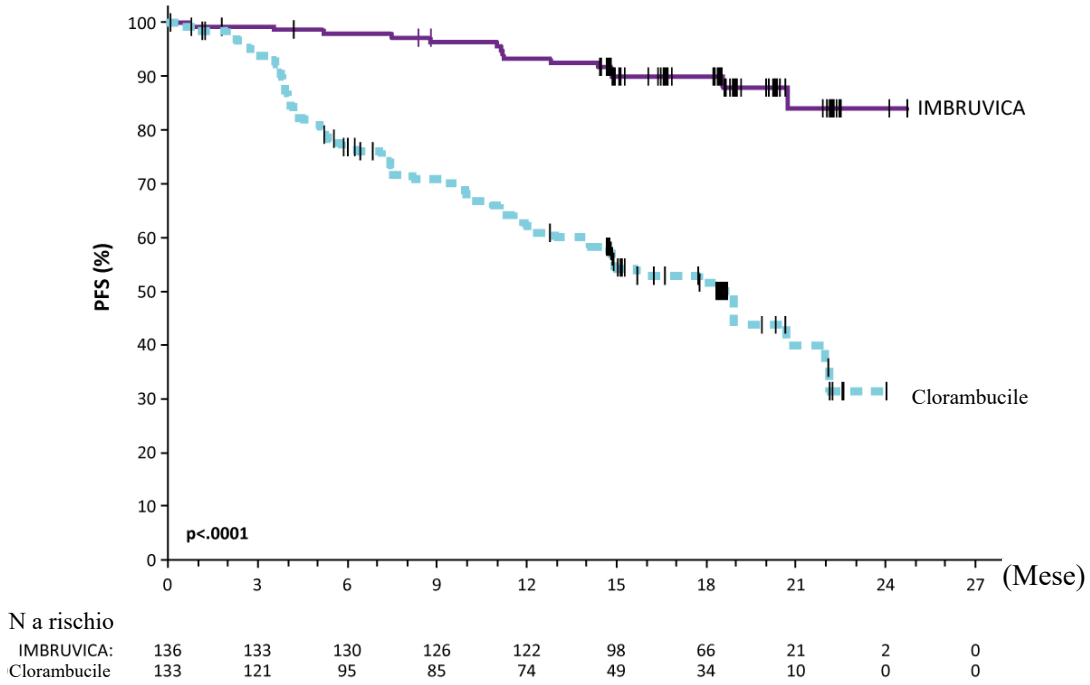
Endpoint	**IMBRUVICA N = 136**	**Clorambucile N = 133**
PFS[a]		
Numero di eventi (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), mesi	Non raggiunta	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR +PR)	82,4%	35,3%
P-value	< 0,0001	
OS[b]		
Numero di morti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; CR=risposta completa; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale

[a] IRC valutata, follow-up mediano 18,4 mesi;

[b] OS mediana non raggiunta per entrambi i bracci. p < 0,005 per l'OS

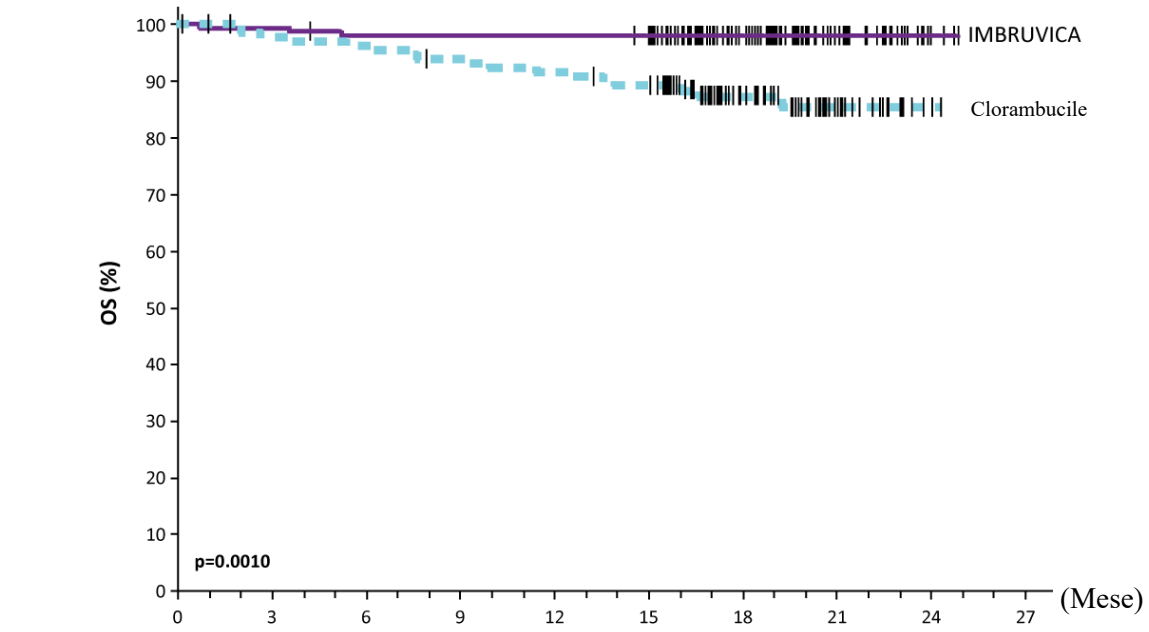
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1115-CA



N a rischio

IMBRUVICA:	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Clorambucile	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della OS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1115-CA



N a rischio

IMBRUVICA:	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Clorambucile	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

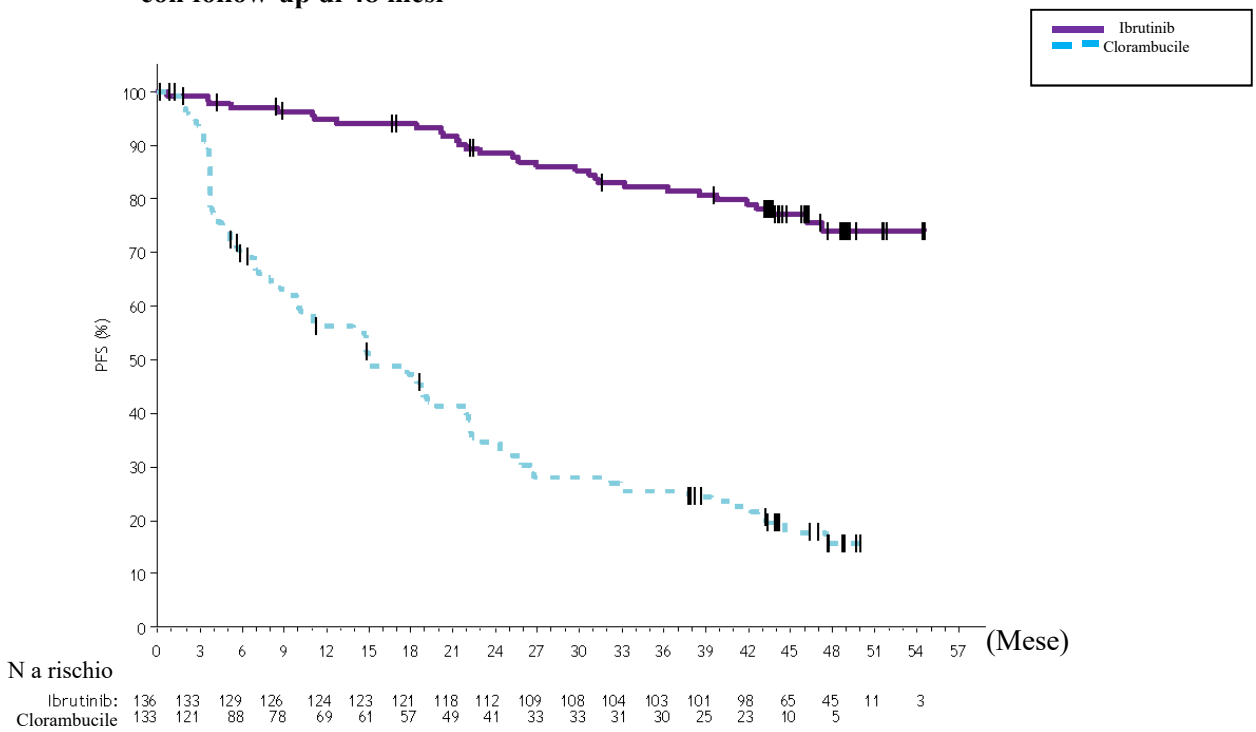
Follow-up di 48 mesi

Con una durata mediana del follow-up di 48 mesi durante lo studio PCYC-1115-CA e il relativo studio di estensione, per i pazienti nel braccio IMBRUVICA è stata osservata una riduzione dell'86% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore non è stata raggiunta nel braccio IMBRUVICA ed era di 15 mesi (IC al 95% [10,22; 19,35]) nel braccio clorambucile; (HR = 0,14 [IC al 95% (0,09; 0,21)]). La PFS stimata a 4

anni era del 73,9% nel braccio IMBRUVICA e 15,5% nel braccio clorambucile, rispettivamente. La curva di Kaplan-Meier aggiornata per la PFS è illustrata nella Figura 4. L'ORR valutato dallo sperimentatore era del 91,2% nel braccio IMBRUVICA rispetto al 36,8% nel braccio clorambucile. Al momento del follow-up a lungo termine, un totale di 73 soggetti (54,9%) inizialmente randomizzati al braccio clorambucile hanno successivamente ricevuto ibrutinib come trattamento di transizione. La stima Kaplan-Meier di riferimento per l'OS a 48 mesi era 85,5% nel braccio IMBRUVICA.

L'effetto del trattamento con ibrutinib nello studio PCYC-1115-CA era uniforme tra i pazienti ad alto rischio con delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q e/o IGHV non mutato.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1115-CA con follow-up di 48 mesi



Terapia di associazione
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLL/SLL precedentemente non trattati sono state ulteriormente valutate in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto (PCYC-1130-CA) su IMBRUVICA in associazione con obinutuzumab rispetto a clorambucile in associazione con obinutuzumab. Lo studio ha arruolato pazienti di età ≥ 65 anni o < 65 anni con condizioni mediche concomitanti, ridotta funzionalità renale misurata secondo valori di clearance della creatinina < 70 mL/min o presenza di delezione 17p/mutazione di TP53. I pazienti (n = 229) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg una volta al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure clorambucile a una dose di 0,5 mg/kg nei Giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni per 6 cicli. In entrambi i bracci, i pazienti hanno ricevuto 1 000 mg di obinutuzumab nei Giorni 1, 8 e 15 del primo ciclo, seguiti da trattamento il primo giorno dei 5 cicli successivi (per un totale di 6 cicli, 28 giorni ciascuno). La prima dose di obinutuzumab è stata suddivisa tra il Giorno 1 (100 mg) e il Giorno 2 (900 mg).

L'età mediana era 71 anni (intervallo: 40-87 anni), il 64% era di sesso maschile e il 96% era caucasico. Tutti i pazienti presentavano un ECOG performance status al basale pari a 0 (48%) o 1-2 (52%). Al basale, il 52% presentava uno stadio clinico avanzato (Stadio Rai III o IV), il 32% dei pazienti presentava malattia bulky (≥ 5 cm), il 44% presentava anemia basale, il 22% trombocitopenia basale, il 28% presentava una CrCL < 60 mL/min e il Punteggio mediano di valutazione della malattia cumulativa per pazienti geriatrici (CIRS-G) era pari a 4 (intervallo: 0-12). Al basale, il 65% dei pazienti presentava CLL/SLL con fattori ad alto rischio (delezione 17p/mutazione di TP43 [18%], delezione 11q [15%] o IGHV non mutato [54%]).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC secondo i criteri IWCLL indicava una riduzione statisticamente significativa del 77% nel rischio di morte o progressione nel braccio con IMBRUVICA. Con una durata mediana del follow-up durante lo studio pari a 31 mesi, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab ed era pari a 19 mesi nel braccio clorambucile + obinutuzumab. I risultati di efficacia dello studio PCYC-1130-CA sono riportati nella Tabella 5 e la curva di Kaplan-Meier relativa alla PFS è illustrata nella Figura 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio PCYC-1130-CA

Endpoint	**IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113**	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 116**
Sopravvivenza libera da progressione[a]		
Numero di eventi (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC al 95%)	0,23 (0,15; 0,37)	
Tasso di risposta complessiva[a] (%)	88.5	73.3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

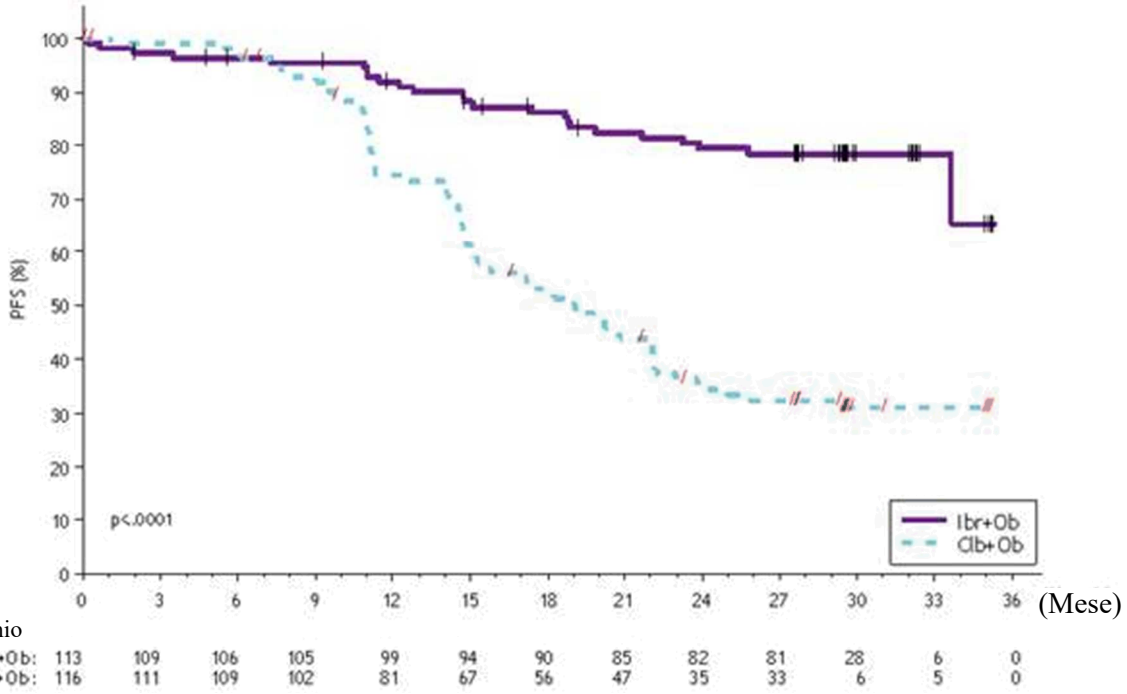
IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; CR=risposta completa; PR=risposta parziale.

[a] Valutata dall'IRC.

[b] Include 1 paziente nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab con una risposta completa caratterizzata da recupero incompleto del midollo osseo (CRi).

[c] PR = PR + nPR.

Figura 5. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1130-CA



L'effetto del trattamento con ibrutinib era uniforme all'interno della popolazione con CLL/SLL ad alto rischio (delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q o IGHV non mutato), con un'HR della PFS pari a 0,15 (IC al 95% [0,09; 0,27]), come mostrato nella Tabella 6. Le PFS stimate a 2 anni per la popolazione con CLL/SLL ad alto rischio erano 78,8% (IC al 95% [67,3; 86,7]) e 15,5% (IC al 95% [8,1; 25,2]) nel braccio IMBRUVICA + obinutuzumab e nel braccio clorambucile + obinutuzumab, rispettivamente.

Tabella 6. Analisi di sottogruppo per PFS (studio PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	IC al 95%
Tutti i soggetti	229	0,231	0,145; 0,367
Alto rischio (delezione 17p/TP53/delezione 11q/IGHVnon mutato)			
Sì	148	0,154	0,087; 0,270
No	81	0,521	0,221; 1,231
Delezione 17p/TP53			
Sì	41	0,109	0,031; 0,380
No	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Delezione 17p	32	0,141	0,039; 0,506
Delezione 11q	35	0,131	0,030; 0,573
Altre	162	0,302	0,176; 0,520
IGHV non mutato			
Sì	123	0,150	0,084; 0,269
No	91	0,300	0,120; 0,749
Età			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Malattia *bulky*			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stadio Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG secondo la cartella clinica (CRF)			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio basata sull'analisi non stratificata

Reazioni correlate all'infusione di qualsiasi grado sono state osservate nel 25% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + obinutuzumab e nel 58% dei pazienti trattati con clorambucile + obinutuzumab. Reazioni correlate all'infusione di grado ≥ 3 o gravi sono state osservate nel 3% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + obinutuzumab e nel 9% dei pazienti trattati con clorambucile + obinutuzumab.

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLLo SLL precedentemente non trattati sono state ulteriormente valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase 3 (E1912) su IMBRUVICA in associazione con rituximab (IR) rispetto alla chemio-immunoterapia standard a base di fludarabina, ciclofosfamide e rituximab (FCR). Lo studio ha arruolato pazienti con CLLo SLL precedentemente non trattati, di età uguale o inferiore a 70 anni. I pazienti con del17p sono stati esclusi dallo studio. I pazienti (n = 529) sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere IR o FCR. IMBRUVICA è stato somministrato a una dose di 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Fludarabina è stata somministrata a una dose di 25 mg/m^2 e ciclofosfamide è stato somministrato a una dose di 250 mg/m^2, entrambi ai Giorni 1, 2 e 3 dei Cicli 1-6. Rituximab è stato iniziato al Ciclo 2 per il braccio IR e al Ciclo 1 per il braccio FCR ed è stato somministrato a una dose di 50 mg/m^2 al Giorno 1 del primo ciclo, 325 mg/m^2 al Giorno 2 del primo ciclo e 500 mg/ m^2 al Giorno 1 dei 5 cicli successivi, per un totale di 6 cicli. Ogni ciclo era di 28 giorni.

L'età mediana era 58 anni (intervallo da 28 a 70), il 67% dei pazienti era di sesso maschile e il 90% di razza caucasica. Al basale tutti i pazienti avevano un ECOG performance status di 0 o 1 (98%) o 2 (2%). Al basale il 43% dei pazienti presentava uno stadio Rai III o IV e il 59% dei pazienti presentava CLL/SLL con fattori di rischio elevato (mutazione TP53 [6%], del11q [22%] o IGHV non mutato [53%]).

Con un tempo mediano di follow-up in studio di 37 mesi, i risultati di efficacia per E1912 sono mostrati nella Tabella 7. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS, valutata secondo i criteri IWCLL, e la OS sono mostrate rispettivamente nelle Figure 6 e 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia nello Studio E1912

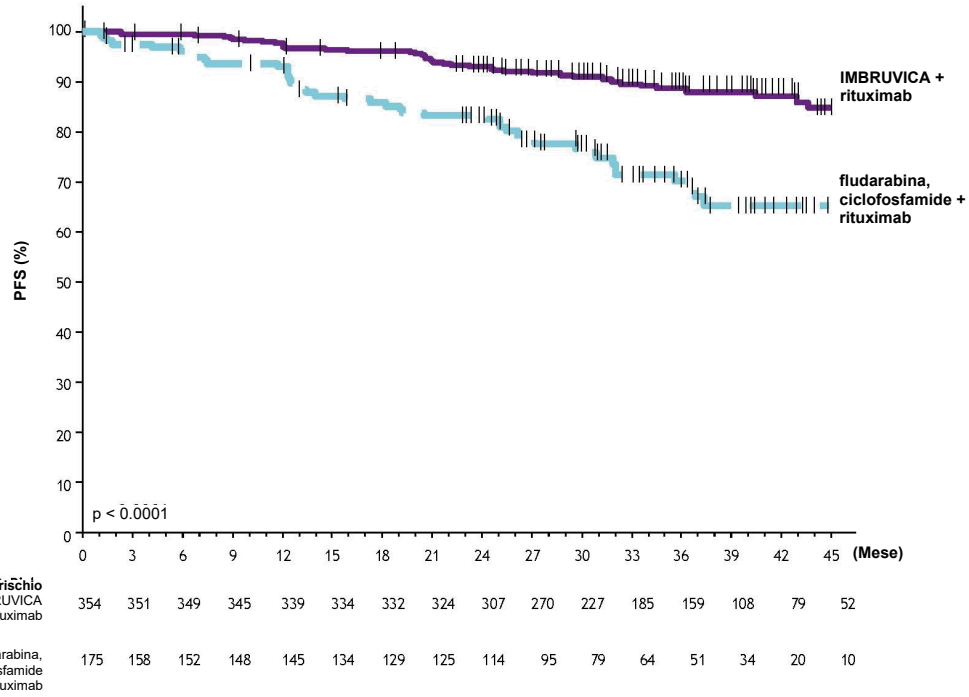
Endpoint	Ibrutinib+rituximab (IR) N = 354	Fludarabina, Ciclofosfamide e Rituximab (FCR) N = 175
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	41 (12)	44 (25)
Progressione della malattia	39	38
Eventi di decesso	2	6
Mediana (IC al 95%), mesi	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (IC al 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-value[a]	< 0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC al 95%)	0,17 (0,05, 0,54)	
P-value[a]	0,0007	
Tasso di risposta globale[b] (%)	96,9	85,7

[a] P-value da log-rank test non stratificato.

[b] Valutato dallo sperimentatore.

HR=hazard ratio; NE=non valutabile

Figura 6. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio E1912



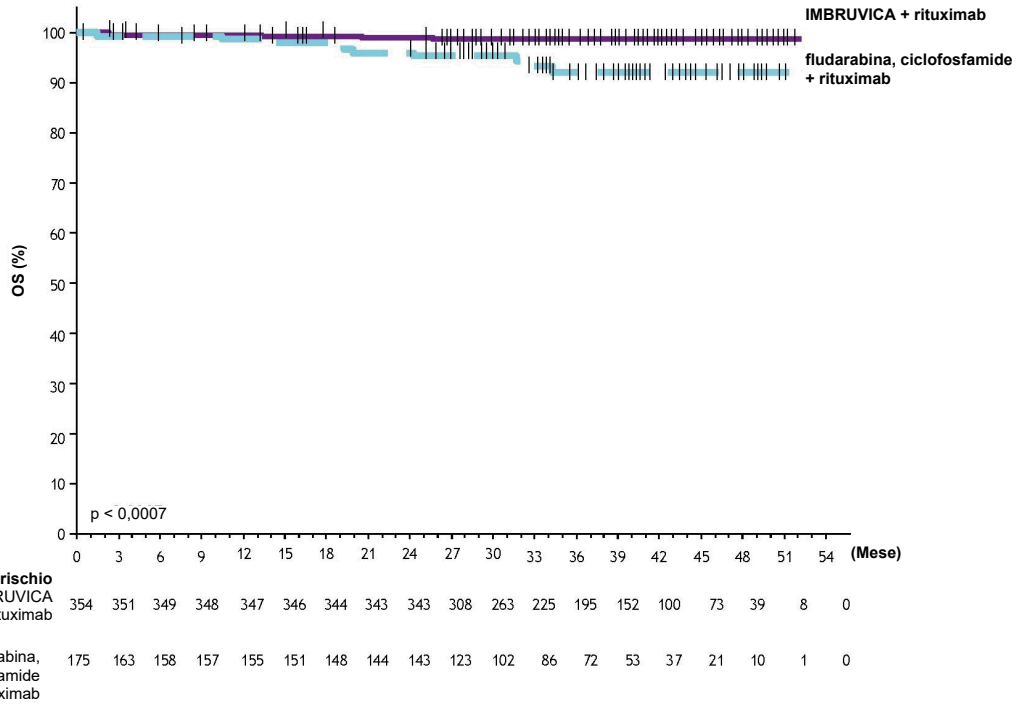
L'effetto del trattamento con ibrutinib era uniforme nella popolazione CLL/SLL ad alto rischio (mutazione TP53, del11q, o IGHV non mutato), con un HR di PFS di 0,23 [IC al 95% (0,13, 0,40)], p < 0,0001, come mostrato nella Tabella 8. La PFS stimata a 3 anni per la popolazione CLL/SLL ad alto rischio nei bracci IR e FCR erano rispettivamente del 90,4% [IC al 95% (85,4, 93,7)] e del 60,3% [IC al 95% (46,2, 71,8)].

Tabella 8. Analisi della PFS per sottogruppi (Studio E1912)

	N	Hazard Ratio	IC al 95%
Tutti i soggetti	529	0,340	0,222, 0,522
Alto rischio (TP53/del11q/ IGHV non mutato)			
Sì	313	0,231	0,132, 0,404
No	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Sì	117	0,199	0,088, 0,453
No	410	0,433	0,260, 0,722
IGHV non mutato			
Sì	281	0,233	0,129, 0,421
No	112	0,741	0,276, 1,993
Malattia bulky			
< 5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stadio Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio sulla base di analisi non stratificata

Figura 7. Curva di Kaplan-Meier dell'OS (Popolazione ITT) nello studio E1912



Terapia di associazione di durata fissa

La sicurezza e l'efficacia della terapia di durata fissa con IMBRUVICA in associazione con venetoclax rispetto a clorambucile in associazione con obinutuzumab in pazienti con CLL non trattata precedentemente sono state valutate in uno studio randomizzato, in aperto, di fase 3 (CLL3011). Nello studio sono stati arruolati pazienti con CLL non trattata precedentemente di età pari o superiore a 65 anni e pazienti adulti di età < 65 anni con un punteggio CIRS > 6 o con CrCL compresa tra ≥ 30 e < 70 mL/min. I pazienti con delezione 17p o mutazioni note di TP53 sono stati esclusi. I pazienti (n = 211) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere IMBRUVICA in associazione con venetoclax o a clorambucile in associazione con obinutuzumab. I pazienti nel braccio IMBRUVICA

più venetoclax hanno ricevuto IMBRUVICA in monoterapia per 3 cicli seguiti da IMBRUVICA in associazione con venetoclax per 12 cicli (compreso uno schema di titolazione della dose di 5 settimane). Ogni ciclo era di 28 giorni. IMBRUVICA è stato somministrato alla dose di 420 mg al giorno. Venetoclax è stato somministrato ogni giorno, partendo con una dose di 20 mg per 1 settimana, seguita da 1 settimana a ciascun livello di dose di 50 mg, 100 mg e 200 mg, passando poi alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg. I pazienti randomizzati al braccio di trattamento con clorambucile più obinutuzumab hanno ricevuto il trattamento per 6 cicli. Obinutuzumab è stato somministrato a una dose di 1 000 mg nei Giorni 1, 8 e 15 nel Ciclo 1. Nei Cicli da 2 a 6, la dose di 1 000 mg di obinutuzumab è stata somministrata nel Giorno 1. Clorambucile è stato somministrato a una dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo nei Giorni 1 e 15 dei Cicli da 1 a 6. I pazienti con progressione confermata in base ai criteri IWCLL dopo il completamento dei regimi di durata fissa potevano essere trattati con IMBRUVICA in monoterapia.

L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 47-93 anni), il 58% dei pazienti era di sesso maschile e il 96% di razza caucasica. Tutti i pazienti avevano un *performance status* ECOG basale di 0 (35%), 1 (53%) o 2 (12%). Al basale il 18% dei pazienti presentava CLL con delezione 11q e il 52% IGHV non mutato.

Nella valutazione al basale del rischio di sindrome da lisi tumorale, il 25% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. Dopo 3 cicli di terapia di induzione (*lead-in)* con IMBRUVICA in monoterapia, il 2% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. L'alto carico tumorale era definito come qualsiasi linfonodo ≥ 10 cm oppure qualsiasi linfonodo ≥ 5 cm e una conta assoluta dei linfociti ≥ 25×10^9/L.

Con un follow-up mediano durante lo studio di 28 mesi, i risultati di efficacia dello Studio CLL3011, valutati da un IRC secondo i criteri IWCLL, sono presentati nella Tabella 9; la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 8 e i tassi di negatività per malattia minima residua (MRD) sono mostrati nella Tabella 10.

Tabella 9. Risultati di efficacia nello Studio CLL3011

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax N = 106**	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (IC al 95%), mesi	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (IC al 95%)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-value[b]	< 0,0001	
Tasso di risposta completa (%)[c]	38,7	11,4
IC al 95%	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-value[d]	< 0,0001	
Tasso di risposta globale (%)[e]	86,8	84,8
IC al 95%	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] In base alla valutazione dell'IRC

[b] P-value dal log-rank test stratificato

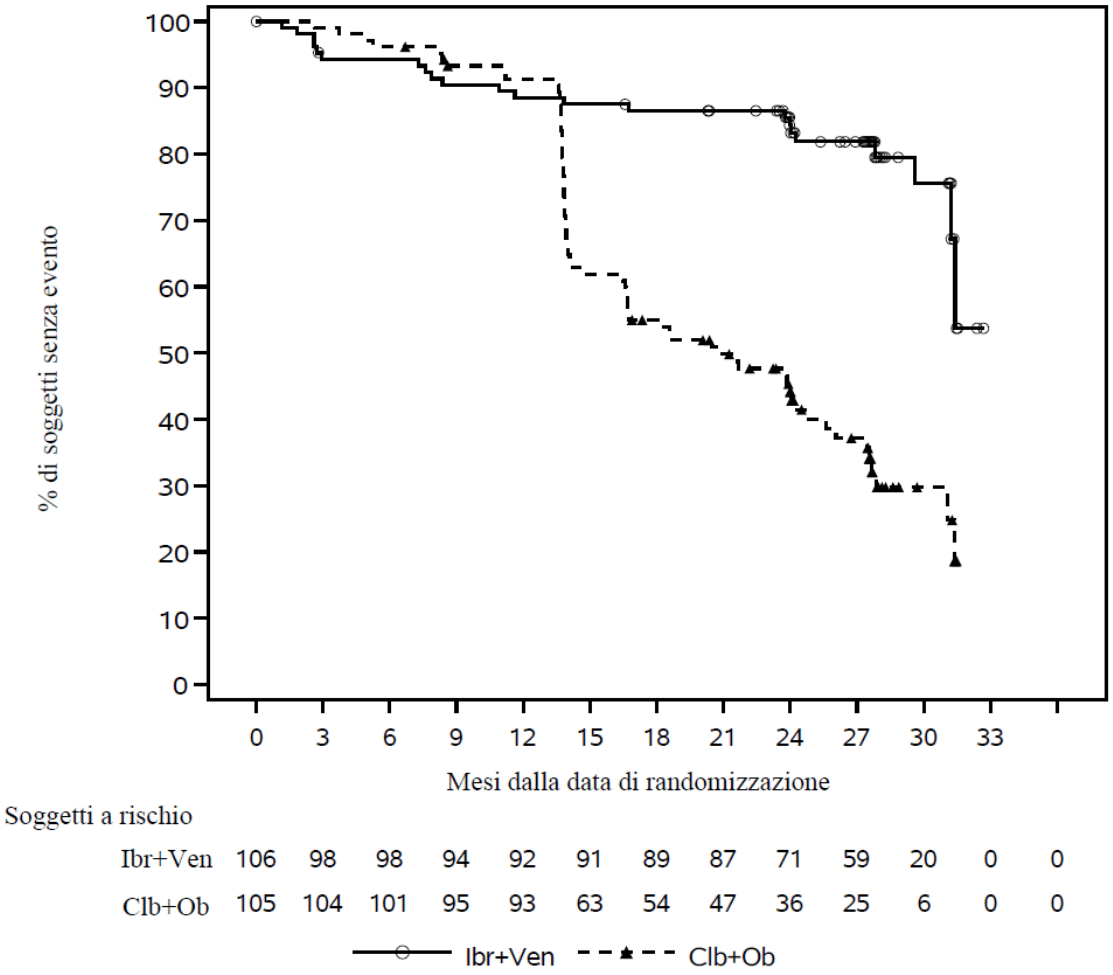
[c] Include 3 pazienti nel braccio IMBRUVICA + venetoclax con una risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo (CRi)

[d] P-value dal test chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel

[e] Risposta globale = CR+CRi+nPR+PR

CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo; HR=hazard ratio; NE=non valutabile; nPR=risposta parziale nodale; PR=risposta parziale

Figura 8. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (popolazione ITT) in pazienti con CLL dello Studio CLL3011



L'effetto del trattamento di IMBRUVICA più venetoclax è risultato coerente nella popolazione con CLL ad alto rischio (mutazioni di TP53, delezione 11q o IGHV non mutato), con un HR per la PFS di 0,23 [IC al 95% (0,13; 0,41)].

I dati relativi alla sopravvivenza globale non erano maturi. Dopo un follow-up mediano di 28 mesi, non è stata osservata alcuna differenza tra bracci di trattamento, con un totale di 23 decessi: 11 (10,4%) nel braccio IMBRUVICA più venetoclax e 12 (11,4%) nel braccio clorambucile più obinutuzumab, con un HR per l'OS di 1,048 [IC al 95% (0,454; 2,419)]. Dopo altri 6 mesi di follow-up sono stati riportati rispettivamente 11 (10,4%) e 16 (15,2%) decessi nel braccio IMBRUVICA più venetoclax e clorambucile più obinutuzumab, con un HR per l'OS stimato di 0,760 [IC al 95% (0,352; 1,642]).

Tabella 10. Tassi di negatività per malattia residua minima nello Studio CLL3011

	Analisi NGS[a]		**Citometria a flusso[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + Venetoclax N = 106**	**Clorambucile + Obinutuzumab N = 105**
Tasso di negatività per MRD				
Midollo osseo, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC al 95%	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-value	< 0,0001			

Sangue periferico, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC al 95%	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Tasso di negatività per MRD tre mesi dopo il completamento del trattamento				
Midollo osseo, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC al 95%	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Sangue periferico, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC al 95%	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-value dal test chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel. Il P-value del tasso di negatività per MRD nel midollo osseo mediante analisi NGS era l'analisi primaria della MRD.

[a] Basato sulla soglia di 10^{-4} usando un dosaggio con sequenziamento di nuova generazione (clonoSEQ)

[b] La MRD è stata valutata mediante citometria a flusso del sangue periferico oppure del midollo osseo dal laboratorio centrale. La definizione di stato negativo era < 1 cellula di CLL su 10 000 leucociti (< 1×10^4).

IC=intervallo di confidenza; NGS sequenziamento di nuova generazione

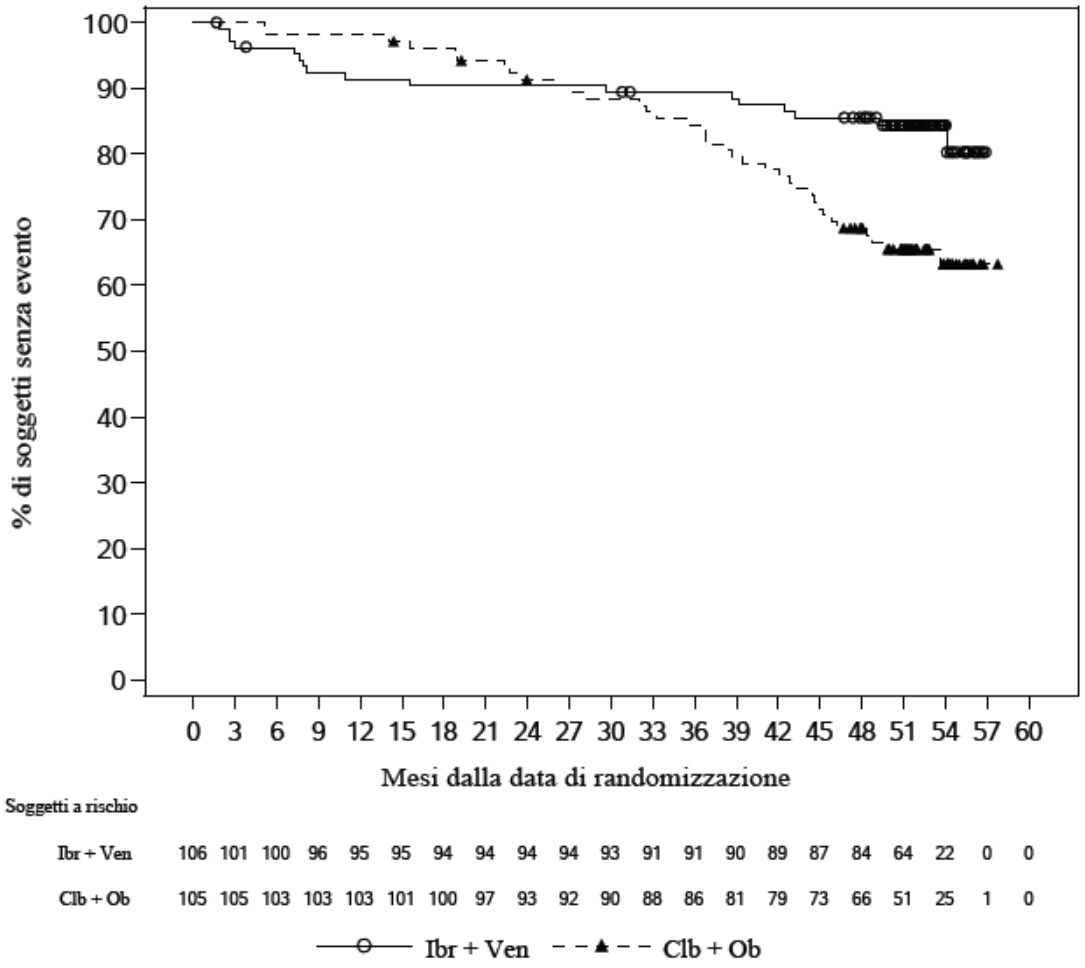
Dodici mesi dopo il completamento del trattamento i tassi di negatività per MRD nel sangue periferico sono risultati del 49,1% (52/106) mediante analisi NGS e del 54,7% (58/106) mediante citometria a flusso nei pazienti trattati con IMBRUVICA più venetoclax e, nello stesso momento temporale, del 12,4% (13/105) mediante analisi NGS e del 16,2% (17/105) mediante citometria a flusso nei pazienti trattati con clorambucile più obinutuzumab.

È stata riportata TLS in 6 pazienti trattati con clorambucile più obinutuzumab e nessuna TLS nel gruppo trattato con IMBRUVICA in associazione con venetoclax.

Follow-up complessivo di 58 mesi (mediana di 52 mesi)
Al follow-up complessivo di 58 mesi (tempo mediano di follow-up nello studio di 52 mesi) nello studio CLL3011, è stata osservata una riduzione del 77% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. L'hazard ratio della sopravvivenza globale è stato di 0,458 [IC 95% (0,257;0,818), p nominale=0,0068, non controllato per l'errore di tipo 1]. Si sono verificati 17 (16%) decessi nel braccio di IMBRUVICA più venetoclax e 36 (34,3%) nel braccio di clorambucile più obinutuzumab. Il tempo mediano al trattamento successivo non è stato raggiunto né nel braccio di IMBRUVICA più venetoclax (HR=0,164; IC 95%: 0,081; 0,330) né nel braccio clorambucile più obinutuzumab con, rispettivamente, il 9,4% e il 41% dei soggetti che hanno iniziato la terapia antitumorale successiva.

La curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale è mostrata nella figura 9.

Figura 9. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione ITT) in pazienti con CLL/SLL nello Studio CLL3011 con un follow-up di 58 mesi



La sicurezza e l'efficacia della terapia di durata fissa con IMBRUVICA in associazione con venetoclax in pazienti con CLL non trattata precedentemente sono state ulteriormente esaminate in una coorte di uno studio di fase 2, multicentrico, a 2 coorti (PCYC-1142-CA). Nello studio sono stati arruolati pazienti con CLL non trattati precedentemente di età fino a 70 anni. Nello studio sono stati arruolati 323 pazienti, 159 dei quali sono stati assegnati alla terapia di durata fissa che prevedeva 3 cicli di IMBRUVICA in monoterapia seguiti da IMBRUVICA in associazione con venetoclax per 12 cicli (compreso uno schema di titolazione di 5 settimane). Ogni ciclo era di 28 giorni. IMBRUVICA è stato somministrato a una dose di 420 mg al giorno. Venetoclax è stato somministrato ogni giorno, partendo con 20 mg per 1 settimana, seguita da 1 settimana a ciascun livello di dose di 50 mg, 100 mg e 200 mg, quindi la dose giornaliera raccomandata di 400 mg. I pazienti con progressione confermata in base ai criteri IWCLL dopo il completamento del regime di durata fissa potevano essere trattati nuovamente con IMBRUVICA in monoterapia.

L'età mediana era di 60 anni (intervallo: 33-71 anni), il 67% dei pazienti era di sesso maschile e il 92% caucasico. Tutti i pazienti avevano un *performance status* ECOG basale di 0 (69%) o 1 (31%). Al basale il 13% dei pazienti presentava delezione 17p, il 18% delezione 11q, il 17% delezione 17p/mutazione di TP53, il 56% IGHV non mutato e il 19% un cariotipo complesso. Alla valutazione al basale del rischio di sindrome da lisi tumorale, il 21% dei pazienti presentava un alto carico tumorale.

Dopo 3 cicli di terapia di induzione (*lead-in*) con IMBRUVICA in monoterapia, l'1% dei pazienti presentava un alto carico tumorale. L'alto carico tumorale era definito come qualsiasi linfonodo ≥ 10 cm oppure qualsiasi linfonodo ≥ 5 cm e una conta assoluta dei linfociti ≥ 25×10^9/L.

Con un follow-up mediano durante lo studio di 28 mesi, i risultati di efficacia per lo studio PCYC-1142-CA valutati da un IRC secondo i criteri IWCLLC sono mostrati nella Tabella 11; i tassi di negatività per malattia residua minima (MRD) sono mostrati nella Tabella 12.

Tabella 11. Risultati di efficacia nello Studio PCYC 1142-CA (Coorte di durata fissa)

Endpoint[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Senza Del 17p (N = 136)	**Tutti (N = 159)**
Tasso di risposta globale, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
IC al 95% (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Tasso di risposta completa, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
IC al 95% (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Durata mediana della CR, mesi (intervallo)[d]	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

[a] In base alla valutazione dell'IRC

[b] Risposta globale = CR + CRi + nPR + PR

[c] Include 3 pazienti con una risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo (CRi)

[d] Un segno '+' indica un'osservazione censurata

CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo; nPR=risposta parziale nodale; PR=risposta parziale; NE=non valutabile

Tabella 12. Tassi di negatività per malattia residua minima nello Studio PCYC 1142-CA (Coorte di durata fissa)

Endpoint	**IMBRUVICA + Venetoclax**	
	Senza Del 17p (N = 136)	**Tutti (N = 159)**
Tasso di negatività per MRD		
Midollo osseo, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC al 95%	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Sangue periferico, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC al 95%	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Tasso di negatività per MRD tre mesi dopo il completamento del trattamento		
Midollo osseo, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC al 95%	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Sangue periferico, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC al 95%	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

La MRD è stata valutata mediante citometria a flusso del sangue periferico o del midollo osseo dal laboratorio centrale. La definizione di stato negativo era < 1 cellula di CLL su 10 000 leucociti (< 1×10^4).
IC=intervallo di confidenza

Nei pazienti con delezione 17p/mutazione di TP53 (n = 27) nello studio PCYC-1142-CA il tasso di risposta globale in base alla valutazione dell'IRC è risultato del 96,3%; il tasso di risposta completa è stato del 55,6% e la durata mediana della risposta completa non è stata raggiunta (intervallo da 4,3 a 22,6 mesi). Il tasso di negatività per MRD nei pazienti con delezione 17p/mutazione di TP53 3 mesi dopo il completamento del trattamento nel midollo osseo e nel sangue periferico è risultato rispettivamente del 40,7% e del 59,3%.

Non è stato riportato alcun caso di TLS nei pazienti trattati con IMBRUVICA in associazione con venetoclax.

Pazienti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA in pazienti con CLL sono state dimostrate in uno studio non controllato e in uno studio randomizzato e controllato. Lo studio in aperto, multicentrico

(PCYC-1102-CA) ha incluso 51 pazienti con CLL recidivato o refrattario, che hanno ricevuto 420 mg una volta al giorno. IMBRUVICA è stato somministrato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 37-82), il tempo mediano dalla diagnosi di 80 mesi, e il numero mediano di trattamenti precedenti era 4 (intervallo: 1-12 trattamenti), di cui il 92,2% con un analogo nucleosidico, il 98,0% con rituximab, l'86,3% con un alchilante, il 39,2% con bendamustina e il 19,6% con ofatumumab. Al basale il 39,2% dei pazienti aveva malattia in Stadio Rai IV, il 45,1% aveva malattia *bulky* (≥ 5 cm), il 35,3% era positivo per la del17p e il 31,4% per la del11q.

L'ORR è stato valutato dagli sperimentatori e da un comitato di revisione indipendente in accordo ai criteri del 2008 dell'IWCLL. Ad un follow-up della durata mediana di 16,4 mesi, l'ORR secondo l'IRC a IMBRUVICA per i 51 pazienti recidivati o refrattari erano 64,7% (95% IC: 50,1%, 77,6%) di cui tutte PR. L'ORR comprendente PR con linfocitosi era del 70,6%. Il tempo mediano alla risposta era di 1,9 mesi. La DOR andava da 3,9 a più di 24,2 mesi. La DOR mediana non è stata raggiunta.

Uno studio di fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico di IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) è stato condotto in pazienti con CLL recidivato o refrattario. I pazienti (n = 391) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure ofatumumab fino a un massimo di 12 dosi (300/2000 mg). In seguito a progressione 57 pazienti randomizzati a ofatumumab sono passati a ricevere IMBRUVICA. L'età mediana era 67 anni (intervallo: 30-88), 68% maschi, 90% caucasici. Al basale tutti i pazienti avevano un punteggio del *performance status* ECOG di 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era 91 mesi, e il numero mediano di trattamenti precedenti era 2 (intervallo: 1-13). Al basale il 58% di pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm. Il 32% dei pazienti aveva delezione 17p (con il 50% dei pazienti che presentava delezione 17p/mutazione di TP53), il 24% presentava delezione 11q e il 47% dei pazienti presentava IGHV non mutato.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) in accordo ai criteri IWCLL, ha indicato una riduzione statisticamente significativa del 78% del rischio di morte o progressione per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. L'analisi dell'OS ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 57% del rischio di morte per i pazienti nel braccio IMBRUVICA. I risultati di efficacia dello Studio PCYC-1112-CA sono mostrati nella Tabella 13.

Tabella 13. Risultati di efficacia nei pazienti con CLL (Studio PCYC-1112-CA)

Endpoint	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Mediana di PFS	Non raggiunta	8,1 mesi
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR inclusa PR con linfocitosi[d] (%)	62,6	4,1

HR=hazard ratio; IC=intervallo di confidenza; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale

[a] Mediana di OS non raggiunta in entrambi i bracci $p < 0,005$ per OS

[b] I pazienti randomizzati a ofatumumab in progressione sono stati esclusi dall'analisi nel caso avessero iniziato IMBRUVICA.

[c] Analisi di sensibilità in cui i pazienti passati dal braccio ofatumumab sono stati esclusi dall'analisi alla data della prima dose di IMBRUVICA.

[d] Per l'IRC. Ripetizione della TAC necessaria per confermare la risposta.

[e] Tutte PR; $p < 0,0001$ per la ORR.

Durata mediana del follow-up durante lo studio = 9 mesi

L'efficacia è stata simile in tutti i sottogruppi esaminati, compresi i pazienti con e senza delezione 17p, uno dei fattori di stratificazione previsti (Tabella 14).

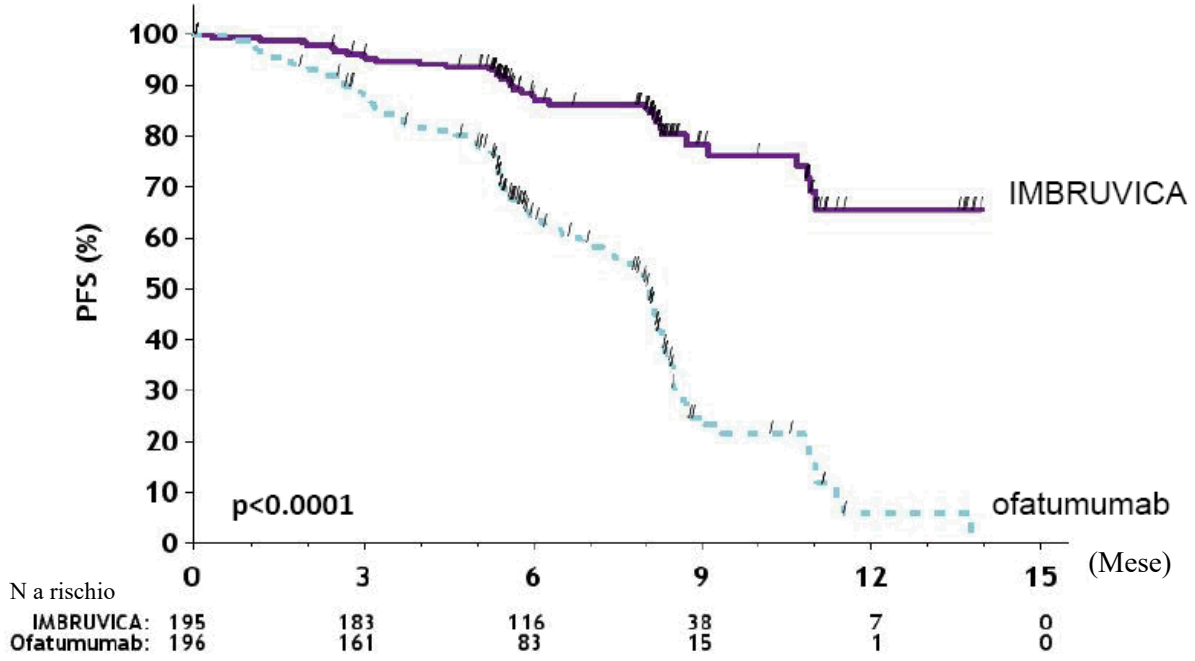
Tabella 14. Analisi dei sottogruppi della PFS (Studio PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	IC 95%
Tutti i soggetti	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Si	127	0,247	(0,136; 0,450)
No	264	0,194	(0,117; 0,323)
Malattia refrattaria agli analoghi delle purine			
Si	175	0,178	(0,100; 0,320)
No	216	0,242	(0,145; 0,404)
Età			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Numero di linee precedenti			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Massa tumorale			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio basata sull'analisi non stratificata

La curva di Kaplan-Meier per PFS è mostrata nella Figura 10.

Figura 10. Curva di Kaplan-Meier per PFS (popolazione ITT) nello Studio PCYC-1112- CA



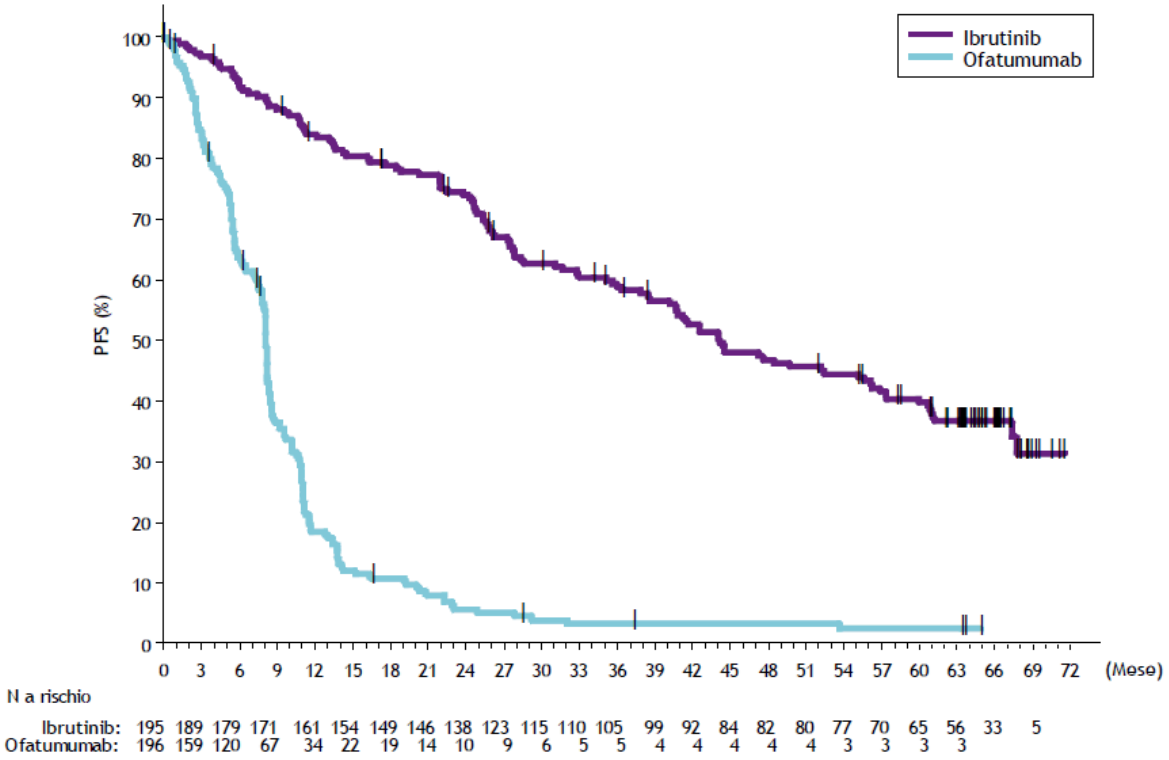
Analisi finale al follow-up di 65 mesi

Con una durata mediana del follow-up di 65 mesi durante lo studio PCYC-1112-CA, per i pazienti nel braccio IMBRUVICA è stata osservata una riduzione dell'85% nel rischio di morte o progressione in base alla valutazione dello sperimentatore. La PFS mediana valutata dallo sperimentatore secondo i criteri IWCLL era di 44,1 mesi (IC al 95% [38,47; 56,18]) nel braccio IMBRUVICA e 8,1 mesi (IC al 95% [7,79; 8,25]) nel braccio ofatumumab, rispettivamente; HR = 0,15 (IC al 95% [0,11; 0,20]). La curva di Kaplan-Meier aggiornata per la PFS è illustrata nella Figura 11. L'ORR valutato dallo sperimentatore era 87,2% nel braccio IMBRUVICA rispetto al 22,4% nel braccio ofatumumab. Al momento dell'analisi finale, 133 (67,9%) dei 196 soggetti inizialmente randomizzati al braccio di trattamento con ofatumumab erano passati al trattamento con ibrutinib. La PFS2 mediana valutata dallo sperimentatore (tempo dalla randomizzazione fino all'evento di progressione o morte dopo la prima terapia antineoplastica assunta successivamente) secondo i criteri IWCLL è stata di 65,4 mesi

[IC 95% (51,61; non stimabile)] nel braccio IMBRUVICA e 38,5 mesi [IC 95% (19,98; 47,24)] nel braccio ofatumumab, rispettivamente; HR = 0,54 [IC al 95% (0,41; 0,71)]. L'OS mediana è stata di 67,7 mesi [IC 95% (61,0; non stimabile)] nel braccio IMBRUVICA.

L'effetto del trattamento con ibrutinib nello studio PCYC-1112-CA era uniforme tra i pazienti ad alto rischio con delezione 17p/mutazione di TP53, delezione 11q e/o IGHV non mutato.

Figura 11. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1112-CA all'Analisi Finale al follow-up di 65 mesi



Terapia di associazione
La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nei pazienti precedentemente trattati per la CLL sono state ulteriormente valutate in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio-cieco di IMBRUVICA in associazione a BR *versus* placebo + BR (Studio CLL3001). I pazienti (n = 578) sono stati randomizzati 1:1 per ricevere IMBRUVICA 420 mg al giorno o placebo in associazione a BR fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile. Tutti i pazienti hanno ricevuto BR per un massimo di sei cicli di 28-giorni. Bendamustina è stata dosata a 70 mg/m^2 e somministrata i in endovena per 30 minuti nel ciclo 1 - giorni 2 e 3, e nei cicli 2-6 nei giorni 1 e 2 fino a 6 cicli. Rituximab è stato somministrato alla dose di 375 mg/m^2 al primo ciclo nel Giorno 1 e alla dose di 500 mg/m^2 nei cicli 2 fino al 6, nel giorno 1. Novanta pazienti randomizzati a placebo + BR sono passati ad IMBRUVICA dopo che IRC ha confermato la progressione. L'età mediana era di 64 anni (intervallo da 31 a 86 anni), il 66% era di sesso maschile e il 91% Caucasico. Tutti i pazienti avevano al basale un ECOG performance status di 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 6 anni e il numero mediano di trattamenti precedenti era di 2 (intervallo da 1 a 11 trattamenti). Al basale, il 56% dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, il 26% aveva del11q.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata valutata dall'IRC in accordo ai criteri IWCLL. I risultati di efficacia dello Studio CLL3001 sono mostrati in Tabella 15.

Tabella 15. Risultati di efficacia nei pazienti con CLL (Studio CLL3001)

Endpoint	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289

PFS[a]		
Mediana (IC 95%), mesi	Non raggiunta	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [IC 95%: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [IC 95%: 0,385; 1,024]	

IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; ORR=tasso di risposta globale; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da malattia

[a] Valutato da IRC

[b] Valutato da IRC, ORR (risposta completa, risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo, risposta parziale nodale, risposta parziale)

[c] OS mediana non raggiunta in entrambi i bracci.

WM

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nella WM (linfoma linfoplasmacitico secernente IgM) sono state valutate in uno studio clinico in aperto, multicentrico a singolo braccio di 63 pazienti precedentemente trattati. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 44 - 86 anni), 76% erano maschi e il 95% caucasici. Al basale tutti i pazienti avevano un punteggio del *performance status* ECOG 0 o 1. Il tempo mediano dalla diagnosi era 74 mesi e il numero mediano di trattamenti precedenti era di 2 (intervallo: 1 a 11 trattamenti). Al basale, i valori mediani di IgM sierica erano 3,5 g/dL e il 60% dei pazienti era anemico (emoglobina ≤ 11 g/dL o 6,8 mmol/L).

IMBRUVICA è stato somministrato una volta al giorno per via orale alla dose di 420 mg fino alla progressione della malattia o tossicità non accettabile. L'endpoint primario di questo studio era l'ORR per valutazione dello sperimentatore. L'ORR e DOR sono state valutate usando i criteri adottati dal *Third International Workshop of WM*. Le risposte ad IMBRUVICA sono mostrate nella Tabella 16.

Tabella 16. ORR e DOR nei pazienti con WM

	Totale (N = 63)
ORR (%)	87,3
IC 95% (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
DOR mediana in mesi (intervallo)	NR (0,03+; 18,8+)

IC=intervallo di confidenza; DOR: durata della risposta; NR=non raggiunta; MR=minor risposta; PR=risposta parziale; VGPR=risposta parziale molto buona; ORR=MR+PR+VGPR
Durata mediana del follow-up durante lo studio = 14,8 mesi

Il tempo mediano alla risposta era di 1,0 mese (intervallo: 0,7-13,4 mesi).
I risultati di efficacia sono stati valutati anche da un IRC e l'ORR è stata dell'83%, con un 11% di tasso VGPR e un 51% di tasso PR.

Terapia di associazione

La sicurezza e l'efficacia di IMBRUVICA nella WM sono state ulteriormente valutate in pazienti con WM naïve al trattamento o precedentemente trattati in uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, su IMBRUVICA in associazione con rituximab rispetto a placebo in associazione con rituximab (PCYC-1127-CA). I pazienti (n = 150) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere IMBRUVICA 420 mg una volta al giorno o placebo in associazione con rituximab fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Rituximab è stato somministrato una volta a settimana a una dose di 375 mg/m^2 per 4 settimane consecutive (settimane 1-4), seguite da un secondo ciclo di rituximab somministrato una volta a settimana per 4 settimane consecutive (settimane 17-20).

L'età mediana era 69 anni (intervallo: 36-89 anni), il 66% era di sesso maschile e il 79% era caucasico. Il 93% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 0 o 1 e il 7% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 2. Il 45% dei pazienti era naïve al trattamento, mentre il 55% dei pazienti era stato precedentemente trattato. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 52,6 mesi (pazienti naïve al trattamento = 6,5 mesi e pazienti precedentemente trattati

= 94,3 mesi). Tra i pazienti precedentemente trattati, il numero mediano di trattamenti pregressi era 2 (intervallo: 1-6 trattamenti). Al basale, il valore mediano di IgM nel siero era 3,2 g/dL (intervallo: 0,6-8,3 g/dL), il 63% dei pazienti era anemico (emoglobina ≤ 11 g/dL o 6,8 mmol/L) e le mutazioni MYD88 L265P erano presenti nel 77% dei pazienti, assenti nel 13% dei pazienti, e il 9% dei pazienti non era risultato valutabile per lo stato mutazionale.

All'analisi primaria, con un follow-up mediano di 26,5 mesi, l'hazard ratio della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC era 0,20 [IC del 95% (0,11- 0,38)]. Le hazard ratio della PFS per i pazienti naïve al trattamento, i pazienti precedentemente trattati e i pazienti con o senza mutazioni MYD88 L265P erano coerenti con l'hazard ratio della PFS per la popolazione ITT.

Reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4 sono state osservate nell'1% dei pazienti trattati con IMBRUVICA + rituximab e nel 16% dei pazienti trattati con placebo + rituximab.

La riacutizzazione del tumore sotto forma di aumento delle IgM si è verificata nell'8,0% dei soggetti nel braccio IMBRUVICA + rituximab e nel 46,7% dei soggetti nel braccio placebo + rituximab.

Analisi finale al follow-up a 63 mesi
Con un follow-up complessivo di 63 mesi, i risultati di efficacia valutati da un IRC al momento dell'analisi finale per PCYC-1127-CA sono mostrati nella Tabella 17 e la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata nella Figura 12. Le hazard ratio della PFS per i pazienti naïve al trattamento (0,31 [IC al 95% (0,14, 0,69)]) e i pazienti precedentemente trattati (0,22 [IC al 95% (0,11- 0,43)]) erano coerenti con la hazard ratio della PFS per la popolazione ITT.

Tabella 17. Risultati di efficacia nello studio PCYC-1127-CA (analisi finale[*])

Endpoint	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Sopravvivenza libera da progressione[a, b]		
Numero di eventi (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	20,3 (13,0- 27,6)
HR (IC al 95%)	0,25 (0,15- 0,42)	
P-value	< 0,0001	
Tempo al trattamento successivo		
Mediana (IC al 95%), mesi	Non raggiunta	18,1 (11,1- 33,1)
HR (IC al 95%)	0,1 (0,05- 0,21)	
Migliore risposta complessiva (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Tasso di risposta complessiva[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Durata mediana della risposta complessiva, mesi (intervallo)	Non raggiunta (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Tasso di risposta (CR, VGPR, PR)[c, d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Durata mediana della risposta, mesi (intervallo)	Non raggiunta (1,9+; 58,9+)	Non raggiunta (4,6; 49,7+)
Tasso di miglioramento sostenuto dell'emoglobina[c, e](%)	77,3	42,7

IC=intervallo di confidenza; CR=risposta completa; HR=hazard ratio; MR=risposta minore; PR=risposta parziale; R=Rituximab; VGPR=risposta parziale molto buona

* Tempo mediano di follow-up durante lo studio = 49,7 mesi.

[a] Valutata dall'IRC.

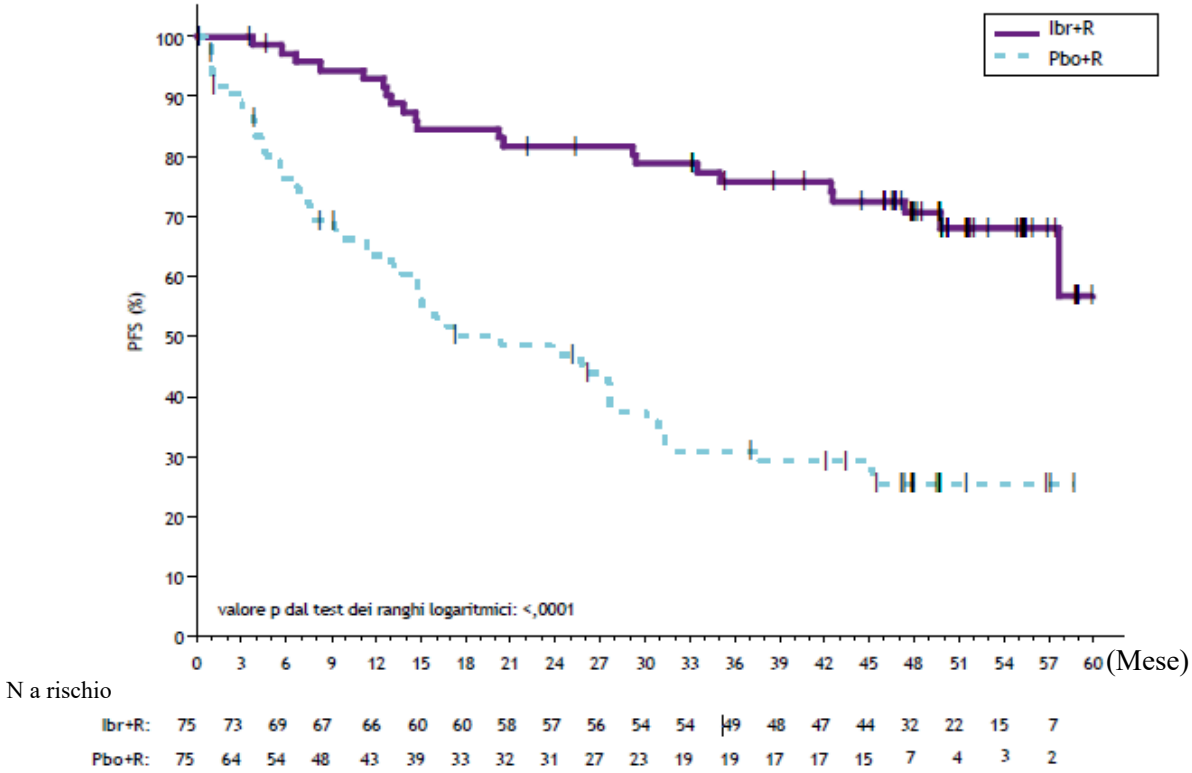
[b] Le stime della PFS a 4 anni erano 70,6% [IC al 95% (58,1, 80,0)] nel braccio con IMBRUVICA + R rispetto a 25,3% [IC al 95% (15,3- 36,6)] nel braccio con placebo + R.

[c] Il p-value associato al tasso di risposta era < 0,0001.

[d] Il tasso di risposta era 76% vs. 41% nei pazienti naïve al trattamento e 76% vs. 22% nei pazienti precedentemente trattati per, rispettivamente, il braccio con IMBRUVICA + R vs. il braccio con placebo + R.

[e] Definito come aumento ≥ 2 g/dl dal basale indipendentemente dal valore al basale, o un aumento > 11 g/dl con un miglioramento ≥ 0,5 g/dl se il basale era ≤ 11 g/dl.

Figura 12. Curva di Kaplan-Meier della PFS (popolazione ITT) nello studio PCYC-1127-CA (analisi finale)



Lo studio PCYC-1127-CA prevedeva un braccio di monoterapia separato costituito da 31 pazienti con WM precedentemente trattata che non avevano risposto a una precedente terapia contenente rituximab e che hanno ricevuto IMBRUVICA in monoterapia. L'età mediana era di 67 anni (intervallo: 47-90 anni). L'81% dei pazienti presentava un ECOG performance status al basale pari a 0 o 1, mentre il 19% presentava un ECOG performance status al basale pari a 2. Il numero mediano di precedenti trattamenti era 4 (intervallo: 1-7 trattamenti). Con un follow-up complessivo di 61 mesi, il tasso di risposta osservato nel braccio di monoterapia dello studio PCYC-1127-CA secondo la valutazione dell'IRC era del 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). La durata mediana della risposta è stata di 33 mesi (intervallo da 2,4 a 60,2+ mesi). Secondo l'IRC, il tasso di risposta complessivo osservato nel braccio di monoterapia è stato dell'87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). La durata mediana della risposta complessiva è stata di 39 mesi (intervallo da 2,07 a 60,2+ mesi).

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di IMBRUVICA in pazienti pediatrici e in giovani adulti con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario sono state valutate in uno studio

multicentrico di fase 3 in aperto suddiviso in due parti (LYM3003) di IMBRUVICA in associazione con una terapia standard costituita da un regime a base di rituximab, ifosfamide, carboplatino, etoposide e desametasone (RICE) o da un regime a base di rituximab, vincristina, ifosfamide, carboplatino, idarubicina e desametasone (RVICI).

Nella parte 1 dello studio (21 pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni) è stata valutata la dose da utilizzare nella parte 2 (51 pazienti di età compresa tra 3 e 19 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Nella parte 2 i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una dose giornaliera di IMBRUVICA di 440 mg/m^2 (se di età inferiore a 12 anni) o di 329 mg/m^2 (se di età pari o superiore a 12 anni) insieme alla terapia standard oppure la sola terapia standard fino a completamento di 3 cicli di trattamento, trapianto, progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di superiorità per sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) non è stato raggiunto, suggerendo che l'aggiunta di ibrutinib al regime RICE o RVICI non comporti alcun beneficio aggiuntivo (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Ibrutinib è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, con un T_{max} mediano di 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta in condizioni di digiuno (n = 8) era 2,9% (90% IC = 2,1-3,9) e raddoppiava quando era associata ad un pasto. La farmacocinetica di ibrutinib non differisce in modo significativo in pazienti con differenti neoplasie delle cellule B. L'esposizione di ibrutinib aumenta con dosi fino a 840 mg. La AUC allo stato stazionario osservata nei pazienti con la dose di 560 mg è (media ± deviazione standard) 953 ± 705 ng·h/mL. La somministrazione di ibrutinib in condizioni di digiuno risulta in circa il 60% dell'esposizione (AUC_{last}) rispetto alla somministrazione 30 minuti prima o *3*0 minuti dopo (cioè con un pasto) o 2 ore dopo una colazione ad alto contenuto di grassi.

La solubilità di ibrutinib è dipendente dal pH, con minore solubilità al pH più elevato. In soggetti sani a digiuno ai quali era stata somministrata una dose singola di 560 mg di ibrutinib dopo aver somministrato 40 mg di omeprazolo una volta al giorno per 5 giorni, rispetto al solo ibrutinib, i rapporti medi geometrici (90% CI) sono stati 83% (68-102%), 92% (78-110%) e 38% (26-53%) per AUC_{0-24}, AUC_{last}, and C_{max}, rispettivamente.

Distribuzione
Il legame reversibile di ibrutinib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è del 97,3% e non dipende dalla concentrazione nel intervallo tra 50 e 1 000 ng/mL. Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario ($V_{d,ss}$/F) è circa 10 000 L.

Metabolismo
Ibrutinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 a produrre un metabolita diidrodiolico che possiede un'attività inibitoria nei confronti di BTK circa 15 volte minore di quella di ibrutinib. Il coinvolgimento di CYP2D6 nel metabolismo di ibrutinib sembra essere minimo.

Pertanto, non sono necessarie precauzioni nei pazienti con differenti genotipi di CYP2D6.

Eliminazione
L'eliminazione apparente (CL/F) è circa 1 000 L/h. L'emivita di ibrutinib è di 4-13 ore.
Dopo una singola somministrazione orale di [^{14}C]-ibrutinib radiomarcato in soggetti sani, il 90% circa della radioattività è stato escreto entro 168 ore, per la maggior parte (80%) nelle feci e < 10% nelle urine. Ibrutinib immodificato costituiva circa l'1% del prodotto radiomarcato escreto nelle feci ed era assente nelle urine.

Popolazioni speciali

Anziani
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che l'età non influenza significativamente l'eliminazione di ibrutinib dalla circolazione sanguigna.

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici mostrano che le esposizioni a ibrutinib nei bambini con linfoma non Hodgkin a cellule B mature recidivato o refrattario di età pari o superiore a 12 anni in terapia con una dose giornaliera di 329 mg/m^2 e nei bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni in terapia con una dose giornaliera di 440 mg/m^2 sono rientrate generalmente nell'intervallo delle esposizioni osservate tra i pazienti adulti in terapia con una dose giornaliera di 560 mg.

Sesso
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che il sesso non influenza significativamente l'eliminazione di ibrutinib dalla circolazione sanguigna.

Etnia
Non ci sono dati sufficienti a valutare il potenziale effetto dell'etnia sulla farmacocinetica di ibrutinib.

Peso corporeo
La farmacocinetica di popolazione ha indicato che il peso corporeo (intervallo: 41-146 kg; media (DS): 83 [19 kg]) ha avuto effetto trascurabile sull'eliminazione di ibrutinib.

Compromissione renale
Ibrutinib ha un'eliminazione renale minima; l'escrezione urinaria di metaboliti è < 10% della dose. Finora non sono stati condotti studi specifici in soggetti con funzione renale compromessa. Non ci sono dati in pazienti con compromissione renale severa o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica
Ibrutinib è metabolizzato nel fegato. È stato eseguito uno studio sulla compromissione epatica in pazienti non oncologici somministrando una singola dose di 140 mg di medicinale a digiuno. L'effetto della compromissione epatica variava sostanzialmente tra gli individui, ma in media è stato osservato un aumento di 2,7, 8,2 e 9,8 volte dell'esposizione a ibrutinib (AUC_{last}) in soggetti rispettivamente con compromissione epatica lieve (n = 6; Child-Pugh classe A), moderata (n = 10; Child-Pugh classe B) e severa (n = 8, Child-Pugh classe C). Anche la frazione libera di ibrutinib è aumentata con la gravità della compromissione, rispettivamente del 3%, 3,8% e 4,8% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto al 3,3% nel plasma dei controlli sani di questo studio. L'aumento corrispondente dell'esposizione di ibrutinib non legato ($AUC_{unbound, last}$) è stimato essere di 4,1, 9,8 e 13 volte rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (vedere paragrafo 4.2).

Co-somministrazione con substrati/inibitori del trasporto.
Studi *in vitro* hanno indicato che ibrutinib non è un substrato di P-gp né di altri trasportatori maggiori ad eccezione di OCT2. Il metabolita diidrodiolico e gli altri metaboliti sono substrati di P-gp. Ibrutinib è un inibitore *in vitro* di P-gp e BCRP (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I seguenti effetti avversi sono stati osservati in studi della durata di 13 settimane in ratti e cani. Ibrutinib ha mostrato di indurre effetti gastrointestinali (feci molli/diarrea e/o infiammazione) e deplezione linfoide in ratti e cani con un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) di 30 mg/kg/die in entrambe le specie. Sulla base dell'esposizione media (AUC) alla dose clinica di 560 mg/die, i rapporti delle AUC erano 2,6 e 21 al NOAEL in ratti maschi e femmine, e 0,4 e 1,8 al NOAEL in cani maschi e femmine, rispettivamente. I margini del LOEL (Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/die) nel cane sono di 3,6 volte (maschi) e 2,3 volte (femmine). Nei ratti, una moderata

atrofia acinare pancreatica (considerata dannosa) è stata osservata a dosi ≥ 100 mg/kg in ratti maschi (margine di esposizione AUC di 2,6 volte) e non è stata osservata nelle femmine a dosi fino a 300 mg/kg/die (margine di esposizione AUC di 21,3 volte). Una lieve diminuzione di osso trabecolare e corticale è stata osservata in ratti femmina con somministrazioni ≥ 100 mg/kg/die (margine di esposizione AUC di 20,3 volte). Tutti gli effetti avversi gastrointestinali, linfoidi e ossei si sono risolti dopo periodi tra 6 e 13 settimane. Gli effetti avversi pancreatici si sono risolti parzialmente durante periodi simili.

Non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo.

Cancerogenicità/genotossicità
Ibrutinib non è risultato carcinogenico in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2) a dosi orali fino a 2 000 mg/kg/die con un margine di esposizione di circa 23 (maschi) a 37 (femmine) volte l'AUC umana di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno.
Ibrutinib non ha mostrato proprietà genotossiche nei test in batteri, cellule di mammifero o nei topi**.**

Tossicità riproduttiva
In ratte gravide, ibrutinib alla dose di 80 mg/kg/die è risultato associato a un aumento di perdite post-impianto e di malformazioni viscerali (cuore e vasi maggiori) e modificazioni scheletriche con un margine di esposizione 14 volte l'AUC rilevata nei pazienti alla dose di 560 mg al giorno. A dosi ≥ 40 mg/kg/die, ibrutinib è risultato associato a diminuzione del peso dei feti (rapporto di AUC ≥ 5,6 rispetto alla dose di 560 mg al giorno nei pazienti). Di conseguenza il NOAEL fetale era di 10 mg/kg/die (circa 1,3 volte l'AUC di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno (vedere paragrafo 4.6).

Nei conigli in gravidanza, ibrutinib alla dose di 15 mg/kg/giorno o maggiore era associato a malformazioni dello scheletro (fusione dello sterno) e ibrutinib alla dose di 45 mg/kg/giorno era associato ad una aumentata perdita post impianto. Ibrutinib ha causato malformazioni nei conigli alla dose di 15 mg/kg/giorno (circa 2,0 volte l'esposizione (AUC) nei pazienti con MCL ai quali son stati somministrati 560 mg al giorno di ibrutinib e 2,8 volte l'esposizione nei pazienti con CLL o WM che hanno ricevuto ibrutinib alla dose di 420 mg al giorno). Di conseguenza il NOAEL fetale era 5 mg/kg/giorno (circa 0,7 volte l'AUC di ibrutinib alla dose di 560 mg al giorno) (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulle capacità riproduttive nei ratti maschi o femmine fino alla massima dose testata di 100 mg/kg/giorno (HED,
dose equivalente nell'uomo 16 mg/kg/giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Silice colloidale anidra
Sodio croscarmelloso
Lattosio monoidrato
Stearato di magnesio
Cellulosa microcristallina
Povidone
Sodio lauril solfato (E487)

Rivestimento della compressa
IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film e IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
Macrogol
Alcool polivinilico

Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
Macrogol
Alcool polivinilico
Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
Macrogol
Alcool polivinilico
Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Due blister di cloruro di polivinile (PVC) laminato con policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/alluminio con 7 compresse rivestite con film ciascuno, in un astuccio di cartone. Ogni scatola contiene (28 compresse rivestite con film) 2 astucci.

Due blister di cloruro di polivinile (PVC) laminato con policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/alluminio con 5 compresse rivestite con film ciascuno, in un astuccio di cartone. Ogni scatola contiene (30 compresse rivestite con film) 3 astucci.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/945/007 – 28 compresse (2 astucci da 14)
EU/1/14/945/008 – 30 compresse (3 astucci da 10)

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/945/009 – 28 compresse (2 astucci da 14)
EU/1/14/945/010 – 30 compresse (3 astucci da 10)

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/945/011 – 28 compresse (2 astucci da 14)
EU/1/14/945/005 – 30 compresse (3 astucci da 10)

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
EU/1/14/945/012 – 28 compresse (2 astucci da 14)
EU/1/14/945/006 – 30 compresse (3 astucci da 10)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 ottobre 2014
Data del rinnovo più recente: 25 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

IMBRUVICA Capsule rigide
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

IMBRUVICA Compresse rivestite con film
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE 140 MG CAPSULE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg capsule rigide
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di ibrutinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/001 (90 capsule rigide)
EU/1/14/945/002 (120 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE 140 MG CAPSULE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg capsule
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 140 mg di ibrutinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/001 (90 capsule rigide)
EU/1/14/945/002 (120 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE 140 MG COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 140 MG COMPRESSE (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Uso orale.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 140 MG COMPRESSE (30 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 140 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Quando si prende una compressa, indicare il giorno della settimana o la data nell'apposito spazio.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SULLE STRISCE

BLISTER 140 MG COMPRESSE

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

IMBRUVICA 140 mg compresse
ibrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE 280 MG COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 280 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 280 MG COMPRESSE (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 280 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Uso orale.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 280 MG COMPRESSE (30 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 280 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Quando si prende una compressa, indicare il giorno della settimana o la data nell'apposito spazio.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SULLE STRISCE

BLISTER 280 MG COMPRESSE

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

IMBRUVICA 280 mg compresse
ibrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE 420 MG COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 420 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 420 MG COMPRESSE (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 420 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Uso orale.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 420 MG COMPRESSE (30 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 420 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Quando si prende una compressa, indicare il giorno della settimana o la data nell'apposito spazio.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SULLE STRISCE

BLISTER 420 MG COMPRESSE

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

IMBRUVICA 420 mg compresse
ibrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE 560 MG COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 560 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 560 MG COMPRESSE (28 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 560 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

Uso orale.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 560 MG COMPRESSE (30 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 560 mg di ibrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

Quando si prende una compressa, indicare il giorno della settimana o la data nell'apposito spazio.

Aprire la confezione, capovolgerla e premere leggermente. Spingere la compressa verso il lato opposto.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire i medicinali non utilizzati secondo i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/945/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O SULLE STRISCE

BLISTER 560 MG COMPRESSE

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

IMBRUVICA 560 mg compresse
ibrutinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

IMBRUVICA 140 mg capsule rigide
ibrutinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è IMBRUVICA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere IMBRUVICA
3. Come prendere IMBRUVICA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMBRUVICA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMBRUVICA e a cosa serve

Cos'è IMBRUVICA
IMBRUVICA è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo ibrutinib. Appartiene alla classe di medicinali chiamata inibitori delle protein chinasi.

A che cosa serve IMBRUVICA
IMBRUVICA è impiegato in pazienti adulti per il trattamento dei seguenti tumori del sangue:
- Linfoma mantellare (MCL), un tipo di tumore che colpisce i linfonodi, quando la malattia ricompare o non ha risposto al trattamento.
- Leucemia linfocitica cronica (CLL), un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti e che coinvolge anche i linfonodi. IMBRUVICA è usato nei pazienti che non sono stati trattati in precedenza per la CLL o quando la malattia ricompare o se non ha risposto al trattamento.
- Macroglobulinemia di Waldenström (WM) un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti. È usato nei pazienti che non sono stati trattati in precedenza per la WM o quando la malattia ricompare, non ha risposto al trattamento o per i pazienti per i quali la chemioterapia data insieme ad un anticorpo non è appropriata.

Come funziona IMBRUVICA
Nella MCL, CLL e WM, IMBRUVICA agisce bloccando la "tirosin chinasi di Bruton", una proteina dell'organismo che aiuta queste cellule cancerose a crescere e a sopravvivere. Bloccando questa proteina, IMBRUVICA aiuta ad uccidere ed a ridurre il numero di cellule cancerose. IMBRUVICA rallenta anche il peggioramento del cancro.

2. Cosa deve sapere prima di prendere IMBRUVICA

Non prenda IMBRUVICA
- se è allergico a ibrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se sta prendendo un medicinale erboristico chiamato erba di San Giovanni, usato per la depressione.

Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere IMBRUVICA:
- se ha mai avuto lividi o sanguinamento inusuali o sta prendendo un medicinale o un integratore che aumenta il rischio di sanguinamento (vedere **Altri medicinali e IMBRUVICA**)
- se ha un battito cardiaco irregolare o ha avuto in precedenza un battito cardiaco irregolare o un grave scompenso cardiaco, o se prova una delle seguenti condizioni: mancanza di respiro, debolezza, capogiri, sensazione di testa vuota, svenimento o presvenimento, dolore al torace o gonfiore delle gambe
- se ha problemi al fegato, incluso se ha mai avuto o ha ora un'infezione da epatite B (un'infezione al fegato)
- se soffre di pressione del sangue alta
- se ha recentemente subito un intervento chirurgico, specialmente se questo può condizionare il modo in cui assorbe il cibo o i medicinali dallo stomaco o dall'intestino
- se si deve sottoporre a un intervento chirurgico programmato: il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di IMBRUVICA per un breve tempo (da 3 a 7 giorni prima e dopo il suo intervento chirurgico)
- se ha problemi ai reni.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o se ha dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere o mentre sta assumendo questo medicinale (vedere paragrafo **"Possibili effetti indesiderati"**).

Mentre è in terapia con IMBRUVICA, informi immediatamente il medico nel caso in cui lei, o qualcun altro, notasse: perdita di memoria, difficoltà nel pensare, difficoltà a camminare o perdita della vista - questi sintomi possono essere causati da una rara ma grave infezione del cervello che può essere fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML).

Informi immediatamente il medico se nota o se qualcuno nota in lei: intorpidimento improvviso o debolezza degli arti (specialmente su un lato del corpo), improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere il linguaggio, perdita della vista, difficoltà a camminare, perdita dell'equilibrio o mancanza di coordinazione, improvviso mal di testa grave senza causa nota. Questi possono essere segni e sintomi di ictus.

Informi immediatamente il medico se avverte dolore nella parte superiore sinistra della pancia (addome), dolore sotto la parte sinistra della cassa toracica oppure nella parte superiore della spalla sinistra (possono essere sintomi di rottura della milza) dopo aver interrotto l'assunzione di IMBRUVICA.

<u>Effetti sul cuore</u>
Il trattamento con IMBRUVICA può avere effetti sul cuore, specialmente se lei soffre già di malattie cardiache come problemi del ritmo, insufficienza cardiaca, pressione del sangue alta, diabete o ha un'età avanzata. Gli effetti possono essere gravi e potrebbero essere mortali, provocando a volte morte improvvisa. La sua funzionalità cardiaca sarà controllata prima e durante il trattamento con IMBRUVICA. Informi immediatamente il medico se prova affanno, ha difficoltà respiratorie in posizione sdraiata, gonfiore dei piedi, delle caviglie o alle gambe e debolezza/stanchezza durante il trattamento con IMBRUVICA, poiché potrebbero essere segni di insufficienza cardiaca.

Nel corso del trattamento con IMBRUVICA, lei potrebbe avere infezioni virali, batteriche o fungine. Contatti il medico se ha febbre, brividi di freddo, debolezza, confusione mentale, dolori diffusi nel corpo, sintomi da raffreddamento o influenza, sensazione di stanchezza o di respiro corto, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero). Potrebbero essere segni di un'infezione.

<u>Linfoistiocitosi emofagocitica</u>
Sono stati riportati casi di eccessiva attivazione dei globuli bianchi associata a infiammazione (linfoistiocitosi emofagocitica), che può essere fatale se non diagnosticata e trattata in tempo. Se

manifesta molteplici sintomi come febbre, ghiandole gonfie, lividi o eruzioni cutanee, contatti immediatamente il medico.

Test e controlli prima e durante il trattamento
Sindrome da lisi tumorale (TLS): si sono osservati livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue causati dalla veloce distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento del tumore e a volte anche senza trattamento. Questo può portare a cambiamenti della funzione del rene, battito cardiaco anomalo o convulsioni. Il medico o un altro operatore sanitario può sottoporla a degli esami del sangue per controllare la TLS.

Linfocitosi: gli esami di laboratorio possono mostrare un aumento di globuli bianchi (chiamati "linfociti") nel sangue, durante le prime settimane di trattamento. Questo è un fatto atteso e può durare alcuni mesi. Ciò non significa necessariamente che il tumore ematologico sta peggiorando. Il medico controllerà la conta delle cellule del sangue prima o durante il trattamento, e in rari casi può essere necessario darle un altro medicinale. Chieda al medico spiegazioni sul significato dei risultati dei test.

Eventi correlati al fegato: il medico la sottoporrà a degli esami del sangue per controllare se il fegato funziona correttamente o per escludere un'infezione al fegato, nota come epatite virale, o per controllare se l'epatite B è diventata nuovamente attiva, in quanto potrebbe essere fatale.

Bambini e adolescenti
IMBRUVICA non deve essere usato nei bambini e adolescenti.

Altri medicinali e IMBRUVICA
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questi includono i medicinali che non necessitano di prescrizione, i medicinali erboristici e gli integratori. Ciò è dovuto al fatto che IMBRUVICA può influenzare il modo di agire di altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo di agire di IMBRUVICA.

IMBRUVICA può facilitare il sanguinamento. Questo significa che deve informare il medico se prende altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento. Questi includono:
- acido acetilsalicilico e anti-infiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene o naprossene
- fluidificanti del sangue come warfarin, eparina o altri medicinali anticoagulanti
- integratori alimentari che possono aumentare il rischio di sanguinamento come olio di pesce, vitamina E o semi di lino.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o se ha dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere IMBRUVICA.

Inoltre informi il medico se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali – Gli effetti di IMBRUVICA o di altri medicinali possono essere influenzati se assume IMBRUVICA insieme ad uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- medicinali chiamati antibiotici, utilizzati per curare infezioni batteriche: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina
- medicinali per le infezioni da funghi: posaconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo o voriconazolo
- medicinali per l'infezione da HIV: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir o fosamprenavir
- medicinali per prevenire nausea e vomito associati alla chemioterapia: aprepitant
- medicinali per la depressione: nefazodone
- medicinali chiamati inibitori delle chinasi per il trattamento di altri tumori: crizotinib o imatinib
- medicinali chiamati calcio-antagonisti, per l'ipertensione o l'angina: diltiazem o verapamil
- medicinali chiamati statine per trattare il colesterolo alto: rosuvastatina
- medicinali per le aritmie: amiodarone o dronedarone

- medicinali per prevenire o trattare le crisi epilettiche o medicinali per trattare una condizione dolorosa della faccia chiamata nevralgia del trigemino: carbamazepina o fenitoina.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o ha dubbi su questo fatto) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere IMBRUVICA.

Se sta prendendo la digossina, un medicinale usato per i problemi cardiaci, o metotressato, un medicinale usato per trattare altri tumori e per ridurre l'attività del sistema immunitario (ad es. per l'artrite reumatoide o la psoriasi) questi devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo IMBRUVICA.

IMBRUVICA con il cibo
Non prenda IMBRUVICA con del pompelmo o arance di Siviglia (arance amare), il che significa mangiarli, berne il succo o prendere integratori che possano contenerli. Questo perché possono aumentare la quantità di IMBRUVICA nel sangue.

Gravidanza e allattamento
Eviti di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale.

IMBRUVICA non deve essere utilizzato durante la gravidanza.
Non ci sono informazioni sulla sicurezza di IMBRUVICA in donne in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante e fino a tre mesi dopo l'assunzione di IMBRUVICA per evitare di iniziare una gravidanza mentre è in corso il trattamento con IMBRUVICA.

- Avverta immediatamente il medico se è in corso una gravidanza.
- Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo aver preso IMBRUVICA può sentirsi stanco/a o avere dei capogiri, ciò può influenzare la capacità di guidare o di utilizzare strumenti o macchinari.

IMBRUVICA contiene sodio
IMBRUVICA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere IMBRUVICA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne
Linfoma mantellare (MCL)
La dose raccomandata di IMBRUVICA è di quattro capsule (560 mg) una volta al giorno.

Leucemia linfocitica cronica (CLL)/Macroglobulinemia di Waldenström (WM)
La dose raccomandata di IMBRUVICA è di tre capsule (420 mg) una volta al giorno.

Il medico può modificare la dose.

Assunzione di questo medicinale
- Prenda le capsule per bocca con un bicchiere d'acqua.
- Prenda le capsule sempre circa alla stessa ora ogni giorno.
- Ingerisca le capsule intere; le capsule non devono essere aperte, rotte o masticate.

Se prende più IMBRUVICA di quanto deve
Se prende più IMBRUVICA di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé le capsule e questo foglio.

Se dimentica di prendere IMBRUVICA
- Se dimentica una dose, questa può essere presa il più presto possibile il giorno stesso, ritornando all'orario normale il giorno seguente.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.
- Se ha dei dubbi su quando assumere la dose successiva, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con IMBRUVICA
Non interrompa l'assunzione di questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Con questo medicinale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati:

Se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati in questo foglio illustrativo, smetta di prendere IMBRUVICA e contatti immediatamente il medico:
eruzione cutanea irregolare e pruriginosa, difficoltà a respirare, gonfiore a viso, labbra, lingua o gola. Possono essere una reazione allergica al medicinale.

Avvisi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (interessa più di 1 paziente su 10)
- febbre, brividi, dolori muscolari, sensazione di stanchezza, sintomi di raffreddore o influenza, mancanza di fiato- questi possono essere segni di una infezione (virale, batterica o fungina). Si può trattare di infezioni del naso, dei seni nasali o della gola (infezione delle vie respiratorie superiori) o del polmone o della pelle
- lividi o tendenza aumentata alla formazione di lividi
- ulcere alla bocca
- capogiro
- mal di testa
- costipazione
- nausea o vomito
- indigestione
- diarrea: il medico può somministrarle liquidi e sali o un altro medicinale
- eruzione cutanea
- dolori alle braccia o alle gambe
- mal di schiena o alle articolazioni
- crampi muscolari, dolori o spasmi
- esami del sangue che mostrano basso numero di cellule che aiutano il sangue a coagulare (piastrine), numero molto basso di globuli bianchi
- esami del sangue che mostrano un aumento del numero o della percentuale di globuli bianchi
- mani, caviglie o piedi gonfi
- pressione del sangue alta
- livello aumentato della "creatinina" nel sangue.

Comune (può interessare fino ad 1 paziente su 10)
- infezioni gravi in tutto l'organismo (sepsi)
- infezioni del tratto urinario
- sangue dal naso, piccole macchie rosse o violacee causate da sanguinamento sotto la cute
- sangue nello stomaco, nell'intestino, nelle feci o nelle urine, mestruazioni più intense o sanguinamento inarrestabile da una ferita
- insufficienza cardiaca
- battiti cardiaci irregolari, pulsazioni deboli o irregolari, stordimento mentale, mancanza di respiro, fastidio al torace (sintomi di problemi del ritmo cardiaco)
- basso numero nella conta dei globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)
- tumore della pelle non-melanoma, più di frequente carcinoma a cellule squamose e carcinoma basocellulare
- vista annebbiata
- pelle arrossata
- infiammazione ai polmoni che può portare a un danno permanente
- alto livello di "acido urico" nel sangue (mostrato dagli esami del sangue), che può causare gotta
- rottura delle unghie
- danno ai reni improvviso
- debolezza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi o in altre parti del corpo (neuropatia periferica).

Non comune (può interessare fino ad 1 paziente su 100)
- insufficienza epatica che include eventi con esito fatale
- infezioni fungine gravi
- confusione, mal di testa con alterazione del linguaggio o senso di svenimento: possono essere segni di un serio sanguinamento interno al cervello
- livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue causati dalla veloce distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento del tumore e a volte anche senza trattamento (sindrome da lisi tumorale)
- reazione allergica, alcune volte grave, che può includere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola, difficoltà a deglutire o respirare, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo
- episodio temporaneo di ridotta funzione cerebrale o nervosa causata da ridotto flusso sanguigno, ictus
- sanguinamento nell'occhio (in alcuni casi associato a perdita della vista)
- arresto cardiaco (il cuore smette di battere)
- battito cardiaco rapido in modo anomalo
- ulcerazioni dolorose della pelle (pioderma gangrenoso) o macchie rosse in rilievo e dolorose sulla pelle, febbre e un aumento dei globuli bianchi (possono essere segni di dermatosi neutrofila febbrile acuta o della sindrome di Sweet)
- piccola protuberanza rossa sulla pelle che può sanguinare facilmente (granuloma piogenico).
- vasi sanguigni infiammati nella pelle che possono portare a un'eruzione cutanea (vasculite cutanea).

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1 000)
- grave aumento della conta dei globuli bianchi del sangue che può causare l'aggregazione delle cellule
- grave eruzione cutanea con vesciche e desquamazione della pelle, soprattutto intorno a bocca, naso, occhi e genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMBRUVICA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMBRUVICA
- Il principio attivo è ibrutinib. Ogni capsula rigida contiene 140 mg di ibrutinib.
- Gli altri componenti sono:
  - contenuto della capsula: croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e sodio laurilsolfato (E487)
  - capsula: gelatina e titanio biossido (E171)
  - inchiostro di stampa: shellac, ossido di ferro nero (E172) e glicole propilenico (E1520).

Descrizione dell'aspetto di IMBRUVICA e contenuto della confezione
IMBRUVICA ha l'aspetto di capsule rigide bianche opache, con impresso "ibr 140 mg" in inchiostro nero su un lato.
Le capsule sono contenute in un flacone di plastica con una chiusura di polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 90 o 120 capsule. Ogni scatola di cartone contiene un flacone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη 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

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
ibrutinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è IMBRUVICA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere IMBRUVICA
3. Come prendere IMBRUVICA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMBRUVICA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMBRUVICA e a cosa serve

Cos'è IMBRUVICA
IMBRUVICA è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo ibrutinib. Appartiene alla classe di medicinali chiamata inibitori delle protein chinasi.

A che cosa serve IMBRUVICA
IMBRUVICA è impiegato in pazienti adulti per il trattamento dei seguenti tumori del sangue:
- Linfoma mantellare (MCL), un tipo di tumore che colpisce i linfonodi, quando la malattia ricompare o non ha risposto al trattamento.
- Leucemia linfocitica cronica (CLL), un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti e che coinvolge anche i linfonodi. IMBRUVICA è usato nei pazienti che non sono stati trattati in precedenza per la CLL o quando la malattia ricompare o se non ha risposto al trattamento.
- Macroglobulinemia di Waldenström (WM) un tipo di tumore che colpisce i globuli bianchi chiamati linfociti. È usato nei pazienti che non sono stati trattati in precedenza per la WM o quando la malattia ricompare, non ha risposto al trattamento o per i pazienti per i quali la chemioterapia data insieme ad un anticorpo non è appropriata.

Come funziona IMBRUVICA
Nella MCL, CLL e WM, IMBRUVICA agisce bloccando la "tirosin chinasi di Bruton", una proteina dell'organismo che aiuta queste cellule cancerose a crescere e a sopravvivere. Bloccando questa proteina, IMBRUVICA aiuta ad uccidere ed a ridurre il numero di cellule cancerose. IMBRUVICA rallenta anche il peggioramento del cancro.

2. Cosa deve sapere prima di prendere IMBRUVICA

Non prenda IMBRUVICA
- se è allergico a ibrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- Se sta prendendo un medicinale erboristico chiamato erba di San Giovanni, usato per la depressione.

Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere IMBRUVICA:
- se ha mai avuto lividi o sanguinamento inusuali o sta prendendo un medicinale o un integratore che aumenta il rischio di sanguinamento (vedere **Altri medicinali e IMBRUVICA**)
- se ha un battito cardiaco irregolare o ha avuto in precedenza un battito cardiaco irregolare o un grave scompenso cardiaco, o se prova una delle seguenti condizioni: mancanza di respiro, debolezza, capogiri, sensazione di testa vuota, svenimento o presvenimento, dolore al torace o gonfiore delle gambe
- se ha problemi al fegato, incluso se ha mai avuto o ha ora un'infezione da epatite B (un'infezione al fegato)
- se soffre di pressione del sangue alta
- se ha recentemente subito un intervento chirurgico, specialmente se questo può condizionare il modo in cui assorbe il cibo o i medicinali dallo stomaco o dall'intestino.
- se si deve sottoporre a un intervento chirurgico programmato: il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di IMBRUVICA per un breve tempo (da 3 a 7 giorni prima e dopo il suo intervento chirurgico)
- se ha problemi ai reni.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o se ha dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere o mentre sta assumendo questo medicinale (vedere paragrafo **"Possibili effetti indesiderati"**).

Mentre è in terapia con IMBRUVICA, informi immediatamente il medico nel caso in cui lei, o qualcun altro, notasse: perdita di memoria, difficoltà nel pensare, difficoltà a camminare o perdita della vista - questi sintomi possono essere causati da una rara ma grave infezione del cervello che può essere fatale (leucoencefalopatia multifocale progressiva o PML).

Informi immediatamente il medico se nota o se qualcuno nota in lei: intorpidimento improvviso o debolezza degli arti (specialmente su un lato del corpo), improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere il linguaggio, perdita della vista, difficoltà a camminare, perdita dell'equilibrio o mancanza di coordinazione, improvviso mal di testa grave senza causa nota. Questi possono essere segni e sintomi di ictus.

Informi immediatamente il medico se avverte dolore nella parte superiore sinistra della pancia (addome), dolore sotto la parte sinistra della cassa toracica oppure nella parte superiore della spalla sinistra (possono essere sintomi di rottura della milza) dopo aver interrotto l'assunzione di IMBRUVICA.

<u>Effetti sul cuore</u>
Il trattamento con IMBRUVICA può avere effetti sul cuore, specialmente se lei soffre già di malattie cardiache come problemi del ritmo, insufficienza cardiaca, pressione del sangue alta, diabete o ha un'età avanzata. Gli effetti possono essere gravi e potrebbero essere mortali, provocando a volte morte improvvisa. La sua funzionalità cardiaca sarà controllata prima e durante il trattamento con IMBRUVICA. Informi immediatamente il medico se prova affanno, ha difficoltà respiratorie in posizione sdraiata, gonfiore dei piedi, delle caviglie o alle gambe e debolezza/stanchezza durante il trattamento con IMBRUVICA, poiché potrebbero essere segni di insufficienza cardiaca.

Nel corso del trattamento con IMBRUVICA, lei potrebbe avere infezioni virali, batteriche o fungine. Contatti il medico se ha febbre, brividi di freddo, debolezza, confusione mentale, dolori diffusi nel corpo, sintomi da raffreddamento o influenza, sensazione di stanchezza o di respiro corto, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero). Potrebbero essere segni di un'infezione.

Linfoistiocitosi emofagocitica
Sono stati riportati casi di eccessiva attivazione dei globuli bianchi associata a infiammazione (linfoistiocitosi emofagocitica), che può essere fatale se non diagnosticata e trattata in tempo. Se manifesta molteplici sintomi come febbre, ghiandole gonfie, lividi o eruzioni cutanee, contatti immediatamente il medico.

Test e controlli prima e durante il trattamento
Sindrome da lisi tumorale (TLS): si sono osservati livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue causati dalla veloce distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento del tumore e a volte anche senza trattamento. Questo può portare a cambiamenti della funzione del rene, battito cardiaco anomalo o convulsioni. Il medico o un altro operatore sanitario può sottoporla a degli esami del sangue per controllare la TLS.

Linfocitosi: gli esami di laboratorio possono mostrare un aumento di globuli bianchi (chiamati "linfociti") nel sangue, durante le prime settimane di trattamento. Questo è un fatto atteso e può durare alcuni mesi. Ciò non significa necessariamente che il tumore ematologico sta peggiorando. Il medico controllerà la conta delle cellule del sangue prima o durante il trattamento, e in rari casi può essere necessario darle un altro medicinale. Chieda al medico spiegazioni sul significato dei risultati dei test.

Eventi correlati al fegato: il medico la sottoporrà a degli esami del sangue per controllare se il fegato funziona correttamente o per escludere un'infezione al fegato, nota come epatite virale, o per controllare se l'epatite B è diventata nuovamente attiva, in quanto potrebbe essere fatale.

Bambini e adolescenti
IMBRUVICA non deve essere usato nei bambini e adolescenti.

Altri medicinali e IMBRUVICA
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questi includono i medicinali che non necessitano di prescrizione, i medicinali erboristici e gli integratori. Ciò è dovuto al fatto che IMBRUVICA può influenzare il modo di agire di altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo di agire di IMBRUVICA.

IMBRUVICA può facilitare il sanguinamento. Questo significa che deve informare il medico se prende altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento. Questi includono:
- acido acetilsalicilico e anti-infiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene o naprossene
- fluidificanti del sangue come warfarin, eparina o altri medicinali anticoagulanti
- integratori alimentari che possono aumentare il rischio di sanguinamento come olio di pesce, vitamina E o semi di lino.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o se ha dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere IMBRUVICA.

Inoltre, informi il medico se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali – Gli effetti di IMBRUVICA o di altri medicinali possono essere influenzati se assume IMBRUVICA insieme ad uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- medicinali chiamati antibiotici, utilizzati per curare infezioni batteriche: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina
- medicinali per le infezioni da funghi: posaconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo o voriconazolo
- medicinali per l'infezione da HIV: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir o fosamprenavir
- medicinali per prevenire nausea e vomito associati alla chemioterapia: aprepitant
- medicinali per la depressione: nefazodone
- medicinali chiamati inibitori delle chinasi per il trattamento di altri tumori: crizotinib o imatinib
- medicinali chiamati calcio-antagonisti, per l'ipertensione o l'angina: diltiazem o verapamil

- medicinali chiamati statine per trattare il colesterolo alto: rosuvastatina
- medicinali per le aritmie: amiodarone o dronedarone
- medicinali per prevenire o trattare le crisi epilettiche o medicinali per trattare una condizione dolorosa della faccia chiamata nevralgia del trigemino: carbamazepina o fenitoina.

Se uno qualsiasi dei punti sopra elencati la riguarda (o ha dubbi su questo fatto) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere IMBRUVICA.

Se sta prendendo la digossina, un medicinale usato per i problemi cardiaci, o metotressato, un medicinale usato per trattare altri tumori e per ridurre l'attivita del sistema immunitario (ad es. per l'artrite reumatoide o la psoriasi) questi devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo IMBRUVICA.

IMBRUVICA con il cibo
Non prenda IMBRUVICA con del pompelmo o arance di Siviglia (arance amare), il che significa mangiarli, berne il succo o prendere integratori che possano contenerli. Questo perché possono aumentare la quantità di IMBRUVICA nel sangue.

Gravidanza e allattamento
Eviti di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. IMBRUVICA non deve essere utilizzato durante la gravidanza.
Non ci sono informazioni sulla sicurezza di IMBRUVICA in donne in gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante e fino a tre mesi dopo l'assunzione di IMBRUVICA per evitare di iniziare una gravidanza mentre è in corso il trattamento con IMBRUVICA.

- Avverta immediatamente il medico se è in corso una gravidanza.
- Non allatti con latte materno durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dopo aver preso IMBRUVICA può sentirsi stanco/a o avere dei capogiri, ciò può influenzare la capacità di guidare o di utilizzare strumenti o macchinari.

IMBRUVICA contiene lattosio
IMBRUVICA contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

IMBRUVICA contiene sodio
IMBRUVICA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere IMBRUVICA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne
Linfoma mantellare (MCL)
La dose raccomandata di IMBRUVICA è di 560 mg una volta al giorno.

Leucemia linfocitica cronica (CLL)/Macroglobulinemia di Waldenström (WM)
La dose raccomandata di IMBRUVICA è di 420 mg una volta al giorno.

Il medico può modificare la dose.

Assunzione di questo medicinale
- Prenda le compresse per bocca con un bicchiere d'acqua.
- Prenda le compresse sempre circa alla stessa ora ogni giorno.
- Ingerisca le compresse intere; le compresse non devono essere rotte o masticate.

Se prende più IMBRUVICA di quanto deve
Se prende più IMBRUVICA di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé le compresse e questo foglio.

Se dimentica di prendere IMBRUVICA
- Se dimentica una dose, questa può essere presa il più presto possibile il giorno stesso, ritornando all'orario normale il giorno seguente.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.
- Se ha dei dubbi su quando assumere la dose successiva, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con IMBRUVICA
Non interrompa l'assunzione di questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Con questo medicinale si possono verificare i seguenti effetti indesiderati:

Se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati in questo foglio illustrativo, smetta di prendere IMBRUVICA e contatti immediatamente il medico:
eruzione cutanea irregolare e pruriginosa, difficoltà a respirare, gonfiore a viso, labbra, lingua o gola. Possono essere una reazione allergica al medicinale.

Avvisi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (interessa più di 1 paziente su 10)
- febbre, brividi, dolori muscolari, sensazione di stanchezza, sintomi di raffreddore o influenza, mancanza di fiato- questi possono essere segni di una infezione (virale, batterica o fungina). Si può trattare di infezioni del naso, dei seni nasali o della gola (infezione delle vie respiratorie superiori) o del polmone o della pelle
- lividi o tendenza aumentata alla formazione di lividi
- ulcere alla bocca
- capogiro
- mal di testa
- costipazione
- nausea o vomito
- indigestione
- diarrea: il medico può somministrarle liquidi e sali o un altro medicinale
- eruzione cutanea
- dolori alle braccia o alle gambe
- mal di schiena o alle articolazioni
- crampi muscolari, dolori o spasmi
- esami del sangue che mostrano basso numero di cellule che aiutano il sangue a coagulare (piastrine), numero molto basso di globuli bianchi
- esami del sangue che mostrano un aumento del numero o della percentuale di globuli bianchi

- mani, caviglie o piedi gonfi
- pressione del sangue alta
- livello aumentato della “creatinina” nel sangue.

Comune (può interessare fino ad 1 paziente su 10)
- infezioni gravi in tutto l’organismo (sepsi)
- infezioni del tratto urinario
- sangue dal naso, piccole macchie rosse o violacee causate da sanguinamento sotto la cute
- sangue nello stomaco, nell’intestino, nelle feci o nelle urine, mestruazioni più intense o sanguinamento inarrestabile da una ferita
- insufficienza cardiaca
- battiti cardiaci irregolari, pulsazioni deboli o irregolari, stordimento mentale, mancanza di respiro, fastidio al torace (sintomi di problemi del ritmo cardiaco)
- basso numero nella conta dei globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)
- tumore della pelle non-melanoma, più di frequente carcinoma a cellule squamose e carcinoma basocellulare
- vista annebbiata
- pelle arrossata
- infiammazione ai polmoni che può portare a un danno permanente
- alto livello di “acido urico” nel sangue (mostrato dagli esami del sangue), che può causare gotta
- rottura delle unghie
- danno ai reni improvviso
- debolezza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi o in altre parti del corpo (neuropatia periferica).

Non comune (può interessare fino ad 1 paziente su 100)
- insufficienza epatica che include eventi con esito fatale
- infezioni fungine gravi
- confusione, mal di testa con alterazione del linguaggio o senso di svenimento: possono essere segni di un serio sanguinamento interno al cervello
- livelli insoliti di sostanze chimiche nel sangue causati dalla veloce distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento del tumore e a volte anche senza trattamento (sindrome da lisi tumorale)
- reazione allergica, alcune volte grave, che può includere gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola, difficoltà a deglutire o respirare, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo
- episodio temporaneo di ridotta funzione cerebrale o nervosa causata da ridotto flusso sanguigno, ictus
- sanguinamento nell’occhio (in alcuni casi associato a perdita della vista)
- arresto cardiaco (il cuore smette di battere)
- battito cardiaco rapido in modo anomalo
- ulcerazioni dolorose della pelle (pioderma gangrenoso) o macchie rosse in rilievo e dolorose sulla pelle, febbre e un aumento dei globuli bianchi (possono essere segni di dermatosi neutrofila febbrile acuta o della sindrome di Sweet)
- piccola protuberanza rossa sulla pelle che può sanguinare facilmente (granuloma piogenico).
- vasi sanguigni infiammati nella pelle che possono portare a un’eruzione cutanea (vasculite cutanea).

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1 000)
- grave aumento della conta dei globuli bianchi del sangue che può causare l’aggregazione delle cellule
- grave eruzione cutanea con vesciche e desquamazione della pelle, soprattutto intorno a bocca, naso, occhi e genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMBRUVICA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMBRUVICA
- Il principio attivo è ibrutinib.
  - IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 140 mg di ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 280 mg di ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 420 mg di ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 560 mg di ibrutinib.

- Gli altri componenti sono:
  - Contenuto della compressa: silice colloidale anidra, sodio croscaramelloso, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 **"IMBRUVICA contiene lattosio"**), magnesio stearato, cellulosa microcristallina, povidone, sodio lauril solfato (E487).
  - Rivestimento del film in compresse: alcool polivinilico, macrogol, talco, biossido di titanio (E171);
    IMBRUVICA 140 mg e IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro giallo (E172);
    IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro rosso (E172);
    IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film contengono anche ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di IMBRUVICA e contenuto della confezione
IMBRUVICA 140 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde da gialle-verdi a verdi (9 mm), con scritto "ibr" su un lato e "140" sull'altro lato. Ogni scatola da 28 giorni contiene 28 compresse rivestite con film in 2 astucci ognuno da 14 compresse rivestite con film. Ogni scatola da 30 giorni contiene 30 compresse rivestite con film in 3 astucci ognuno da 10 compresse rivestite con film.

IMBRUVICA 280 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe viola (15 mm di lunghezza e 7 mm di larghezza), con scritto "ibr" su un lato e "280" sull'altro lato. Ogni scatola da 28 giorni contiene 28 compresse rivestite con film in 2 astucci

ognuno da 14 compresse rivestite con film. Ogni scatola da 30 giorni contiene 30 compresse rivestite con film in 3 astucci ognuno da 10 compresse rivestite con film.

IMBRUVICA 420 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe da gialle- verde a verde (17,5 mm di lunghezza e 7,4 mm di larghezza), con scritto "ibr" su un lato e "420" sull'altro lato. Ogni scatola da 28 giorni contiene 28 compresse rivestite con film in 2 astucci ognuno da 14 compresse rivestite con film. Ogni scatola da 30 giorni contiene 30 compresse rivestite con film in 3 astucci ognuno da 10 compresse rivestite con film.

IMBRUVICA 560 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe di colore da giallo ad arancio (19 mm di lunghezza e 8,1 mm di larghezza), con scritto "ibr" su un lato e "560" sull'altro lato. Ogni scatola da 28 giorni contiene 28 compresse rivestite con film in 2 astucci ognuno da 14 compresse rivestite con film. Ogni scatola da 30 giorni contiene 30 compresse rivestite con film in 3 astucci ognuno da 10 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

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 hf
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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ibrutinib, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In base ai dati disponibili relativi alla vasculite cutanea derivanti da letteratura, e le segnalazioni spontanee inclusi casi di dechallenge e rechallenge positivo, il PRAC Rapporteur considera che una relazione causale tra ibrutinib e vasculite cutanea sia almeno una possibilità ragionevole.
Il PRAC Rapporteur ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti ibrutinib devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ibrutinib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ibrutinib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio