

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 140 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg ibrutinibo (*ibrutinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Balta matinė 22 mm ilgio kietoji kapsulė, pažymėta juodo rašalo užrašu „ibr 140 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IMBRUVICA kaip monoterapija yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.

IMBRUVICA kaip monoterapija arba derinant su rituksimabu arba obinutuzumabu arba venetoklaksu yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

IMBRUVICA kaip monoterapija arba kartu su bendamustinu ir rituksimabu (BR) yra skirtas LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui.

IMBRUVICA kaip monoterapija yra skirtas Valdenštremo (*Waldenström*) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija. IMBRUVICA derinant su rituksimabu yra skirtas VM sergančių suaugusių pacientų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti skiriamas ir prižiūrimas gydytojo, turinčio gydymo antinavikiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

MLL

Rekomenduojama dozė gydyti MLL yra 560 mg (keturios kapsulės) vieną kartą per parą.

LLL ir VM

Rekomenduojama dozė gydyti LLL ir VM, vartojant arba vieną, arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra 420 mg (trys kapsulės) vieną kartą per parą (išsamią informaciją apie gydymo vaistinių preparatų deriniais planus žr. 5.1 skyriuje).

Gydymas IMBRUVICA turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba iki tol, kai pacientas daugiau nebetoleruoja gydymo. Gydant LLL kartu su venetoklaksu, IMBRUVICA reikia skirti vieną 3 ciklus (1 ciklą sudaro 28 dienos), po to 12 ciklų IMBRUVICA skirti kartu su venetoklaksu. Visa venetoklakso dozavimo informacija pateikiama venetoklakso preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kai IMBRUVICA vartojamas derinant su anti-CD20 vaistiniais preparatais, IMBRUVICA rekomenduojama skirti prieš anti-CD20 vaistinių preparatų vartojimą, kai šie vaistiniai preparatai vartojami tą pačią dieną.

Dozės koregavimas

Vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3 inhibitoriai gali didinti ibrutinibo ekspoziciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 280 mg vieną kartą per parą (dviejų kapsulių), kai kartu vartojami vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai.

Ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg vieną kartą per parą (vienos kapsulės) arba gydymas pertraukiamas iki 7 dienų, kai kartu vartojami stiprūs CYP3A4 inhibitoriai.

Gydymą IMBRUVICA reikia sustabdyti, jei atsiranda bet kokie nauji ar pasunkėja 2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas, 3-iojo laipsnio širdies aritmijos, $\geq$ 3-iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis, 3-iojo laipsnio ar sunkesnė neutropenija su infekcija ar karščiavimu, arba 4-ojo laipsnio hematologinis toksinis poveikis. Toksinio poveikio simptomams sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba iki pradinio lygio (atsistačius), gydymą IMBRUVICA rekomenduojama atnaujinti pagal toliau lentelėje pateiktą dozavimą.

Rekomenduojami dozės pakeitimai, esant ne kardiologiniams reiškiniams, pateikiami toliau:

Reiškiniai [†]	Toksinio poveikio simptomų pasireiškimas	Dozės koregavimas po atsistatymo MLL sergantiems pacientams	Dozės koregavimas po atsistatymo LLL / VM sergantiems pacientams
3-iojo ar 4-ojo laipsnio nehematologinis toksiškumas	Pirmas*	atnaujinti gydymą nuo 560 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą
	Antras	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą
3-iojo ar 4-ojo laipsnio neutropenija su infekcija arba karščiavimu	Trečias	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 140 mg per parą
4-ojo laipsnio hematologinis toksiškumas	Ketvirtas	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	nutraukti IMBRUVICA vartojimą

[†] Laipsniai nustatomi pagal nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (angl., *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI-CTCAE*) arba tarptautinio pasitarimo dėl lėtinės limfocitinės leukemijos (angl., *International Workshop on CLL, IWCLL*) kriterijus hematologiniams toksiškim poveikiui, kai yra LLL / SLL.

* Atnaujinant gydymą, remiantis naudos ir rizikos įvertinimu, jį reikia pradėti skiriant tokią pačią arba mažesnę dozę. Jeigu toksinis poveikis pasikartoja, paros dozę sumažinti 140 mg.

Rekomenduojami dozės pakeitimai, esant širdies nepakankamumui ar širdies aritmijoms, pateikiami toliau:

Reiškiniai	Toksinio poveikio simptomų pasireiškimas	Dozės koregavimas po atsistatymo MLL sergantiems pacientams	Dozės koregavimas po atsistatymo LLL / VM sergantiems pacientams
2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą
	Antras	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 140 mg per parą
	Trečias	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo laipsnio širdies aritmijos	Pirmas	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą [†]	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą [†]
	Antras	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo ar 4-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
4-ojo laipsnio širdies aritmijos			

[†] Prieš atnaujinant gydymą, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Praleista dozė

Jeigu dozė nebuvo vartota įprastu laiku, ją galima vartoti kaip galima greičiau tą pačią dieną, grįžtant prie įprasto dozavimo kitą dieną. Pacientas neturi vartoti papildomų kapsulių, norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specifinių klinikinių tyrimų neatlikta. Pacientai, kuriems buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, klinikinių tyrimų metu buvo gydyti IMBRUVICA. Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (didesnis nei 30 ml/min. kreatinino klirensas), dozės koreguoti nereikia. Turi būti palaikoma hidracija ir periodiškai stebima kreatinino koncentracija serume. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), IMBRUVICA gali būti skiriama tik tuo atveju, jeigu nauda viršija riziką, ir tokiu atveju reikia atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireiškia toksinio poveikio požymių. Duomenų apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekama dializė, gydymą nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ibrutinibas metabolizuojamas kepenyse. Kepenų funkcijos sutrikimo tyrimo duomenys parodė ibrutinibo ekspozicijos padidėjimą (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama paros dozė yra 280 mg (dvi kapsulės). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama paros dozė yra 140 mg (viena kapsulė). Pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia gydymo IMBRUVICA toksinio poveikio požymių, ir, esant reikalui, reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų. Nerekomenduojama skirti IMBRUVICA pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Sunki širdies liga

Pacientai, sergantys sunkia širdies ir kraujagyslių liga, nebuvo įtraukti į IMBRUVICA klinikinius tyrimus.

Vaikų populiacija

IMBRUVICA nerekomenduojama vartoti 0 – 18 metų vaikams ir paaugliams, nes veiksmingumas neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys su pacientais, sergančiais subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, yra aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

IMBRUVICA turi būti vartojamas per burną vieną kartą per parą, užgeriant stikline vandens maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną. Kapsulę reikia praryti visą užgeriant vandeniu ir negalima jos atidaryti, laužyti ar kramtyti. IMBRUVICA negalima vartoti kartu su greipfrutų sultimis ar karčiams vaisio citrinmedžio vaisiais (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, gydomiems IMBRUVICA, negalima vartoti preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*St. John's Wort*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su kraujavimu susiję atvejai

Buvo pranešimų apie kraujavimo atvejus su trombocitopenija ir be jos pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Šie įvykiai apima nedidelio kraujavimo atvejus, tokius kaip sumušimas, kraujavimas iš nosies ir petechijos; ir didelio kraujavimo atvejus, kai kuriuos mirtinus, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto, intrakranijinį kraujavimą ir hematuriją.

Varfarinas ar kiti vitamino K antagonistai neturi būti skiriami kartu su IMBRUVICA.

Antikoagulantų arba vaistinių preparatų, slopinančių trombocitų funkciją (antitrombocitinių vaistinių preparatų), vartojimas kartu su IMBRUVICA padidina reikšmingo kraujavimo riziką. Vartojant antikoagulantų buvo pastebėta didesnė reikšmingo kraujavimo rizika, nei vartojant antitrombocitinių vaistinių preparatų. Kai vartojama kartu su IMBRUVICA, reikia apsvarstyti gydymo antikoagulantu ar antitrombocitiniu vaistiniu preparatu riziką ir naudą. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai.

Turi būti vengiama vartoti papildų, tokių kaip žuvų taukai ir vitamino E preparatai.

IMBRUVICA reikėtų nevartoti mažiausiai 3–7 dienas prieš operaciją ir po jos, priklausomai nuo operacijos rūšies ir kraujavimo rizikos.

Su kraujavimu susijusių įvykių mechanizmas nėra visiškai suprantamas. Pacientai su įgimta hemoragine diateze nebuvo tirti.

Leukostazė

Buvo pranešimų apie leukostazės atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius (> 400 000/mkl) gali rodyti padidintą riziką. Reikia apsvarstyti laikinai nutraukti gydymą IMBRUVICA. Pacientus reikia atidžiai stebėti. Prireikus turi būti skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant skysčių korekciją ir (arba) ląstelių kiekio mažinimą.

Blužnies plyšimas

Buvo gauta pranešimų apie blužnies plyšimo atvejus, nutraukus gydymą IMBRUVICA. Kai gydymas IMBRUVICA yra pertraukiamas arba nutraukiamas, reikia atidžiai stebėti ligos eigą ir blužnies dydį (pvz., atlikti klinikinį įvertinimą, ultragarso tyrimą). Pacientai, kuriems atsirado skausmas kairėje viršutinėje pilvo dalyje arba kairiojo peties viršūnėje, turi būti įvertinti ir turi būti apsvarstyta blužnies plyšimo diagnozė.

Infekcijos

IMBRUVICA gydytiems pacientams buvo stebėtos infekcijos (įskaitant sepsį, neutropeninį sepsį, bakterinę, virusinę ar grybelinę infekcijas). Kai kurios iš šių infekcijų buvo susijusios su hospitalizacija ir mirtimi. Daugumai pacientų, kuriems buvo mirtinos infekcijos, taip pat buvo neutropenija. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia karščiavimas, kepenų funkcijos tyrimų rodiklių nukrypimas nuo normos, neutropenija ir infekcijos, ir prareikęs pradėti gydymą nuo infekcijų. Apsvarstykite profilaktines priemones, atsižvelgdami į standartinę pacientų, kuriems yra padidėjusi oportunistinių infekcijų rizika, priežiūrą.

Buvo pranešimų apie invazinių grybelinių infekcijų atvejus, įskaitant aspergiliozę, kriptokokozę ir pneumocistozę, po ibrutinibo vartojimo. Invazinių grybelinių infekcijų atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo susiję su mirtinomis išeitimis.

Buvo pranešta apie progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus, įskaitant mirtinus, po ibrutinibo vartojimo pacientams, anksčiau arba kartu gydytiems imunosupresantais. Pacientams, kuriems atsirado naujų arba sunkėja neurologiniai, pažinimo ar elgesio požymiai ar simptomai, gydytojai turi įvertinti PDL riziką diferencinės diagnostikos metu. Įtarus PDL, būtinas tinkamas diagnostinis ištyrimas ir gydymo sustabdymas iki tol, kol bus paneigta PDL. Jeigu yra kokių nors abejonių, reikia apsvarstyti būtinybę kreiptis į neurologą ir imtis tinkamų PDL diagnostikos priemonių, įskaitant magnetinio rezonanso skenavimą, teikiant pirmenybę tyrimui naudojant kontrastinę medžiagą, smegenų skysčio tyrimą, norint aptikti JC virusų DNR, ir kartoti neurologinius įvertinimus.

Kepenų sutrikimų atvejai

IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė toksinio poveikio kepenims atvejų, hepatito B reaktyvacijos atvejų ir hepatito E atvejų, kurie gali būti lėtiniai. IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė kepenų funkcijos nepakankamumas, įskaitant mirtinus atvejus. Prieš pradedant gydymą IMBRUVICA reikia įvertinti kepenų funkciją ir virusinio hepatito būklę. Gydymo metu periodiškai reikia stebėti pacientų kepenų funkcijos rodiklių pokyčius. Jei kliniškai būtina, pagal vietinės medicinos gaires dėl infekcinio hepatito reikia atlikti virusų kiekio ir serologinius tyrimus. Pacientams, kuriems diagnozuoti kepenų sutrikimo atvejai, reikia apsvarstyti galimybę pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistu dėl gydymo.

Citopenijos

Buvo pranešta apie gydymo sukeltas 3-iojo ar 4-ojo laipsnių citopenijas (neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją) pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Reikia kas mėnesį atlikti bendrąjį kraujo tyrimą.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Buvo pranešta apie IPL atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Pacientus reikia stebėti dėl IPL simptomų. Jei atsiranda simptomų, reikia nutraukti IMBRUVICA vartojimą ir tinkamai gydyti IPL. Jei simptomai išlieka, reikia įvertinti gydymo IMBRUVICA riziką bei naudą ir laikytis dozės keitimo gairių.

Širdies aritmija ir širdies nepakankamumas

Gydytiems IMBRUVICA pacientams pasireiškė mirtinos ir sunkios širdies aritmijos ir širdies nepakankamumas. Didesnė reiškinų, įskaitant staigius mirtinus su širdies funkcija susijusius reiškinus, rizika yra senyviems pacientams, pacientams, kurių funkcinė būklė ≥ 2 balai pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (ECOG) skalę, ar pacientams, sergantiems gretutinėmis širdies ligomis. Buvo pranešta apie prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, skilvelių tachiaritmiją bei širdies nepakankamumą, ypač pacientams su ūminėmis infekcijomis ar širdies rizikos veiksniais, įskaitant hipertenziją, cukrinį diabetą ir kuriems anksčiau buvo širdies aritmija.

Prieš pradedant gydymą IMBRUVICA reikia atitinkamai įvertinti širdies ligų istoriją ir širdies funkciją. Gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia klinikinio širdies funkcijos blogėjimo požymiai, ir jiems pasireiškus taikyti atitinkamą gydymą. Reikia apsvarstyti tolimesnių

tyrimų (pvz., EKG, echokardiogramos) skyrimą, kaip numatyta pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų.

Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA, pacientams, kuriems yra atitinkamų širdies sutrikimų rizikos veiksnių, reikia atidžiai įvertinti naudą ir (arba) riziką. Gali būti apsvarstytas alternatyvus gydymo skyrimas.

Pacientams, kuriems atsiranda skilvelių tachiaritmijos požymių ir (arba) simptomų, gydymas IMBRUVICA turi būti laikinai nutrauktas, ir, prieš galimai atnaujinant gydymą, turi būti atliktas kruopštus klinikinis naudos / rizikos įvertinimas.

Pacientams, kuriems jau yra prieširdžių virpėjimas, dėl kurio būtina gydyti antikoagulantais, reikia apsvarstyti kitokio nei IMBRUVICA gydymo galimybes. Pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas išsivysto gydymo IMBRUVICA metu, reikia išsamiai įvertinti tromboembolinės ligos riziką. Pacientams, kuriems yra didelė rizika ir nėra kitokio nei IMBRUVICA gydymo galimybių, reikia apsvarstyti atidžiai kontroliuojamą gydymą antikoagulantais.

Pacientus reikia stebėti, ar gydymo IMBRUVICA metu nepasireiškia širdies nepakankamumo požymių ir simptomų. Kai kurie iš šių širdies nepakankamumo atvejų praėjo arba palengvėjo nutraukus IMBRUVICA vartojimą arba sumažinus dozę.

Smegenų kraujagyslių sutrikimai

Pranešta apie smegenų kraujagyslių sutrikimo, praeinančio smegenų išemijos priepuolio ir išeminio insulto atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA, įskaitant mirtinus atvejus, kartu pasireiškiant ir nepasireiškiant prieširdžių virpėjimui ir (arba) hipertenzijai. Iš atvejų, kuriems užfiksuotas latentinis periodas, laikotarpis nuo gydymo IMBRUVICA pradžios iki išeminių centrinės nervų sistemos kraujagyslių būklių išsivystymo dažniausiai buvo keli mėnesiai (78 % atvejų daugiau nei 1 mėn., o 44 proc. atvejų – daugiau nei 6 mėn.), kas rodo, kad pacientus reikia reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių „Širdies aritmija ir hipertenzija“ ir 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Gydant IMBRUVICA buvo pranešta apie naviko lizės sindromą (NLS). Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Atidžiai stebėkite šiuos pacientus ir taikykite tinkamas atsargumo priemones.

Nemelanominis odos vėžys

Apibendrintais palyginamųjų atsitiktinių imčių III fazės tyrimų duomenimis, apie nemelanominį odos vėžį dažniau buvo pranešta pacientams, gydytiems IMBRUVICA, nei pacientams, gydytiems palyginamaisiais preparatais. Stebėkite pacientus, ar jiems nepasireiškia nemelanominis odos vėžys.

Hipertenzija

IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė hipertenzija (žr. 4.8 skyrių). IMBRUVICA gydomiems pacientams reikia reguliariai stebėti kraujospūdį ir gydymo IMBRUVICA metu, jei reikia, skirti vartoti antihipertenzinius vaistinius preparatus arba koreguoti jų dozę.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Buvo gauta pranešimų apie HLH atvejus (įskaitant mirtinus atvejus) pacientams, gydytiems IMBRUVICA. HLH yra gyvybei pavojingas patologinės imuninės aktyvacijos sindromas, pasireiškiantis ypač sunkaus sisteminio uždegimo klinikiniais požymiais ir simptomais. HLH pasireiškia karščiavimu, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, dideliu feritino kiekiu serume ir citopenijomis. Pacientus reikia informuoti apie HLH simptomus. Pacientus, kuriems pasireiškė ankstyvieji patologinės imuninės aktyvacijos požymiai, reikia nedelsiant įvertinti ir turi būti apsvarstyta HLH diagnozė.

Vaistų tarpusavio sąveika

Stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių vartojimas kartu su IMBRUVICA gali padidinti ibrutinibo ekspoziciją ir todėl gali padidėti toksinio poveikio rizika. Priešingai, gretutinis

CYP3A4 induktorių vartojimas gali sumažinti IMBRUVICA ekspoziciją ir todėl atsiranda veiksmingumo stokos rizika. Todėl, kai tik įmanoma, reikia vengti kartu su IMBRUVICA vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius ir stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, o sprendimas šių vaistų vartoti kartu turi būti svarstomas tik tuo atveju, kai galima nauda aiškiai viršija galimą riziką. Esant būtinybei vartoti CYP3A4 inhibitorių, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia IMBRUVICA toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Esant būtinybei vartoti CYP3A4 induktorių, reikia atidžiai stebėti pacientus dėl IMBRUVICA veiksmingumo stokos požymių.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys privalo vartoti efektyvų kontracepcijos metodą IMBRUVICA vartojimo metu (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ibrutinibas pirmiausia metabolizuojamas citochromo P450 fermento 3A4 (CYP3A4).

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje

Gretutinis IMBRUVICA ir vaistinių preparatų, kurie stipriai ar vidutiniškai slopina CYP3A4, vartojimas gali padidinti ibrutinibo ekspoziciją ir stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimas turi būti vengtinas.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Kartu vartojamas ketokonazolas, labai stiprus CYP3A4 inhibitorius, 18 sveikų nevalgusių tiriamųjų padidino ibrutinibo ekspoziciją ($C_{\max}$ ir AUC) atitinkamai 29 ir 24 kartus. Modeliavimas nevalgymo sąlygomis parodė, kad stiprus CYP3A4 inhibitorius klaritromicinas gali padidinti ibrutinibo AUC 14 kartų. Pacientams, kuriems yra B ląstelių piktybiniai navikai, vartojant IMBRUVICA su maistu, gretutinis stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vorikonazolo vartojimas padidino $C_{\max}$ iki 6,7 kartų ir AUC iki 5,7 kartų. Reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ketokonazolą, indinavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, klaritromiciną, telitromiciną, itraconazolą, nefazodoną, kobicistatą, vorikonazolą ir pozakonazolą). Jeigu nauda viršija riziką ir yra būtina vartoti stiprų CYP3A4 inhibitorių, sumažinkite IMBRUVICA dozę iki 140 mg (vienos kapsulės) tol, kol yra vartojamas inhibitorius, arba laikinai nutraukite IMBRUVICA (7 dienoms ar trumpiau). Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai

Pacientams, kuriems yra B ląstelių piktybiniai navikai, vartojant IMBRUVICA su maistu, kartu vartojamas CYP3A4 inhibitorius eritromicinas $C_{\max}$ padidino iki 3,4 karto ir AUC iki 3 kartų. Jeigu reikia vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (pvz., flukonazolą, eritromiciną, amprenavirą, aprepitantą, atazanavirą, ciprofloksaciną, krizotinibą, diltiazemą, fosamprenavirą, imatinibą, verapamilį, amjodaroną ir dronedaroną), sumažinkite IMBRUVICA dozę iki 280 mg (dviejų kapsulių) tol, kol yra vartojamas inhibitorius. Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Silpni CYP3A4 inhibitoriai

Modeliavimas nevalgymo sąlygomis parodė, kad silpni CYP3A4 inhibitoriai azitromicinas ir fluvoksaminas gali padidinti ibrutinibo AUC < 2 kartus. Vartojant kartu su silpnais inhibitoriais, dozės keisti nereikia. Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra CYP3A4 inhibitorių, aštuoniems sveikiems tiriamiesiems ibrutinibo ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) padidėjo atitinkamai maždaug 4 ir 2 kartus.

Gydymo IMBRUVICA metu reikia vengti vartoti greipfrutų ir karčiavaisio citrinmedžio vaisių, nes jų sudėtyje yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje

IMBRUVICA vartojimas su CYP3A4 induktoriais gali sumažinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje.

Kartu vartojamas rifampicinas, stiprus CYP3A4 induktorius, 18 sveikų nevalgusių tiriamųjų sumažino ibrutinibo ekspoziciją (C_{max} ir AUC) atitinkamai 92 % ir 90 %. Reikia vengti vartoti kartu stiprius ar vidutiniškai CYP3A4 sužadinančius vaistinius preparatus (pvz., karbamazepiną, rifampiciną, fenitoiną). Gydymo IMBRUVICA metu preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti negalima, nes gali sumažėti veiksmingumas. Reikia rinktis kitus vaistinius preparatus, kurie CYP3A4 sužadina silpniau. Jei nauda viršija riziką ir stiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius privalo būti vartojamas, reikia atidžiai stebėti pacientus dėl veiksmingumo stokos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Silpni induktoriai gali būti vartojami kartu su IMBRUVICA, tačiau reikėtų stebėti pacientus dėl galimos veiksmingumo stokos.

Ibrutinibo tirpumas priklauso nuo pH, esant didesniai pH, tirpumas yra mažesnis. Mažesnis C_{max} buvo stebėtas nevalgiusiems sveikiems tiriamiesiems, išgėrus vienkartinę 560 mg ibrutinibo dozę po prieš tai 5 dienas vartoto 40 mg omeprazolo vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Nėra įrodymų, kad mažesnis C_{max} turėtų klinikinės reikšmės, ir pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH (pvz., protonų siurblio inhibitoriai), buvo vartojami be apribojimų.

Medžiagos, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti ibrutinibas

Ibrutinibas yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB [angl. *BCRP*]) inhibitorius *in vitro*. Kadangi nėra klinikinių duomenų apie šią sąveiką, negalima atmesti, kad, pavartojus terapinę dozę, ibrutinibas gali slopinti žarnų P-gp ir KVAB. Norint sumažinti sąveikos virškinimo trakte galimybę, geriamuosius siauro terapinio indekso P-gp ar KVAB substratus, tokius kaip digoksinas ar metotreksatas, reikia vartoti likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki IMBRUVICA vartojimo arba praėjus bent 6 valandoms po jo pavartojimo. Ibrutinibas taip pat gali slopinti KVAB kepenyse ir padidinti vaistinių preparatų, kurie yra šalinami pro kepenis dalyvaujant KVAB, tokių kaip rozuvastatinas, ekspoziciją.

Tyrimų metu, LLL sergantiems pacientams skiriant ibrutinibą (420 mg) kartu su venetoklaksu (400 mg) buvo stebimas venetoklakso ekspozicijos padidėjimas (maždaug 1,8 karto, remiantis AUC rodmenimis), lyginant su venetoklakso monoterapijos duomenimis.

Vaistų sąveikos tyrime su pacientais, sergančiais B ląstelių piktybiniais navikais, vienkartinė 560 mg ibrutinibo dozė neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 substrato midazolamo ekspozicijai. To paties tyrimo metu 2 savaites gydant 560 mg per parą vartojama ibrutinibo doze, nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio), CYP3A4 substrato midazolamo ar CYP2B6 substrato bupropiono farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, IMBRUVICA, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui. Moterys turi vengti pastoti, kol vartoja IMBRUVICA ir iki 3 mėnesių po gydymo pabaigos. Todėl vaisingos moterys privalo vartoti efektyvias kontracepcijos priemones, kol vartoja IMBRUVICA ir tris mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

IMBRUVICA negalima vartoti nėštumo metu. Duomenų apie IMBRUVICA vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksišką poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nėra žinoma, ar ibrutinibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos žindomam vaikui. Gydomo IMBRUVICA metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Didžiausios tyrimų metu skirtos, iki 100 mg/kg per parą (lygiavertė dozė žmogui, angl. *Human Equivalent Dose [HED]* 16 mg/kg per parą), dozės vartojimas jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukcijai nesukėlė (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie ibrutinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IMBRUVICA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Buvo pranešta apie nuovargį, galvos svaigimą ir asteniją kai kuriems pacientams, vartojantiems IMBRUVICA, ir į tai turi būti atsižvelgta, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo viduriavimas, neutropenija, skeleto ir raumenų skausmas, kraujavimas (pvz., kraujosruvos), išbėrimas, pykinimas, trombocitopenija, artralgija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Dažniausios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo neutropenija, limfocitozė, trombocitopenija, hipertenzija ir pneumonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Saugumo duomenų informacija remiasi apibendrintais 1981 paciento, gydyto IMBRUVICA keturiuose II fazės klinikiniuose tyrimuose, aštuoniuose III fazės atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir poregistraciniais duomenimis. Pacientai, gydyti nuo MLL, klinikinių tyrimų metu gavo 560 mg IMBRUVICA vieną kartą per parą, o pacientai, gydyti nuo LLL arba VM, klinikinių tyrimų metu gavo 420 mg IMBRUVICA vieną kartą per parą. Visiems pacientams klinikinių tyrimų metu IMBRUVICA buvo skiriamas tol, kol liga ėmė progresuoti arba kai pacientai nebetoleravo gydymo, išskyrus tyrimus, kuriuose IMBRUVICA buvo skiriamas kartu su venetoklaksu, ir pacientams buvo taikomas fiksuotos trukmės gydymas (tyrimai CLL3011 ir PCYC-1142-CA). Gydomo IMBRUVICA trukmės mediana bendrajame duomenų rinkinyje buvo 14,7 mėnesio. LLL / smulkių limfocitų limfomos (SLL) gydymo trukmės mediana buvo 14,7 mėnesio (iki 52 mėnesių); MLL - 11,7 mėnesio (iki 28 mėnesių); VM - 21,6 mėnesio (iki 37 mėnesių).

Nepageidaujamos reakcijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti B ląstelių piktybiniai navikai, gydytiems ibrutinibu, ir nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu ar poregistracinio stebėjimo laikotarpiu pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas pacientams, kuriems yra B ląstelių limfomos[†]

Organų sistemų klasė	Dažnis (visi laipsniai)	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių (%)	3 arba didesnio laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Pneumonija ^{*,#}	12	7
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	21	1
		Odos infekcija [*]	15	2
	Dažnas	Sepsis ^{*,#}	3	3
		Šlapimo takų infekcija	9	1
		Sinusitas [*]	9	1
	Nedažnas	Kriptokokinės infekcijos [*]	<1	0
		Pneumocistinės infekcijos ^{*,#}	<1	<1
		<i>Aspergillus</i> infekcijos [*]	<1	<1
		Hepatito B reaktyvacija ^{@ #}	<1	<1
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Nemelanominis odos vėžys [*]	5	1
		Bazinių ląstelių karcinoma	3	<1
		Plokščialąstelinė karcinoma	1	<1
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutropenija [*]	39	31
		Trombocitopenija [*]	29	8
		Limfocitozė [*]	15	11
	Dažnas	Febrilinė neutropenija	4	4
		Leukocitozė	4	4
	Retas	Leukostazės sindromas	<1	<1
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Intersticinė plaučių liga ^{*,#}	2	<1
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hiperurikemija	9	1
	Nedažnas	Naviko lizės sindromas	1	1
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys	12	<1
		Galvos skausmas	19	1
	Dažnas	Periferinė neuropatija [*]	7	<1
	Nedažnas	Smegenų kraujagyslių sutrikimas [#]	<1	<1
		Praeinantis išemijos priepuolis	<1	<1
		Išeminis insultas [#]	<1	<1
Akių sutrikimai	Dažnas	Miglotas matymas	6	0
	Nedažnas	Akies kraujosruva [†]	<1	0
Širdies sutrikimai	Dažnas	Širdies nepakankamumas ^{*,#}	2	1
		Prieširdžių virpėjimas	8	4
	Nedažnas	Skilvelių tachiaritmija ^{*,#}	1	<1
		Širdies sustojimas [#]	<1	<1
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hemoragija ^{*,#}	35	1
		Kraujosruvos [*]	27	<1
		Hipertenzija [*]	18	8
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies	9	<1
		Petechijos	7	0
	Nedažnas	Subdurinė hematoma [#]	1	<1
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	47	4
		Vėmimas	15	1
		Stomatitas [*]	17	1
		Pykinimas	31	1
		Vidurių užkietėjimas	16	<1
		Dispepsija	11	<1
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Nedažnas	Kepenų nepakankamumas ^{*,#}	<1	<1

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas*	34	3
	Dažnas	Dilgėlinė	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onichoklazija	4	0
	Nedažnas	Angioneurozinė edema	<1	<1
		Panikulitas*	<1	<1
		Neutrofilinės dermatozės*	<1	<1
		Piogeninė granulioma	<1	0
		Odos vaskulitas	<1	0
	Retas	Stivenso ir Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	<1	<1
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija	24	2
		Raumenų spazmai	15	<1
		Skeleto ir raumenų skausmas*	36	3
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Ūminis inkstų pažeidimas [#]	<2	<1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas	19	1
		Periferinė edema	16	1
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	10	<1

† Dažniai suapvalinti iki artimiausio sveiko skaičiaus.

* Apima keletą nepageidaujamos reakcijos sąvokų.

‡ Kai kuriais atvejais susijusi su regėjimo praradimu.

Įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus.

@ Atrankai naudotas žemiausio lygio terminas (angl. *Lower level term*, LLT).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nutraukimas ir dozės sumažinimas dėl nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo

Iš 1981 paciento, kuriam buvo diagnozuoti B ląstelių piktybiniai navikai, gydyto IMBRUVICA, 6 % nutraukė gydymą pirmiausia dėl nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pneumoniją, prieširdžių virpėjimą, neutropeniją, išbėrimą, trombocitopeniją ir kraujavimą. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę, pasireiškė maždaug 8 % pacientų.

Senyvi pacientai

Iš 1981 paciento, gydyto IMBRUVICA, 50 % buvo 65 metų ar vyresni. 3-ojo laipsnio ar sunkesnė pneumonija (11 % pacientų, kurie buvo 65 metų ar vyresni, palyginti su 4 % pacientų, kuriems buvo mažiau kaip 65 metai) ir trombocitopenija (11 % pacientų, kurie buvo 65 metų ar vyresni, palyginti su 5 % pacientų, kuriems buvo mažiau kaip 65 metai) pasireiškė dažniau tarp senyvų pacientų, gydytų IMBRUVICA).

Ilgalaikis saugumas

Buvo išanalizuoti 1284 pacientų (kuriems anksčiau nebuvo gydyta LLL / SLL n = 162, kuriems buvo recidyvuojanti ar refrakterinė LLL / SLL n = 646, kuriems buvo recidyvuojanti ar refrakterinė MLL n = 370 ir kuriems buvo VM n = 106) daugiau kaip 5-erių metų ilgalaikio gydymo IMBRUVICA saugumo duomenys. LLL / SLL gydymo trukmės mediana buvo 51 mėnuo (intervalas nuo 0,2 iki 98 mėnesių), o, atitinkamai, 70 % ir 52 % pacientų buvo gydomi ilgiau nei 2 metus ir ilgiau nei 4 metus. MLL gydymo trukmės mediana buvo 11 mėnesių (intervalas nuo 0 iki 87 mėnesių), kai, atitinkamai, 31 % ir 17 % pacientų buvo gydomi ilgiau nei 2 metus ir ilgiau nei 4 metus. VM gydymo trukmės mediana buvo 47 mėnesiai (intervalas nuo 0,3 iki 61 mėnesio), kai, atitinkamai, 78 % ir 46 % pacientų buvo gydomi ilgiau kaip 2 metus ir ilgiau kaip 4 metus. Bendrosios nustatytos saugumo savybės IMBRUVICA vartojusiems pacientams išliko panašios ir, išskyrus hipertenzijos paplitimo padidėjimą, jokių naujų saugumo signalų nustatyta nebuvo. 3-iojo ar didesnio laipsnio hipertenzijos paplitimas buvo 4 % (0-1-siais metais), 7 % (1-2-siais metais), 9 % (2-3-siais metais), 9 % (3-4-siais metais) ir 9 % (4-5-siais metais); 5 metų laikotarpiu bendras dažnis buvo 11 %.

Vaikų populiacija

Saugumo įvertinimas remiasi 3 fazės tyrimo, kuriame IMBRUVICA buvo vartojamas derinant su rituksimabu, ifosfamidu, karboplatina, etopozidu ir deksametazonu (RICE), arba derinant su

rituksimabu, vinkristinu, ifosfamidu, karboplatina, idarubicinu ir deksametazonu (RVICI), kaip pagrindinis gydymas arba vien tik kaip pagrindinis gydymas vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams (nuo 3 iki 19 metų), sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Šio tyrimo metu naujų nepageidaujamų reakcijų pastebėta nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie IMBRUVICA perdozavimą yra nedaug. I fazės tyrime, kuriame pacientai gavo iki 12,5 mg/kg kūno svorio per parą dozę (1 400 mg/per parą), maksimali toleruojama dozė nebuvo pasiekta. Atskirame tyrime vienam sveikam tiriamajam pavartojus 1680 mg dozę, pasireiškė grįžtamas 4-ojo sunkumo laipsnio kepenų fermentų [aspartataminotransferazės (AST) ir alaninaminotransferazės (ALT)] suaktyvėjimas. Specifinio priešnuodžio IMBRUVICA nėra. Pacientai, nuriję didesnę nei rekomenduojama dozę, turi būti atidžiai stebimi ir skiriamas tinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EL01.

Veikimo mechanizmas

Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulės Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius. Ibrutinibas kovalentine jungtimi susiriša su BTK aktyvios vietos cisteino liekana (Cys-481), dėl to atsiranda nepertraukiamas BTK fermentinio aktyvumo slopinimas. *Tec* kinazių šeimai priklausanti BTK yra svarbi B ląstelių antigeno receptoriaus (angl., *B-cell antigen receptor [BCR]*) ir citokino receptoriaus mechanizmų signalinė molekulė. *BCR* mechanizmas yra įtrauktas į kelių B ląstelių piktybinių navikų, įskaitant MLL, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DDBLL), folikulinės limfomos ir LLL, patogenezę. Dėl BTK pagrindinio poveikio signalų perdavimui per B ląstelių paviršiaus receptorius aktyvuojasi mechanizmai, būtini B ląstelių informacijos apsikėitimui, chemotaksiui ir adhezijai. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad ibrutinibas veiksmingai slopina piktybinių B ląstelių proliferaciją ir išgyvenimą *in vivo*, taip pat ląstelių migraciją ir substrato adheziją *in vitro*.

Ikiklinikiniuose naviko modeliuose ibrutinibo ir venetoklakso derinys, lyginant su kiekviena atskirai skiriama medžiaga, padidino ląstelių apoptozę ir priešnavikinį aktyvumą. Ibrutinibo sukeliamas BTK slopinimas padidina LLL ląstelių priklausomybę nuo BCL-2 ląstelių išlikimo signalų perdavimo kelio, tuo tarpu venetoklakso slopina BCL-2 signalų perdavimo kelią, sukeliantį apoptozę.

Limfocitozė

Pradėjus gydymą, maždaug trims ketvirtadaliams LLL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti IMBRUVICA, buvo stebėtas grįžtamas limfocitų kiekio padidėjimas (t. y. padidėjimas ≥ 50 % nuo pradinių rodmenų ir absoliutus kiekis $> 5\,000/\text{mkl}$), kuris dažnai buvo susijęs su limfadenopatijos sumažėjimu. Šis poveikis taip pat buvo stebėtas maždaug vienam trečdaliui recidyvuojančia arba refrakterine MLL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti IMBRUVICA. Ši stebėta limfocitozė yra farmakodinaminis poveikis ir neturėtų būti laikoma ligos progresavimu, kai nėra kitų klinikinių radinių. Abiejų ligų atveju limfocitozė paprastai atsiranda per pirmąjį IMBRUVICA gydymo mėnesį ir paprastai išnyksta per laikotarpį, kurio mediana yra 8,0 savaitės pacientams, sergantiems MLL, ir 14 savaičių pacientams, sergantiems LLL. Kai kuriems pacientams buvo stebėtas didelis limfocitų kiekio kraujyje padidėjimas (t. y., $> 400\,000/\text{mkl}$).

Pacientams, sergantiems VM ir gydytiems IMBRUVICA, limfocitozė stebėta nebuvo.

Trombocitų agregacija *in vitro*

Tyrimo *in vitro* metu ibrutinibas parodė, kad slopina kolageno sukeltą trombocitų agregaciją. Ibrutinibas neparodė reikšmingo trombocitų agregacijos slopinimo, naudojant kitus trombocitų agregacijos agonistus.

Poveikis QT / QTc intervalui ir širdies elektrofiziologijai

Ibrutinibo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas 20 sveikų vyriškos ir moteriškos lyties tiriamųjų atsitiktinių imčių dvigubai koduotame išsamiaje QT tyrime su placebo ir aktyviu kontroliniu preparatu. Vartojant gydymą dozę viršijančią 1 680 mg dozę, ibrutinibas jokių kliniškai reikšmingų mastų nepailgino QTc intervalo. Koreguoto vidutinio skirtumo gydymo pradžioje tarp ibrutinibo ir placebo dvipusio 90 % PI didžiausia viršutinė riba buvo mažesnė kaip 10 ms. Tame pačiame tyrime buvo stebėtas nuo koncentracijos priklausomas QTc intervalo sutrumpėjimas (-5,3 ms [90 % PI: -9,4, -1,1], kai C_{max} buvo 719 ng/ml po gydymą dozę viršijančios 1 680 mg dozės pavartojimo).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

MLL

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas recidyvuojančia ar refrakterine MLL sergantiems pacientams buvo įvertinti viename atviraime daugiacentriame II fazės tyrime (PCYC-1104-CA), kuriame dalyvavo 111 pacientų. Amžiaus mediana buvo 68 metai (svyravo nuo 40 iki 84 metų), 77 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 92 % – baltųjų rasės. Pacientai, kurių funkcinė būklė buvo įvertinta 3 ar daugiau balų pagal ECOG skalę, nebuvo įtraukti į šį tyrimą. Laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo 42 mėnesiai, o pacientui anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 5 gydymo būdų), įskaitant 35 % tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo taikyta didelių dozių chemoterapija, 43 % anksčiau buvo gydyti bortezomibu, 24 % anksčiau vartojo lenalidomidą ir 11 % anksčiau buvo persodintos autologinės ar alogeninės kamieninės ląstelės. Tyrimo pradžioje 39 % pacientų turėjo labai didelį naviką (≥ 5 cm), 49 % turėjo didelės rizikos balą pagal supaprastintą MLL tarptautinį prognostinį indeksą (angl., *MCL International Prognostic Index [MIPI]*) ir 72 % atrankos metu buvo diagnozuota progresavusi liga (papildomų limfmazgių ir (arba) kaulų čiulpų pažeidimas).

IMBRUVICA buvo vartojama geriant po 560 mg vieną kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireišimo. Naviko atsakas buvo vertintas pagal peržiūrėtus tarptautinės darbo grupės (TDG) ne Hodžkino limfomai (NHL) kriterijus. Šio tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas bendrojo atsako dažnis (BAD). Atsako į IMBRUVICA duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. BAD ir AT pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL (PCYC-1104-CA tyrimas)

	Iš viso N = 111
BAD (%)	67,6
95 % PI (%)	(58,0; 76,1)
VA (%)	20,7
DA (%)	46,8
AT mediana (VA+DA) (mėnesiais)	17,5 (15,8, NP)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė pradinis atsakas, mediana mėnesiais (kitimo sritis)	1,9 (1,4-13,7)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė VA, mediana mėnesiais (kitimo sritis)	5,5 (1,7-11,5)

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; BAD = bendrasis atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; NP = nepasiekta.

Veiksmingumo duomenys buvo papildomai įvertinti nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) parodant, kad BAD yra 69 %, visiško atsako (VA) dažnis – 21 % ir dalinio atsako (DA) dažnis – 48 %. NPK nustatyta AT mediana buvo 19,6 mėnesio.

Bendras atsakas į IMBRUVICA nepriklausė nuo ankstesnio gydymo, įskaitant gydymą bortezomibu ir lenalidomidu, ar pagrindinių rizikos ar prognostinių veiksnių, naviko dydžio, lyties ar amžiaus.

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas MLL sergantiems pacientams buvo įvertinti randomizuotame atvirame daugiacentriame III fazės tyrime (PCYC MCL3001), kuriame dalyvavo 280 pacientų. Pacientai atsitiktiniu būdu 1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta arba gerti IMBRUVICA 560 mg dozę vieną kartą per parą 21 dieną, arba leisti į veną 175 mg temsirolimuzo dozę 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją pirmojo 21 dienų ciklo paromis, o vėliau 75 mg dozę 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją visų kitų 21 dienų ciklų paromis. Abiejų grupių pacientų gydymas buvo tęsiamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Amžiaus mediana buvo 68 metai (svyravo nuo 34 iki 88 metų), 74 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 87 % – baltųjų rasės. Laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo 43 mėnesiai, o pacientui anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (kitimo sritis nuo 1 iki 9 gydymo planų), įskaitant 51 % tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo taikyta didelių dozių chemoterapija, 18 % anksčiau buvo gydyti bortezomibu, 5 % anksčiau vartojo lenalidomidą ir 24 % anksčiau buvo persodintos kamieninės ląstelės. Tyrimo pradžioje 53 % pacientų navikas buvo labai didelis (≥ 5 cm), 21 % buvo didelės rizikos balas pagal supaprastintą MLL, 60 % pacientų buvo diagnozuota už limfmazgių išplitusi liga ir 54 % pacientų patikros metu buvo diagnozuota kaulų čiulpų pažeida.

Nepriklausomos peržiūros komitetas, atsižvelgdamas į tarptautinės darbo grupės (TDG) ne Hodžkino limfomos (NHL) diagnostikos kriterijus, įvertino išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP). MCL3001 tyrimo veiksmingumo duomenys yra pateikti 3 lentelėje, o Kaplano-Mejerio kreivės IBLP pavaizduotos 1 paveikslėlyje.

3 lentelė: Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL (MCL3001 tyrimas)

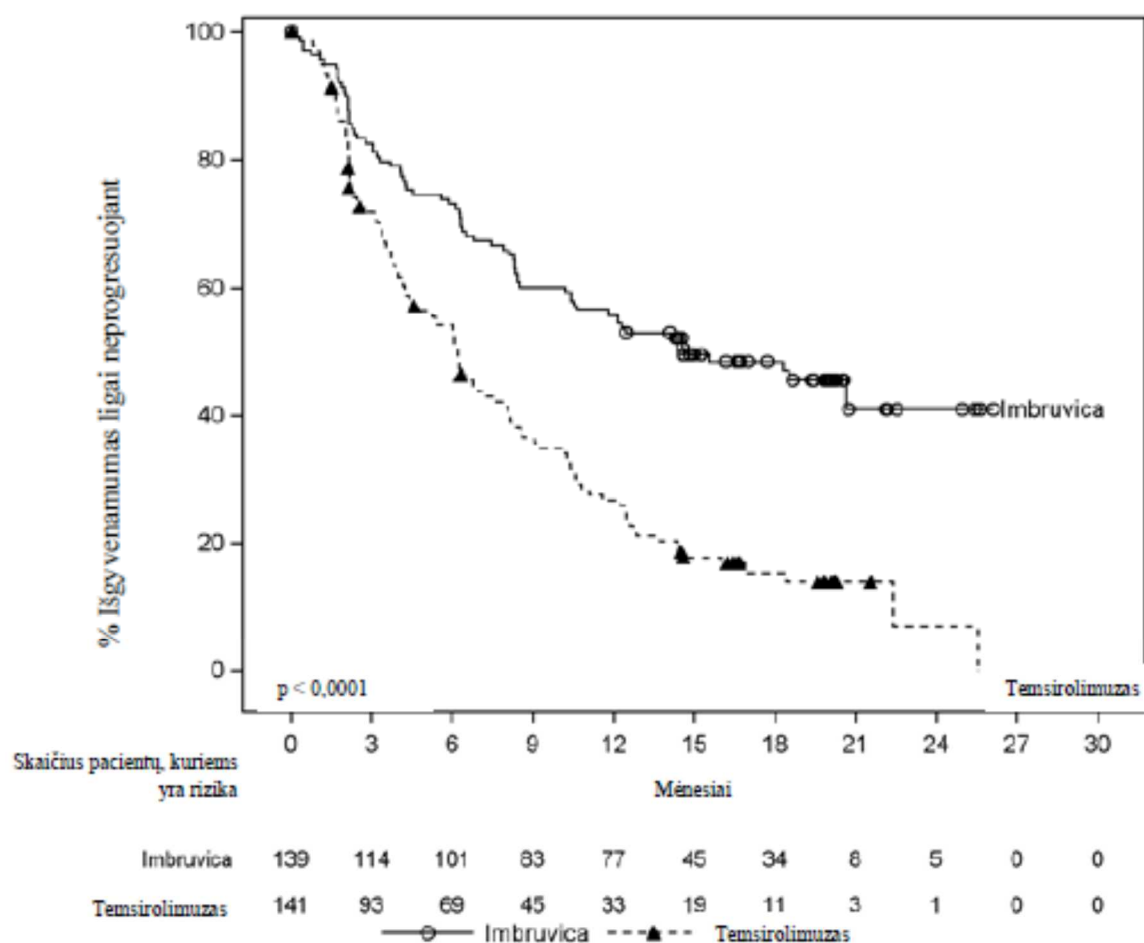
Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimuzas N = 141
IBLP ^a		
IBLP mediana (95 % PI), (mėnesiai)	14,6 (10,4, NA)	6,2 (4,2, 7,9)
	SR = 0,43 [95 % PI: 0,32, 0,58]	
BAD (%)	71,9	40,4
p-vertė	p < 0,0001	

NA = neapskaičiuojamas; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas; BAD = bendrasis atsako dažnis; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo;

^a NPK įvertinta.

Mažesnei daliai pacientų, gydytų ibrutinibu, pasireiškė kliniškai reikšmingas limfomos simptomų pasunkėjimas, palyginti su gydytais temsirolimuzu (27 %, palyginti su 52 %), ir laikotarpis iki simptomų pasunkėjimo buvo ilgesnis vartojant ibrutinibą, palyginti su temsirolimuzo vartojimu (SR 0,27, p < 0,0001).

1 pav.: MCL3001 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



LLL

Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl LLL

Monoterapija

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, III fazės tyrimas (PCYC-1115-CA) lyginant IMBRUVICA su chlorambuciliu gydant anksčiau negydytus 65 metų ar vyresnius pacientus, sergančius LLL. Pacientai tarp 65 ir 70 metų turėjo sirgti dar bent viena liga, dėl kurios jiems nebuvo galima skirti pirmos eilės chemoimunoterapijos fludarabinu, ciklofosfamidų ir rituksimabu. Pacientams (n = 269) atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo paskirta arba IMBRUVICA 420 mg per parą iki ligos progresavimo arba iki netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo, arba chlorambucilio pradinė 0,5 mg/kg dozė 1-ą ir 15-ą kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo dieną (daugiausiai 12 ciklų), leidžiant pacientams padidinti dozę iki 0,8 mg/kg priklausomai nuo toleravimo. Patvirtinus ligos progresavimą, pacientai, kurie vartojo chlorambucilį, galėjo pereiti prie ibrutinibo vartojimo.

Amžiaus mediana buvo 73 metai (svyravo nuo 65 iki 90 metų), 63 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 91 % – baltųjų rasės. Devyniasdešimt vienas procentai pacientų pradinis būklės įvertinimas pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas, o 9 % – 2 balai. Tyrimo dalyvavo 269 pacientai, sergantys LLL. Tyrimo pradžioje 45 % pacientų buvo nustatyta pažengusi klinikinė stadija (III ar IV Rai stadija), 35 % pacientų buvo aptiktas bent vienas ≥ 5 cm navikas, 39 % iš pradžių buvo nustatyta anemija, 23 % – iš pradžių buvo nustatyta trombocitopenija, 65 % buvo padidėję $\beta 2$ mikroglobulino kiekis > 3 500 mikrogramų/l, 47 % kreatinino klirensas buvo < 60 ml/min., 20 % pacientų nustatyta del11q, 6 % pacientų buvo nustatyta del17p/ naviko baltymo 53 (angl. *tumor protein 53*, TP53) mutacija ir 44 % pacientų buvo nustatyta nemutavusi sunkiosios imunoglobulino grandinės kintamoji sritis (angl. *immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį įvertino NPK pagal tarptautinio pasitarimo dėl LLL (angl., *the International Workshop on CLL [IWCLL]*) kriterijus, parodė 84 % statistiškai reikšmingą mirties ar ligos progresavimo rizikos sumažėjimą. PCYC-1115-CA tyrimo veiksmingumo duomenys yra pateikti 4 lentelėje, o Kaplano-Mejerio kreivės IBLP ir BI rodikliams atitinkamai pavaizduotos 2 ir 3 paveikslėliuose.

ITT populiacijoje ibrutinibo grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas ilgalaikis trombocitų ar hemoglobino kiekio padidėjimas lyginant su chlorambucilio grupe. Pacientams, kuriems iš pradžių buvo nustatyta citopenija, ilgalaikis hematologinis pagerėjimas buvo toks: trombocitų kiekio – 77,1 % palyginti su 42,9 %, hemoglobino kiekio – 84,3 % palyginti su 45,5 %, atitinkamai ibrutinibo ir chlorambucilio grupėse.

4 lentelė: Veiksmingumo duomenys (PCYC-1115-CA tyrimas)

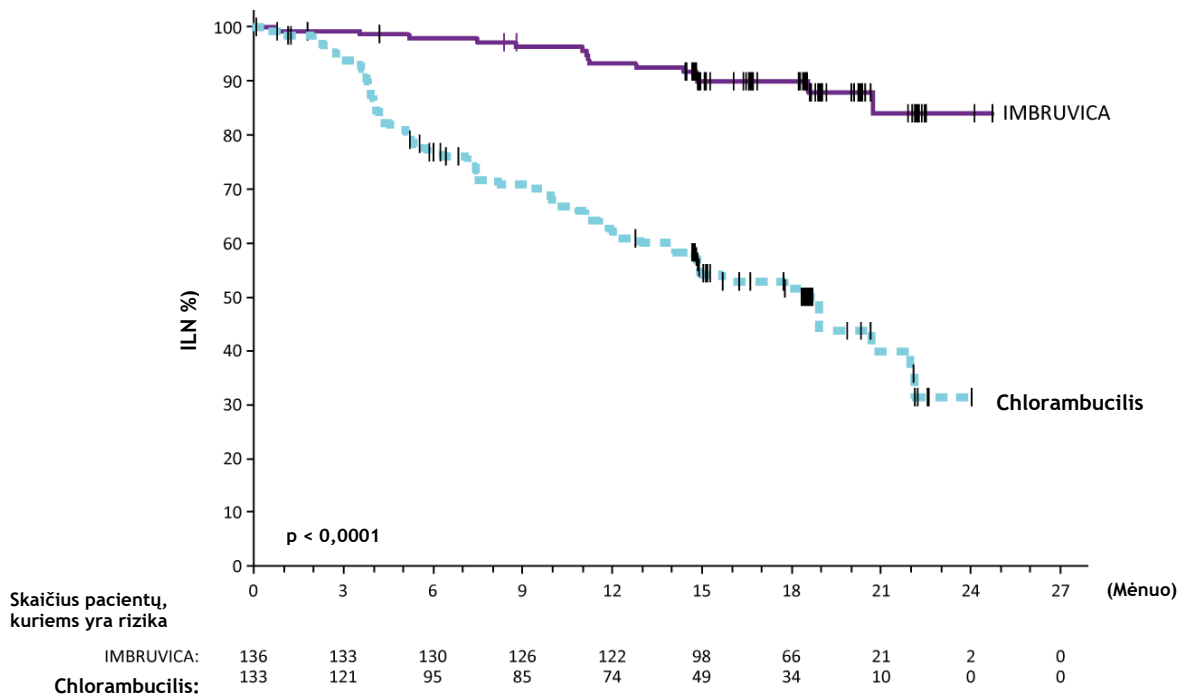
Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucilis N = 133
IBLP^a		
Atvejų skaičius (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiektas	18,9 (14,1, 22,0)
RS (95 % PI)	0,161 (0,091, 0,283)	
BAD^a (PA+DA)	82,4 %	35,3 %
P-reikšmė	< 0,0001	
BI^b		
Mirčių skaičius (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
RS (95 % PI)	0,163 (0,048, 0,558)	

PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; VA = visiškas atsakas; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas

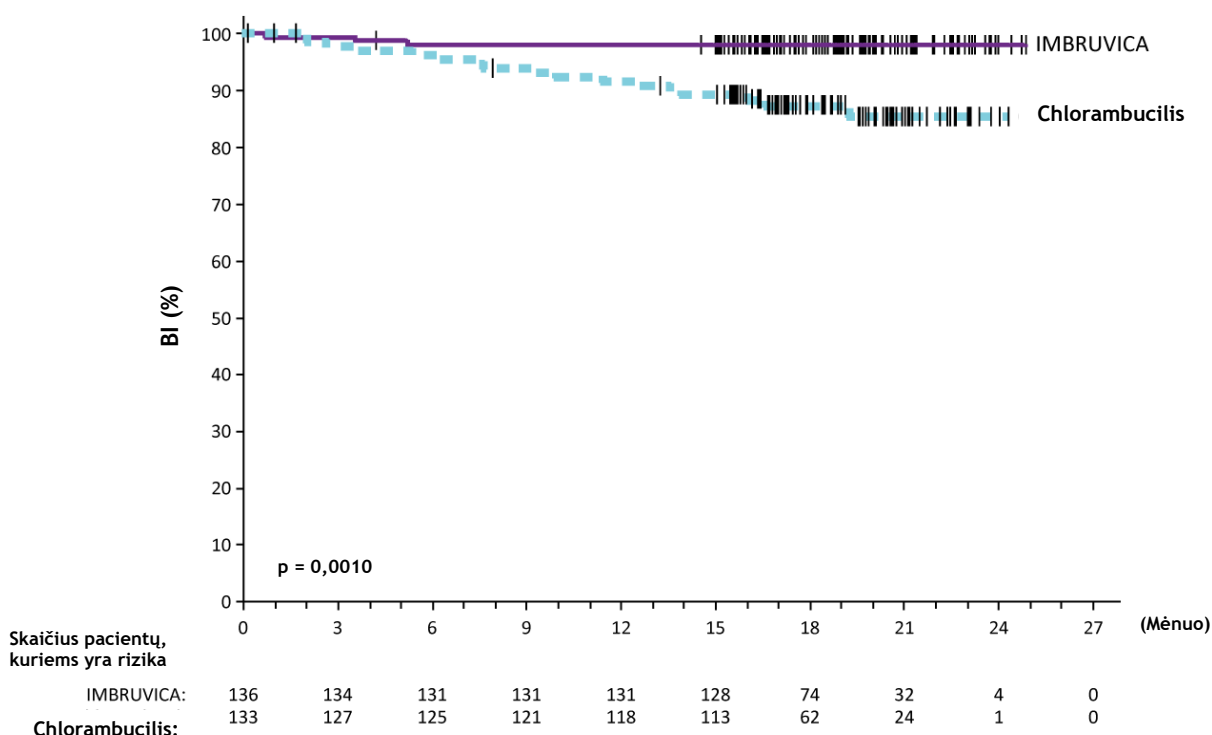
^a NPK įvertinta, tolimesnio stebėjimo trukmės mediana 18,4 mėn.;

^b Bendrojo išgyvenamumo (BI) mediana nepasiekta abiejose grupėse, BI p < 0,005.

2 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



3 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)

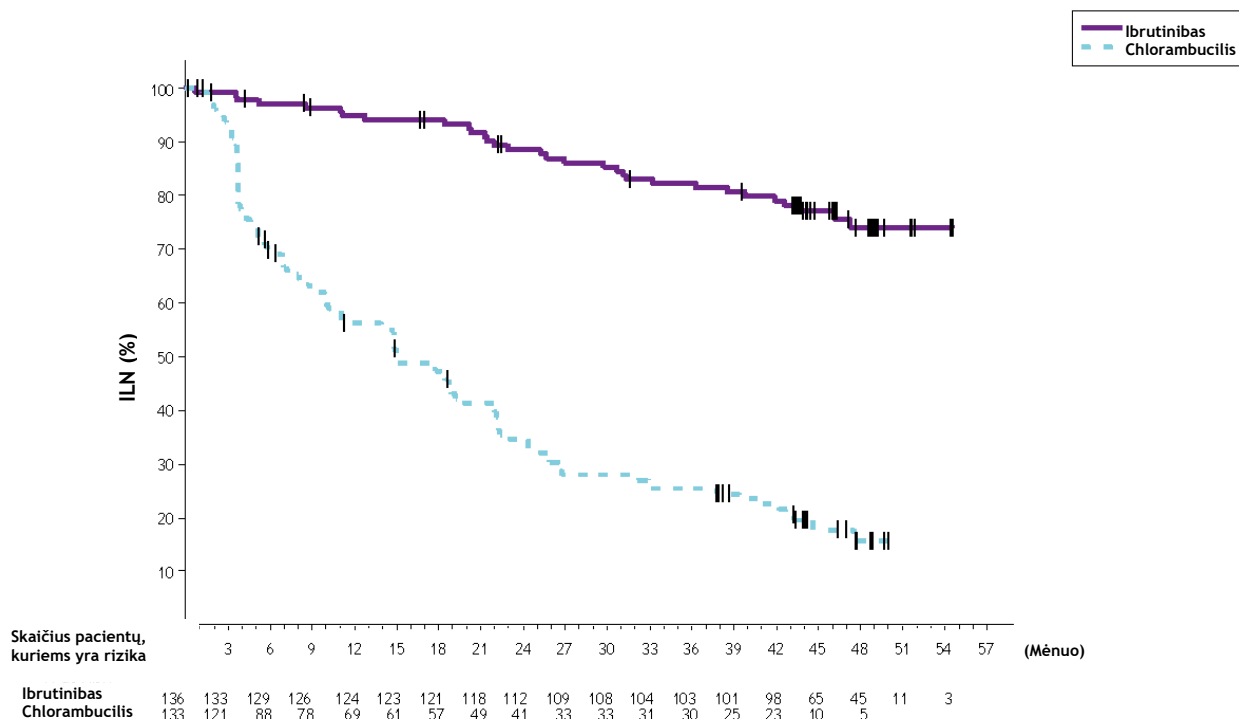


48 mėnesių trukmės stebėjimas

Tyrimo PCYC-1115-CA ir jo tęsiniame tyrime, kuriuose medianinė stebėjimo trukmė buvo 48 mėnesiai, IMBRUVICA vartojusių pacientų grupėje remiantis tyrėjo vertinimu buvo stebimas mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimas 86 %. Tyrėjo vertinto IBLP rodmens mediana IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje pasiekta nebuvo, tuo tarpu chlorambucilio grupėje ji buvo 15 mėnesių [95 % PI (10,22, 19,35)] (RS = 0,14 [95 % PI (0,09, 0,21)]). Atitinkamai apskaičiuotasis 4-erių metų IBLP buvo 73,9 % IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje ir 15,5 % chlorambucilio grupėje. Atnaujinta Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 4 paveikslėlyje. Tyrėjo įvertintas BAD IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 91,2 %, lyginant su 36,8 % chlorambucilio grupėje. VA dažnis, remiantis *IWCLL* kriterijais, IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 16,2 %, lyginant su 3,0 % chlorambucilio grupėje. Ilgalaikio stebėjimo metu iš viso 73 tiriamiesiems (54,9 %), kurie pradžioje buvo atsitiktinai paskirti į chlorambucilio grupę, vėliau gydymas buvo pakeistas į gydymą ibrutinibu. IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje Kaplano-Mejerio įvertis pagal BI numatytą žymenį po 48 mėnesių buvo 85,5 %.

Tyrimo PCYC-1115-CA metu gydymo ibrutinibu veiksmingumas buvo panašus tarp didelės rizikos pacientų, kuriems buvo 17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija ir (arba) nemutavusi IGHV.

4 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo IBLP rodmenys Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija), stebint 48 mėnesius



Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems LLL / SLL sergantiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (PCYC-1130-CA) metu, kuriame IMBRUVICA vartojimas deriniu su obinutuzumabu buvo lyginamas su chlorambucilio deriniu su obinutuzumabu vartojimu. Į tyrimą buvo įtraukti 65 metų ar vyresni pacientai arba < 65 metų pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis, kurių inkstų funkcija buvo pablogėjusi kreatinino klirensui esant < 70 ml/min., arba kuriems buvo nustatyta 17p delecija / TP53 mutacija. Pacientai (n = 229) atsitiktine tvarka buvo santykiu 1:1 suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta 420 mg IMBRUVICA per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo arba 0,5 mg/kg chlorambucilio dozė 1-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28-ių dienų trukmės ciklo dieną 6 ciklus. Abiejose grupėse pirmojo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dieną pacientai taip pat gavo po 1000 mg obinutuzumabo dozę, vėliau jo skiriant pirmąją 5-ių likusių gydymo ciklų dieną (iš viso 6 ciklus, kiekvienas iš jų 28-ių dienų trukmės). Pirmoji obinutuzumabo dozė buvo padalinta vartoti 1-ąją (100 mg) ir 2-ąją (900 mg) dieną.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas 40-87 metai), 64 % buvo vyrai, o 96 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (48 %) arba 1–2 (52 %) balais. Tyrimo pradžioje 52 % pacientų buvo pažengusi klinikinė stadija (III arba IV *Rai* stadija), 32 % pacientų buvo labai didelis navikas (≥ 5 cm), 44 % tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo anemija, 22 % tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo trombocitopenija, 28 % kreatinino klirensas buvo <60 ml/min., o kaupiamosios ligos įverčio balo senyvų pacientų grupėje mediana (angl., *the median cumulative illness rating score for geriatrics [CIRS-G]*) buvo 4 balai (intervalas nuo 0 iki 12). Tyrimo pradžioje 65 % pacientų buvo nustatyta LLL / SLL su didelės rizikos veiksniais (17p delecija / TP53 mutacija [18 %], 11q delecija [15 %] arba nemutavusi IGHV [54 %]).

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) buvo įvertintas NPK pagal *IWCLL* kriterijus ir parodė 77 % statistškai reikšmingą mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimą IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje. Tyrime stebėjimo laiko medianai siekiant 31 mėnesį, IBLP rodmenys mediana IMBRUVICA ir obinutuzumabo derinio vartojusiųjų grupėje pasiekta nebuvo, o chlorambucilio ir obinutuzumabo derinio grupėje ji buvo 19 mėnesių. Tyrimo PCYC-1130-CA veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje ir Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 5 paveikslėlyje.

5 lentelė: Veiksmingumo duomenys (PCYC-1130-CA tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA+Obinutuzumabas N = 113	Chlorambucilis+Obinutuzumabas N = 116
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^a		
Atvejų skaičius (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiekta	19,0 (15,1, 22,1)
RS (95 % PI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Bendrasis atsako dažnis^a (%)	88,5	73,3
VA ^b	19,5	7,8
DA ^c	69,0	65,5

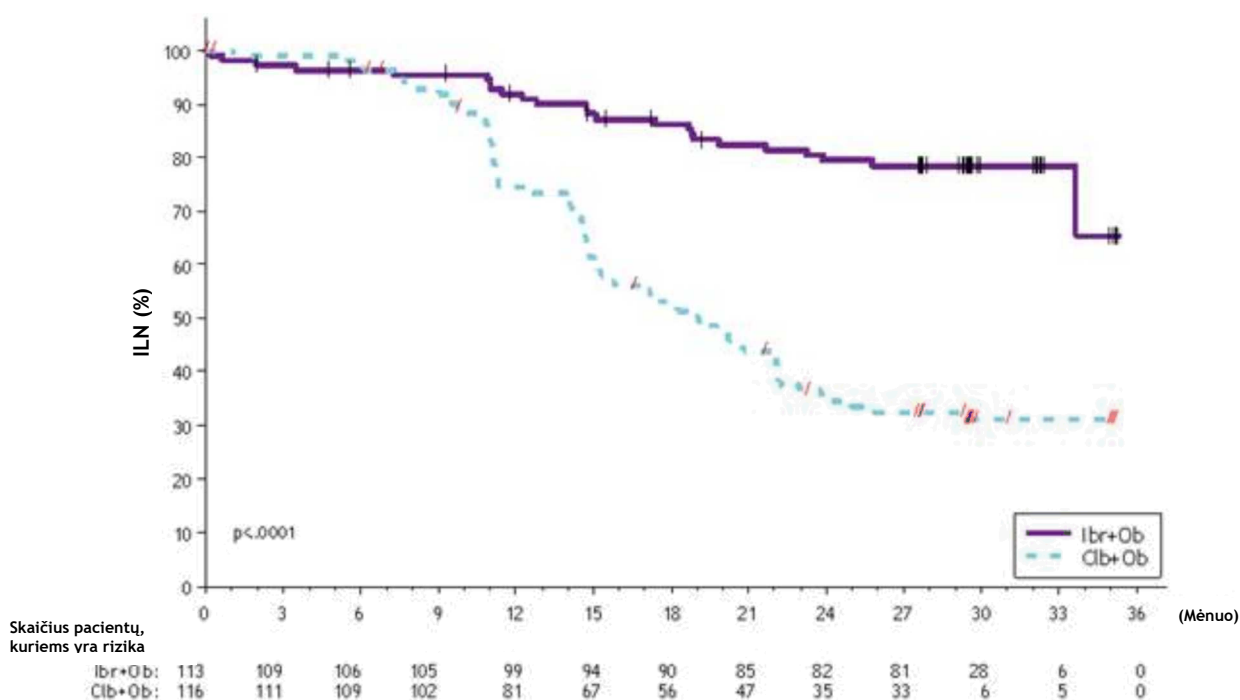
PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; VA = visiškasis atsakas; DA = dalinis atsakas.

^a NPK įvertinta.

^b Įskaitant 1 pacientą IMBRUVICA+obinutuzumabo grupėje, kuriam pasireiškė visiškasis atsakas su nevisišku kaulų čiulpų atsistatymu (VAn).

^c DA = DA+nDA.

5 pav.: PCYC-1130-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Ibrutinibo veiksmingumas buvo panašus didelės rizikos LLL / SLL populiacijoje (17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija arba nemutavusi IGHV), o IBLP rodmens RS buvo 0,15 [95 % PI (0,09, 0,27)], kaip parodyta 6 lentelėje. 2-jų metų trukmės IBLP dažnio įvertinimas didelės rizikos LLL / SLL populiacijai IMBRUVICA+obinutuzumabo ir chlorambucilio+obinutuzumabo vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 78,8 % [95 % PI (67,3, 86,7)] ir 15,5 % [95 % PI (8,1, 25,2)].

6 lentelė: IBLP rodmens pogrupių analizė (tyrimas PCYC-1130-CA)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	229	0,231	0,145, 0,367
Didelė rizika (del17p/TP53/del11q/nemutavusi IGHV)			
Taip	148	0,154	0,087, 0,270
Ne	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Taip	41	0,109	0,031, 0,380
Ne	188	0,275	0,166, 0,455

FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Kiti	162	0,302	0,176, 0,520
Nemutavusi IGHV			
Taip	123	0,150	0,084, 0,269
Ne	91	0,300	0,120, 0,749
Amžius			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
Didelis navikas			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Rai stadija			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG pagal duomenų ataskaitos formą (DAF)			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Santykinė rizika apskaičiuota remiantis nestratifikuota analize

25 % pacientų, gydytų IMBRUVICA+obinutuzumabu, ir 58 % pacientų, gydytų chlorambuciliu+obinutuzumabu, buvo pastebėtos bet kokio laipsnio su infuzija susijusios reakcijos. 3-iojo ar didesnio laipsnio arba sunkios su infuzija susijusios reakcijos buvo pastebėtos 3 % pacientų, gydytų IMBRUVICA+obinutuzumabu, ir 9 % pacientų, gydytų chlorambuciliu+obinutuzumabu.

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems LLL ar SLL sergantiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (E1912) metu, kuriame IMBRUVICA vartojimas derinant su rituksimabu (IR) buvo lyginamas su fludarabinu, ciklofosfamidą ir rituksimabu (FCR), kurie vartojami standartinėje chemoimunoterapijoje. Į tyrimą buvo įtraukti 70 metų ar jaunesni pacientai, sergantys anksčiau negydytomis LLL arba SLL. Pacientai, kuriems buvo nustatyta 17p delecija, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai (n = 529) atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes vartoti arba IR, arba FCR. Jiems buvo skirta 420 mg IMBRUVICA per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo. 1-6 ciklo 1-ąją, 2-ąją ir 3-iąją dieną buvo skiriama 25 mg/m² fludarabino dozė ir 250 mg/m² ciklofosfamido dozė. Rituksimabas buvo pradėdamas vartoti 2-ojo ciklo metu IR grupėje ir 1-ojo ciklo metu FCR grupėje, skiriant 50 mg/m² dozę 1-ąją pirmojo ciklo dieną, 325 mg/m² 2-ąją pirmojo ciklo dieną ir 500 mg/m² 1-ąją 5 vėlesnių ciklų dieną, iš viso 6 ciklus. Kiekvienas ciklas truko 28 paras.

Amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas 28-70 metų), 67 % buvo vyrai, o 90 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 (98 %) arba 2 (2 %) balais. Tyrimo pradžioje 43 % pacientų Rai stadija buvo III arba IV ir 59 % pacientų buvo nustatyta LLL / SLL su didelės rizikos veiksniais (TP53 mutacija [6 %], 11q delecija [22 %] arba nemutavusi IGHV [53 %]).

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 37 mėnesiai, tyrimo E1912 veiksmingumo rezultatai pateikti 7 lentelėje. IBLP Kaplano-Mejerio kreivė, įvertinta pagal IWCLL kriterijus, ir BI, atitinkamai, yra pateikti 6 ir 7 paveikslėliuose.

7 lentelė: Tyrimo E1912 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Ibrutinibas ir rituksimabas (IR) N=354	Fludarabinas, ciklofosfamidą ir rituksimabas (FCR) N=175
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	41 (12)	44 (25)
Ligos progresavimas	39	38

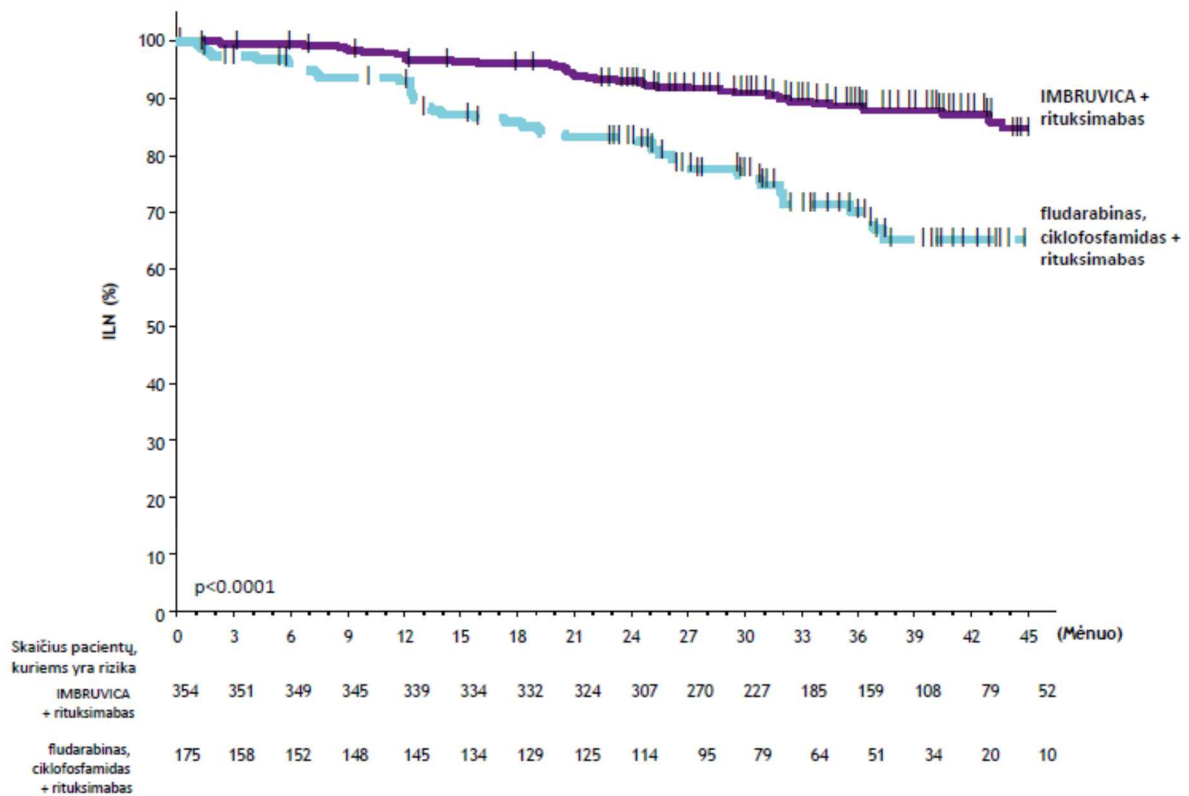
Mirties atvejai	2	6
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
RS (95 % PI)	0,34 (0,22, 0,52)	
P-reikšmė ^a	<0,0001	
Bendrasis išgyvenamums		
Mirčių skaičius (%)	4 (1)	10 (6)
RS (95 % PI)	0,17 (0,05, 0,54)	
P-reikšmė ^a	0,0007	
Bendras atsako dažnis^b (%)	96,9	85,7

^a P-reikšmė iš nestratifikuoto logaritminio rango testo.

^b Įvertintas tyrėjo.

RS = rizikos santykis; NE = neįvertinamas

6 pav.: E1912 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Ibrutinibo gydymo veiksmingumas buvo panašus didelės rizikos LLL / SLL populiacijoje (TP53 mutacija, 11q delecija arba nemutavusi IGHV), o IBLP rodmenis RS buvo 0,23 [95 % PI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, kaip parodyta 8 lentelėje. 3-jų metų trukmės IBLP dažnio įvertinimas didelės rizikos LLL / SLL populiacijai buvo 90,4 % [95 % PI (85,4, 93,7)] ir 60,3 % [95 % PI (46,2, 71,8)], atitinkamai, IR ir FCR grupėse.

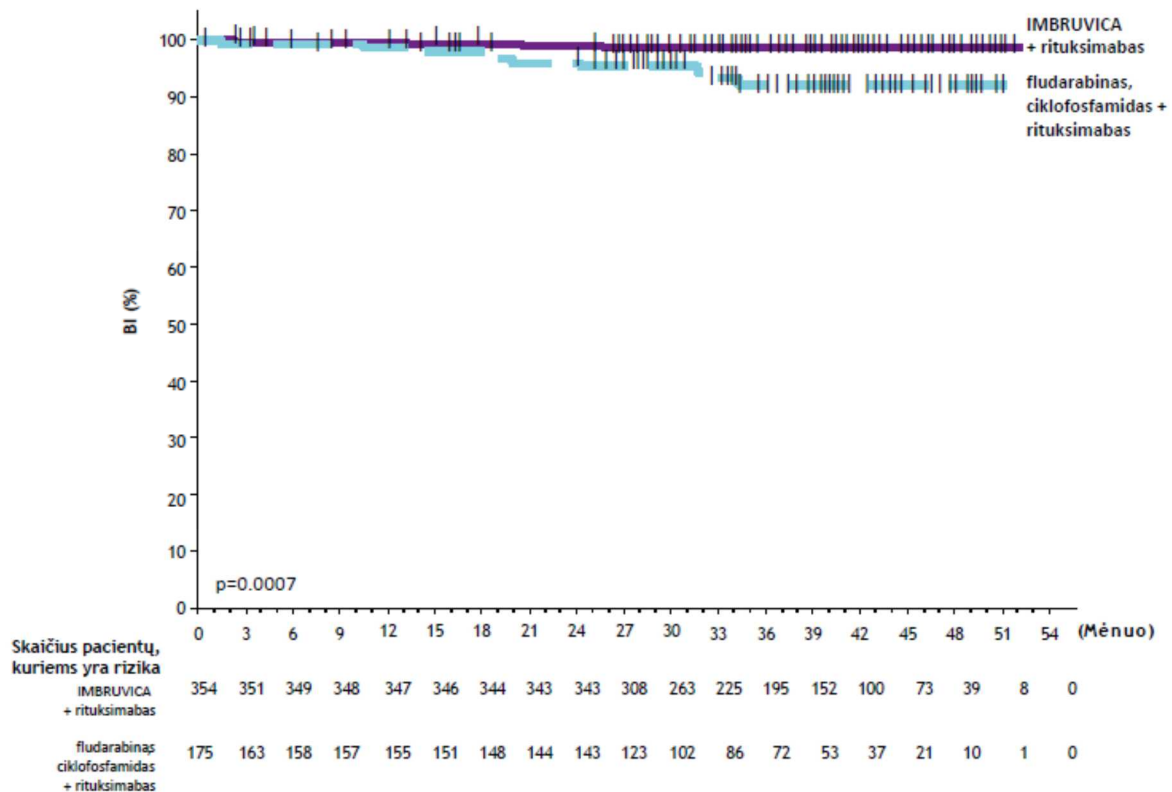
8 lentelė: IBLP pogrupių analizė (tyrimas E1912)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	529	0,340	0,222, 0,522
Didelė rizika (TP53/del11q/nemutavusi IGHV)			
Taip	313	0,231	0,132, 0,404
Ne	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Taip	117	0,199	0,088, 0,453
Ne	410	0,433	0,260, 0,722
Nemutavusi IGHV			
Taip	281	0,233	0,129, 0,421
Ne	112	0,741	0,276, 1,993

Didelis navikas			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Rai stadija			
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

Santykinė rizika apskaičiuota remiantis nestratifikuota analize

7 pav.: E1912 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Fiksuotos trukmės gydymas deriniu

Atsitiktinių imčių atvirajame III fazės tyrime (CLL3011) fiksuotos trukmės gydymo IMBRUVICA kartu su venetoklaksu saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams buvo lyginamas su gydymu chlorambuciliu ir obinutuzumabu. Į tyrimą buvo įtraukti LLL sergantieji ir anksčiau negydyti 65-erių metų ar vyresni pacientai ir suaugę <65 metų pacientai, kurių kaupiamasis ligos įvertio balas (angl., *cumulative illness rating score* [CIRS]) buvo >6 arba KrKl ≥ 30 – <70 ml/min. Pacientai, turintys 17p deleciją ar žinomą TP53 mutaciją į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai (n=211) atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo paskirti gauti IMBRUVICA kartu su venetoklaksu arba chlorambucilį kartu su obinutuzumabu. IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje pacientams 3 ciklus buvo skiriama vien IMBRUVICA, po to 12 ciklų (įskaitant 5 savaitių trukmės dozės titravimo režimą) buvo skiriama IMBRUVICA ir venetoklaksas. Kiekvieną ciklą sudarė 28 dienos. IMBRUVICA dozė buvo 420 mg per parą. Venetoklaksas buvo skiriamas kartą per parą pradedant nuo 20 mg 1 savaitę, tada kas savaitę didinant dozę iki 50 mg, 100 mg ir 200 mg iki rekomenduojamos paros dozės 400 mg. Pacientai paskirti vartoti chlorambucilį ir obinutuzumabą buvo gydomi 6 ciklus. Obinutuzumabo dozė buvo 1000 mg 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 1-ojo ciklo dieną. Nuo 2-ojo iki 6-ojo ciklo obinutuzumabas buvo skiriamas 1-ąją ciklo dieną. Chlorambucilio dozė buvo 0,5 mg/kg kūno svorio 1–6 ciklo 1-ąją ir 15-ąją dieną. Pacientai, kuriems pabaigus bet kurį fiksuotos trukmės gydymą pagal IWCLL kriterijus buvo patvirtintas progresavimas, galėjo būti gydomi vien IMBRUVICA.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas nuo 47–93 metai, 58 % buvo vyrai, 96 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (35 %), 1 (53 %) arba 2 (12 %) balais. Tyrimo pradžioje 18 % pacientų buvo nustatyta LLL su 11q delecija ir 52 % nemutavusi IGHV.

Tyrimo pradžioje atlikus naviko lizės sindromo rizikos įvertinimą nustatyta, kad 25 % pacientų buvo didelės masės navikai. Po 3 pradinio gydymo vien IMBRUVICA ciklą didelės masės navikai buvo 2 % pacientų. Didelė navikinio audinio masė buvo apibrėžta kaip bet kurio limfmazgio dydis ≥ 10 cm, arba bet kurio limfmazgio dydis ≥ 5 cm ir absoliutus limfocitų skaičius $\geq 25 \times 10^9/l$

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 28 mėnesiai, tyrimo CLL3011 veiksmingumo rezultatai, vertinti NPK pagal *IWCLL* kriterijus, pateikti 9 lentelėje, IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 8 paveikslėlyje, o minimalios likutinės ligos (MLL) neigiamų rezultatų dažnis pateikiamas 10 lentelėje.

9 lentelė: Tyrimo CLL3011 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis ^a	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NV (31,2, NV)	21,0 (16,6, 24,7)
RS (95 % PI)	0,22 (0,13, 0,36)	
P-reikšmė ^b	<0,0001	
Visiško atsako dažnis (%)^c	38,7	11,4
95 % PI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
P-reikšmė ^d	<0,0001	
Bendras atsako dažnis (%)^e	86,8	84,8
95 % PI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Remiantis NPK vertinimu

^b P-reikšmė iš stratifikuoto logaritminio rango testo

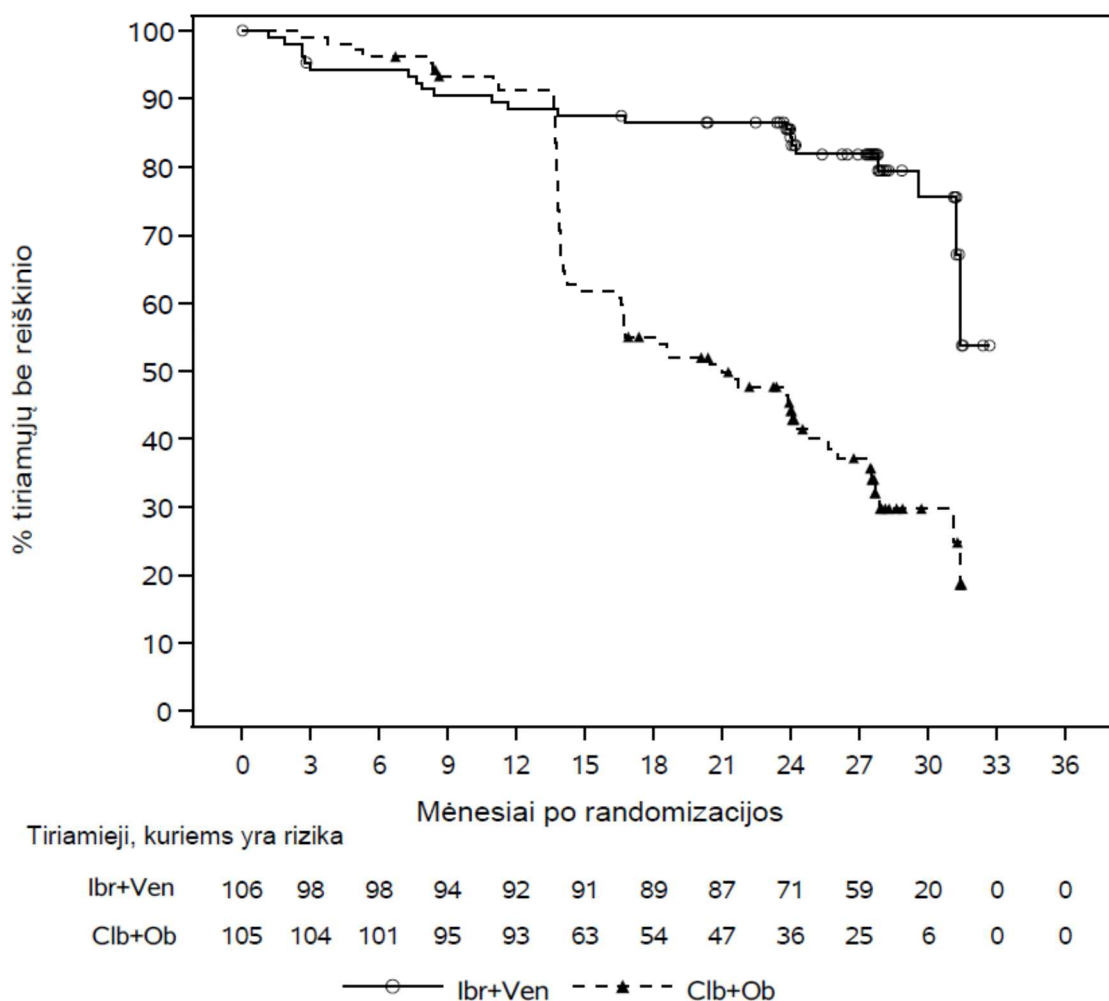
^c Apima 3 pacientus IMBRUVICA + venetoklakso grupėje, kuriems pasireiškė visiškas atsakas su su nepilnu kaulų čiulpu atsistatymu (VAn)

^d P-reikšmė iš *Cochran-Mantel-Haenszel* chi kvadrato testo

^e Bendras atsakas = VA+VAn+IDA+DA

VA = visiškas atsakas; VAn = visiškas atsakas su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu; RS = rizikos santykis; NV = nevertinta; IDA = limfmazgių dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas

8 pav.: Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti LLL sergančių pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo (ITT populiacijoje) tyrime CLL3011



Gydymo IMBRUVICA ir venetoklaksu poveikis buvo panašus visoje didelės rizikos LLL populiacijoje (TP53 mutacijos, 11q delecijos ar nemutavusios IGHV), IBLP RS buvo 0,23 [95 % PI (0,13, 0,41)].

Bendrojo išgyvenamumo duomenų nebuvo pakankamai. Kai stebėjimo laiko mediana buvo 28 mėnesiai, tarp gydymo grupių, kuriose iš viso buvo 23 mirtys (11 [10,4 %] IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje ir 12 [11,4 %] chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje), reikšmingų skirtumų nebuvo, BI RS 1,048 [95 % PI (0,454, 2,419)]. Praėjus dar 6 papildomiems stebėjimo mėnesiams buvo pranešta apie 11 (10,4 %) ir 16 (15,2 %) mirčių atitinkamai IMBRUVICA ir venetoklakso bei chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje, numatytas BI RS 0,760 [95 % PI (0,352, 1,642)].

10 lentelė. Minimalios likutinės ligos neigiamų rezultatų dažnis tyrime CLL3011

	NKS tyrimas ^a		Tėkmės citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105
MLL neigiamų rezultatų dažnis				
Kaulų čiulpai, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % PI	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
P-reikšmė	<0,0001			

Periferinis kraujas, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % PI	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
MLL neigiamų rezultatų dažnis praėjus trims mėnesiams po gydymo pabaigos				
Kaulų čiulpai, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% PI	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Periferinis kraujas, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % PI	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

P-reikšmės iš Cochran-Mantel-Haenszel chi kvadrato testo. P-reikšmė MLL neigiamų rezultatų dažniui kaulų čiulpuose atlikus NKS tyrimą buvo pagrindinė MLL analizė.

^a Remiantis 10^{-4} riba naudojant naujos kartos sekoskaitos tyrimą (clonoSEQ)

^b MLL buvo įvertinta atliekant periferinio kraujo ar kaulų čiulpų tėkmės citometriją, priklausomai nuo centrinės laboratorijos. Neigiamų rezultatų apibrėžimas buvo <1 LLL ląstelė $10\,000$ leukocitų ($<1 \times 10^4$).

PI = pasikliautinumo intervalas; NKS = naujos kartos sekoskaita

Praėjus dvylikai mėnesių nuo tyrimo pabaigos pacientams, gydytiems IMBRUVICA ir venetoklaksu, MLL neigiamų rezultatų dažnis periferiniame kraujyje, nustatytas naudojant NKS, buvo 49,1 % (52 iš 106) ir 54,7 % (58 iš 106), nustatytas naudojant tėkmės citometriją. Tame pačiame laiko taške, pacientų, gydytų chlorambuciliu ir obinutuzumabu, NKS rezultatai 12,4 % (13 iš 105) ir tėkmės citometrijos 16,2 % (17 iš 105).

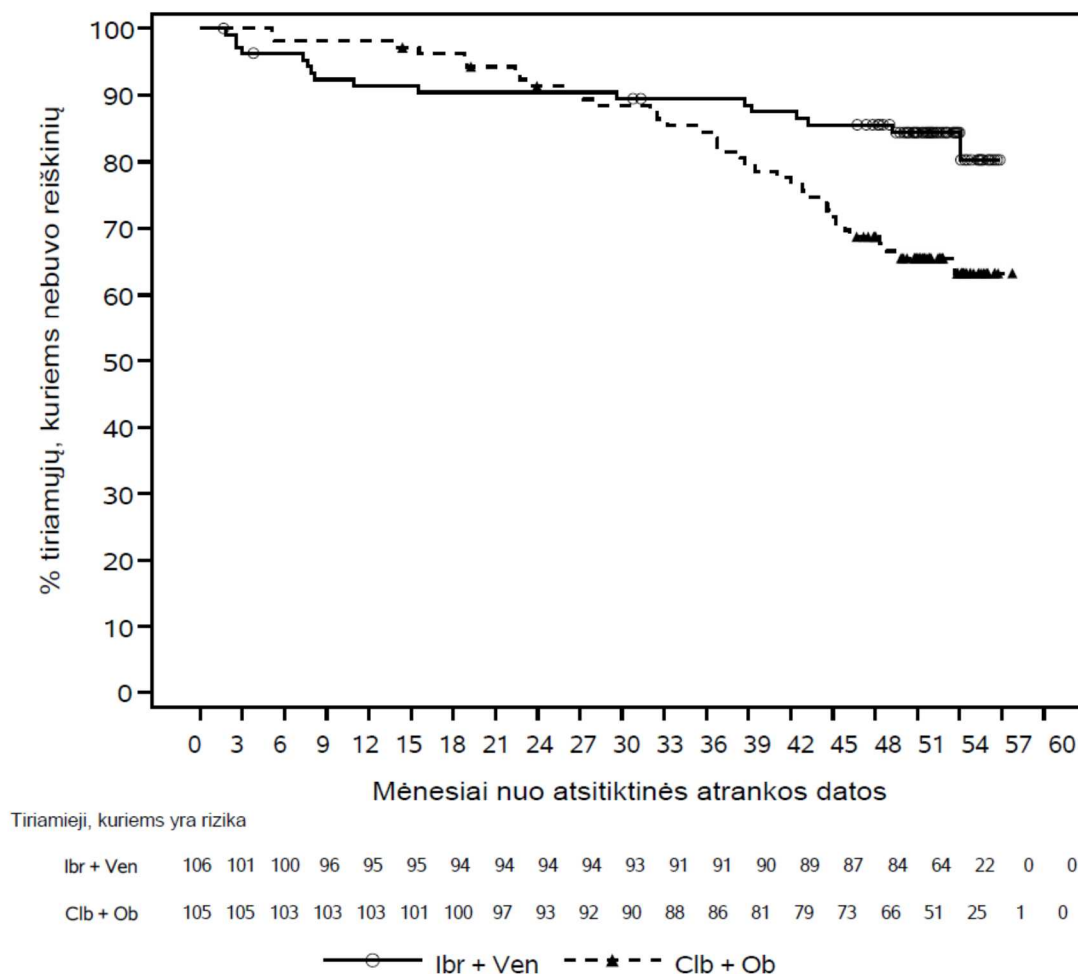
Buvo gauta pranešimų apie 6 chlorambuciliu ir obinutuzumabu gydytiems pacientams pasireiškusį NLS, pranešimų apie NLS IMBRUVICA ir venetoklaksu gydytiems pacientams nebuvo.

Bendras 58 mėnesių stebėjimo laikas (mediana – 52 mėnesiai)

Tyrimo CLL3011 metu, kai bendras stebėjimo laikas buvo 58 mėnesiai (stebėjimo laiko mediana tyrimo metu buvo 52 mėnesiai), IMBRUVICA grupės pacientams, remiantis tyrėjo vertinimu, buvo stebėtas mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimas 77 %. Bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis buvo 0,458 (95 % PI [0,257, 0,818], nominalioji $p=0,0068$, nekontroliuojant dėl I tipo klaidų). IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje buvo fiksuota 17 (16,0 %) mirčių, o chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje – 36 (34,3 %) mirtys. Nė vienoje grupėje nebuvo pasiekta laiko iki kito gydymo mediana (RS=0,164; 95 % PI: 0,081, 0,330), o tolimesnis gydymas nuo vėžio buvo paskirtas 9,4 % tiriamųjų IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje bei 41,0 % tiriamųjų chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje.

BI Kaplano-Mejerio kreivė yra pavaizduota 9 paveikslėlyje.

9 pav.: Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) LLL / SLL sergantiems pacientams tyrime CLL3011, stebėjimo laikas – 58 mėnesiai



Fiksuotos trukmės gydymo IMBRUVICA ir venetoklaksu saugumas bei veiksmingumas LLL sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams buvo toliau vertinamas II fazės kohortų daugiacentriame 2 grupių tyrime (PCYC-1142-CA). Į tyrimą buvo įtraukti anksčiau negydyti LLL sergantys 70 metų ar jaunesni pacientai. Į tyrimą buvo įtraukti 323 pacientai, iš kurių 159 pacientai buvo įtraukti į fiksuotos trukmės gydymo, kurį sudaro 3 ciklai, kai gydoma vien IMBRUVICA, po to 12 ciklų (įskaitant 5 savaitių dozės titravimo režimą) gydoma IMBRUVICA ir venetoklaksu, grupę. Kiekvieną ciklą sudarė 28 dienos. IMBRUVICA dozė buvo 420 mg per parą. Venetoklaksas buvo skiriamas kartą per parą pradedant nuo 20 mg 1 savaitę, tada kas savaitę didinant dozę iki 50 mg, 100 mg ir 200 mg iki rekomenduojamos paros dozės 400 mg. Pacientai, kuriems pabaigus bet kurį fiksuotos trukmės gydymą pagal *IWCLL* kriterijus buvo patvirtintas progresavimas, galėjo būti gydomi vien IMBRUVICA.

Amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas 33–71 metai), 67 % buvo vyrai ir 92 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (69 %) arba 1 (31 %) balu. Tyrimo pradžioje 13 % pacientų buvo 17p delecija, 18 % 11q delecija, 17 % 17p delecija ir TP53 mutacija, 56 % nemutavusi IGHV ir 19 % buvo kompleksinio kariotipo. Tyrimo pradžioje atlikus naviko lizės sindromo rizikos įvertinimą nustatyta, kad 21 % pacientų buvo didelės masės navikai.

Po 3 pradinio gydymo vien IMBRUVICA ciklų didelės masės navikai buvo 1 % pacientų. Didelė navikinio audinio masė buvo apibrėžta kaip bet kurio limfmazgio dydis ≥ 10 cm, arba bet kurio limfmazgio dydis ≥ 5 cm ir absoliutus limfocitų skaičius $\geq 25 \times 10^9/l$

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 28 mėnesiai, tyrimo PCYC-1142-CA veiksmingumo rezultatai, vertinti NPK pagal *IWCLL* kriterijus, pateikti 11 lentelėje, o minimalios likutinės ligos (MLL) neigiamų rezultatų dažnis pateikiamas 12 lentelėje.

11 lentelė: Tyrimo PCYC 1142-CA veiksmingumo rezultatai (fiksotos trukmės gydymo kohorta)

Vertinamoji baigtis ^a	IMBRUVICA + venetoklaksas	
	Be 17p delecijos (N=136)	Visi (N=159)
Bendras atsako dažnis, n (%)^b	130 (95.6)	153 (96.2)
95 % PI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)
Visiško atsako dažnis, n (%)^c	83 (61.0)	95 (59.7)
95 % PI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
VA trukmės mediana, mėnesiai (intervalas) ^d	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

^a Remiantis NPK vertinimu.

^b Bendras atsakas = VA + VAn + IDA + DA

^c Apima 3 pacientus, kuriems pasireiškė visiškas atsakas su su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu (VAn)

^d Ženklas „+“ rodo cenzūruotą stebėjimo rezultatą

VA = visiškas atsakas; VAn = visiškas atsakas su su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu; IDA = limfmazgių dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; NV = nevertinta

12 lentelė: Minimalios likutinės ligos neigiamų rezultatų dažnis tyrime PCYC 1142-CA (fiksotos trukmės gydymo kohorta)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA + venetoklaksas	
	Be 17p delecijos (N=136)	Visi (N=159)
MLL neigiamų rezultatų dažnis		
Kaulų čiulpai, n (%)	84 (61.8)	95 (59.7)
95 % PI	(53.6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Periferinis kraujas, n (%)	104 (76.5)	122 (76.7)
95 % PI	(69.3, 83.6)	(70.2, 83.3)
MLL neigiamų rezultatų dažnis praėjus trims mėnesiams po gydymo pabaigos		
Kaulų čiulpai, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
95 % PI	(46.0, 62.8)	(44.4, 60.0)
Periferinis kraujas, n (%)	78 (57.4)	90 (56.6)
95 % PI	(49.0, 65.7)	(48.9, 64.3)

MLL buvo įvertinta atliekant periferinio kraujo ar kaulų čiulpų tėkmės citometriją, priklausomai nuo centrinės laboratorijos.

Neigiamų rezultatų apibrėžimas buvo <1 LLL ląstelė 10 000 leukocitų (<1×10⁴).

PI = pasikliautinis intervalas

Tyrimo PCYC-1142-CA bendras atsako dažnis pacientams, kuriems buvo 17p delecija ir (arba) TP53 mutacija (n=27), remiantis NPK vertinimu, buvo 96,3 %. Visiško atsako dažnis buvo 55,6 %, visiško atsako trukmės mediana pasiekta nebuvo (intervalas 4,3–22,6 mėnesio). Praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pabaigos, MLL neigiamų rezultatų dažnis pacientams, kuriems buvo 17p delecija ir (arba) TP53 mutacija, kaulų čiulpuose ir periferiniame kraujyje atitinkamai buvo 40,7 % ir 59,3 %.

Pranešimų apie NLS pacientams, gydytiems IMBRUVICA ir venetoklaksu, gauta nebuvo.

Pacientai, sergantys LLL, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu

Monoterapija

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems pacientams buvo įrodytas viename nekontroliuojamame tyrime ir viename randomizuotame kontroliuojamame tyrime. Atvira daugiacentriame tyrime (PCYC-1102-CA) dalyvavo 51 recidyvuojančia ar refrakterine LLL sirgęs pacientas, kurie vartojo 420 mg vieną kartą per parą. IMBRUVICA buvo vartojamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Amžiaus mediana buvo 68 metai (svyravo nuo 37 iki 82 metų), laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo

80 mėnesių, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 4 (svyravo nuo 1 iki 12 gydymo būdų), įskaitant 92,2 % tiriamųjų, kurie anksčiau buvo gydyti nukleozidų analogu, 98,0 % anksčiau buvo gydyti rituksimabu, 86,3 % anksčiau buvo gydyti alkilinančiais preparatais, 39,2 % anksčiau vartojo bendamustiną ir 19,6 % anksčiau vartojo ofatumumabą. Tyrimo pradžioje, 39,2 % pacientų buvo IV *Rai* stadija, 45,1 % turėjo labai didelį naviką (≥ 5 cm), 35,3 % tiriamųjų buvo nustatyta 17p delecija, o 31,4 % – 11q delecija.

BAD įvertino tyrėjai ir NPK pagal 2008 m. *IWCLL* kriterijus. Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 16,4 mėnesio, BAD duomenys pagal NPK 51 pacientui, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari liga, buvo 64,7 % (95 % PI: 50,1 %; 77,6 %), visais atvejais atsakas buvo dalinis. BAD, įskaitant DA su limfocitoze, buvo 70,6 %. Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1,9 mėnesiai. AT svyravo nuo 3,9 iki 24,2+ mėnesių. AT mediana nebuvo pasiekta.

Atsitiktinių imčių daugiacentriame atvirame III fazės IMBRUVICA palyginimo su ofatumumabu tyrime (PCYC-1112-CA) dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė recidyvuojanti arba refrakterinė LLL. Pacientai ($n = 391$) atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir vartojo arba IMBRUVICA 420 mg per parą tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė netoleruojamas toksinis poveikis, arba iki 12 ofatumumabo dozių (300/2 000 mg). Penkiasdešimt septyni pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas vartoti ofatumumabas, pasireiškus ligos progresavimui, perėjo į IMBRUVICA vartojimo grupę. Amžiaus mediana buvo 67 metai (svyravo nuo 30 iki 88 metų), 68 % tiriamųjų buvo vyrai ir 90 % tiriamųjų buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio, praėjusio nuo diagnozės nustatymo, mediana buvo 91 mėnuo, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 13 gydymo būdų). Pradedant tyrimą, 58 % pacientų turėjo bent vieną ≥ 5 cm dydžio naviką. Trisdešimt dviem procentams pacientų buvo nustatyta 17p delecija (iš jų 50 % pacientų buvo nustatyta 17p delecija / TP53 mutacija), 24 % – 11q delecija ir 47 % buvo nustatyta nemutavusi IGHV.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį įvertino NPK pagal *IWCLL* kriterijus, parodė 78 % statistškai reikšmingą mirties ar ligos progresavimo rizikos sumažėjimą IMBRUVICA grupės pacientams. BI duomenų analizė parodė 57 % statistškai reikšmingą mirties rizikos sumažėjimą IMBRUVICA grupės pacientams. PCYC-1112-CA tyrimo veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems LLL (PCYC-1112-CA tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumabas N = 196
IBLP mediana	Nepasiekta	8,1 mėnesiai
	RS = 0,215 [95 % PI: 0,146; 0,317]	
BI ^a	RS = 0,434 [95 % PI: 0,238; 0,789] ^b RS = 0,387 [95 % PI: 0,216; 0,695] ^c	
BAD ^{d,e} (%)	42,6	4,1
BAD, įskaitant DA su limfocitoze ^d (%)	62,6	4,1

RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas

^a BI mediana nebuvo pasiekta abiejose grupėse. BI $p < 0,005$.

^b Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į ofatumumabo grupę, buvo atmesti, pradėjus vartoti IMBRUVICA, jeigu taikytina.

^c Jautrumo analizė, kurioje iš ofatumumabo grupės perėjo pacientai nebuvo atmesti pirmosios IMBRUVICA dozės vartojimo dieną.

^d Pagal NPK. Atsakui patvirtinti reikia atlikti kartotinius KT skenavimus.

^e Visais atvejais buvo pasiektas DA, BAD $p < 0,0001$.

Medianinė stebėjimo trukmė tyrimo metu = 9 mėnesiai.

Veiksmingumas buvo panašus visuose tirtuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurie turėjo 17p deleciją, prieš tyrimą numatytą duomenų stratifikavimo faktorių, arba jos neturėjo (14 lentelė).

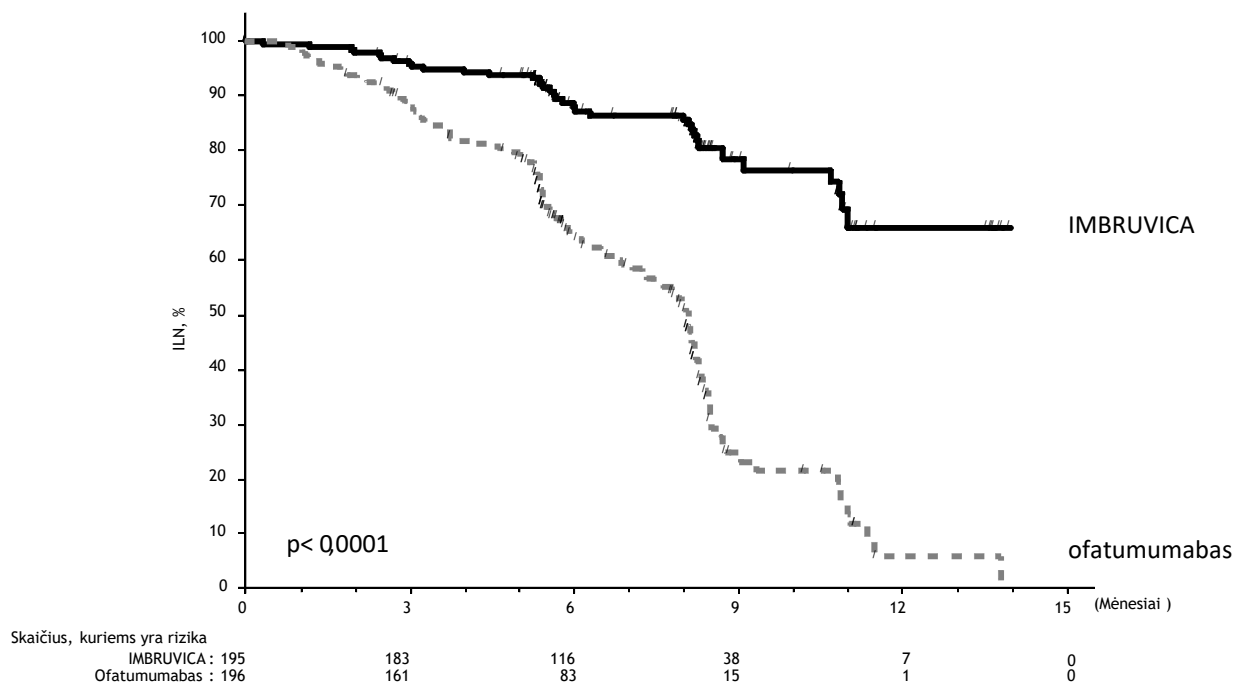
14 lentelė. IBLP duomenų pogrupiuose analizė (tyrimas PCYC-1112-CA)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Taip	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Liga atspari purinų analogams			
Taip	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Amžius			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Ankstesnių gydymo būdų skaičius			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Naviko dydis			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Santykinė rizika apskaičiuota, remiantis nestratifikuotos analizės duomenimis.

IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pavaizduota 10 paveikslėlyje.

10 pav.: PCYC-1112-CA tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)

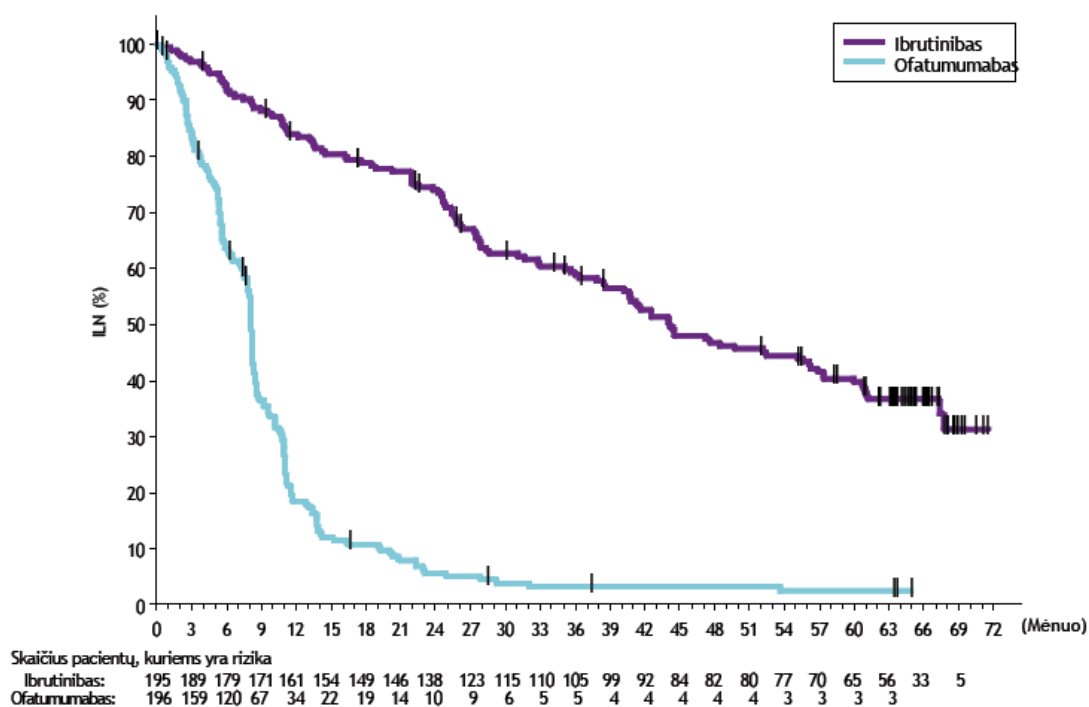


65 mėnesių trukmės stebėjimo galutinė analizė

Tyrime PCYC-1112-CA, kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 65 mėnesiai, IMBRUVICA vartojusių pacientų grupėje remiantis tyrėjo vertinimu buvo stebimas mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimas 85 %. Tyrėjo vertinto IBLP rodmens mediana pagal *IWCLL* kriterijus buvo atitinkamai 44,1 mėnesio [95 % PI (38,47, 56,18)] IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje ir 8,1 mėnesio [95 % PI (7,79, 8,25)] ofatumumabo grupėje; RS=0,15 [95 % PI (0,11, 0,20)]. Atnaujinta Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 11 paveikslėlyje. Tyrėjo įvertintas BAD rodmuo IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 87,7 %, lyginant su 22,4 % ofatumumabo grupėje. Galutinės analizės metu 133 tiriamiesiems (67,9 %) iš 196 tiriamųjų, kurie pradžioje buvo atsitiktinai paskirti į ofatumumabo grupę, gydymas buvo pakeistas į gydymą ibrutinibu. Tyrėjo vertinto IBLP2 rodmens mediana (laikas nuo randomizacijos iki IBLP reiškinio po pirmojo tolesnio antinavikinio gydymo) pagal *IWCLL* kriterijus buvo atitinkamai 65,4 mėnesio [95 % PI (51,61, nevertinta)] IMBRUVICA grupėje ir 38,5 mėnesio [95 % PI (19,98, 47,24)] ofatumumabo grupėje; RS=0,54 [95 % PI (0,41, 0,71)]. BI mediana buvo 67,7 mėnesio [95 % PI (61,0, nevertinta)] IMBRUVICA grupėje.

Tyrimo PCYC-1112-CA metu gydymo ibrutinibu veiksmingumas buvo panašus tarp didelės rizikos pacientų, kuriems buvo 17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija ir (arba) nemutavusi IGHV.

11 pav.: PCYC-1112-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) 65 mėnesių stebėjimo galutinės analizės metu



Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems pirmiau gydytiems pacientams buvo toliau vertinamas randomizuoto daugiacentrio dvigubai koduoto III fazės IMBRUVICA vartojimo kartu su BR, palyginti su placebo + BR vartojimu, tyrimo metu (CLL3001 tyrimas). Pacientams (n = 578) atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti arba IMBRUVICA 420 mg paros dozę, arba placebo kartu su BR tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Visi pacientai vartojo BR daugiausiai šešis 28 dienų ciklus. Pirmąją, 2-ąją ir 3-ąją dienomis bei 2-6 ciklą 1-ąją ir 2-ąją dienomis (iki 6 ciklą) į veną per 30 minučių buvo suleista 70 mg/m²

bendamustino dozė. Pirmojo ciklo pirmąją parą buvo pavartota 375 mg/m² rituksimabo dozė, o 2-6 ciklų pirmąją parą 500 mg/m² rituksimabo dozė. Devyniasdešimčiai atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems nepriklausomos peržiūros komitetas patvirtino ligos progresavimą, vietoj IMBRUVICA buvo paskirta vartoti placebą + BR. Amžiaus mediana buvo 64 metai (kitimo sritis nuo 31 iki 86 metų), 66 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 91 % pacientų buvo baltųjų rasės. Visiems pacientams buvo nustatyta 0 ar 1 pradinė funkcinė būklė pagal ECOG. Laikotarpio po diagnozavimo mediana buvo 6 metai, o pirmiau taikytų gydymo planų mediana – 2 (kitimo sritis nuo 1 nuo 11 gydymo planų). Pradedant tyrimą, 56 % pacientų buvo bent vienas 5 cm dydžio ar didesnis navikas, 26 % – 11q delecija.

Išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP) įvertino nepriklausomos peržiūros komitetas, atsižvelgdamas į TDG NHL diagnostikos kriterijus. CLL3001 tyrimo veiksmingumo duomenys parodyti 15 lentelėje.

15 lentelė: Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems LLL (CLL3001 tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebas + BR N = 289
IBLP ^a		
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiekta	13,3 (11,3, 13,9)
	SR = 0,203 [95 % PI: 0,150, 0,276]	
BAD ^b %	82,7	67,8
BI ^c	SR = 0,628 [95 % PI: 0,385, 1,024]	

PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo;

^a NPK įvertinta;

^b NPK įvertinta, BAD (visiškas atsakas, visiškasis atsakas su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu, dalinis limfmazgių atsakas, dalinis atsakas);

^c BI mediana nebuvo pasiekta abiejose grupėse.

VM

Monoterapija

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas gydant VM (IgM išskiriančia limfoplazmocitine limfoma) sergančius pacientus buvo įvertinti atvirame daugiacentriame vienos grupės, kurioje buvo 63 anksčiau gydyti pacientai, tyrime. Amžiaus mediana buvo 63 metai (svyravo nuo 44 iki 86 metų), 76 % tiriamųjų buvo vyrai ir 95 % tiriamųjų buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio, praėjusio nuo diagnozės nustatymo, mediana buvo 74 mėnesiai, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 11 gydymo būdų). Pradinio vertinimo metu IgM rodmenys serume mediana buvo 3,5 g/dl, o 60 % pacientų buvo nustatyta anemija (hemoglobino koncentracija ≤ 11 g/dl arba 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA buvo skiriamas per burną po 420 mg dozė vieną kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireišimo. Šio tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo atsako dažnis (BAD) pagal tyrėjo įvertinimą. BAD ir atsako trukmė (AT) buvo vertinti pagal iš trečiojo tarptautinio seminaro VM klausimais (angl. *Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*) pritaikytus kriterijus. Atsako į IMBRUVICA duomenys pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. BAD ir AT pacientams, sergantiems VM

	Iš viso (N = 63)
BAD (%)	87,3
95 % PI (%)	(76,5, 94,4)
LGDA (%)	14,3
DA (%)	55,6
MA (%)	17,5
AT mediana mėnesiais (intervalas)	NP (0,03+, 18,8+)

PI = pasikliautinis intervalas; AT = atsako trukmė; NP = nepasiekta; MA = minimalus atsakas; DA = dalinis atsakas;

LGDA = labai geras dalinis atsakas; BAD = MA+DA+LGDA

Stebėjimo laiko mediana tyrimo metu = 14,8 mėnesio.

Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1,0 mėnuo (svyravo nuo 0,7 iki 13,4 mėnesių). Veiksmingumo duomenys taip pat buvo įvertinti NPK, kuris nustatė, kad BAD yra 83 %, LGDA dažnis – 11 % ir DA dažnis – 51 %.

Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas gydant VM anksčiau negydytiems VM pacientams arba jau gydytiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio dvigubai koduoto III fazės tyrimo metu, kai IMBRUVICA poveikis derinant su rituksimabu buvo lyginamas su placebo ir rituksimabo deriniu (PCYC-1127-CA). Pacientai (n = 150) santykiu 1:1 buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta vartoti 420 mg IMBRUVICA dozę per parą arba placebo derinant su rituksimabu iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Rituksimabas buvo vartojamas kas savaitę skiriant po 375 mg/m² dozę 4 savaites iš eilės (1-4 savaitės), ir vėliau vartojant antrąjį rituksimabo kartą per savaitę kursą 4 savaites iš eilės (17–20 savaitės).

Amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas 36-89 metai), 66 % buvo vyrai, o 79 % buvo baltųjų rasės. Devyniasdešimt trijų procentų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1, o 7 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 2 balais. Keturiasdešimt penki procentai pacientų buvo anksčiau negydyti, o 55 % pacientų jau buvo gydyti anksčiau. Laiko nuo diagnozės nustatymo mediana buvo 52,6 mėnesio (anksčiau negydytų pacientų = 6,5 mėnesio, anksčiau gydytų = 94,3 mėnesio). Tarp prieš tai gydytų pacientų anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas nuo 1 iki 6 gydymo būdų). Tyrimo pradžioje IgM koncentracijos serume mediana buvo 3,2 g/dl (intervalas nuo 0,6 iki 8,3 g/dl), 63 % pacientų buvo anemija (hemoglobino kiekis ≤11 g/dl arba 6,8 mmol/l), 77 % pacientų buvo nustatytos MYD88 L265P mutacijos, 13 % pacientų mutacijų nebuvo ir 9 % pacientų mutacijų būklė nenustatyta.

Atliekant pirminę analizę, stebėjimo laiko medianai esant 26,5 mėnesio, NPK įvertinto IBLP rodmenų rizikos santykis buvo 0,20 [95 % PI (0,11, 0,38)]. IBLP rodmenų rizikos santykis anksčiau negydytiems, anksčiau gydytiems ir pacientams, kuriems yra MYD88 L265P mutacijos arba jų nėra, atitiko IBLP rodmenų rizikos santykį, nustatytą ITT populiacijai.

1 % IMBRUVICA+rituksimabu gydytų pacientų ir 16 % placebo+rituksimabu gydytų pacientų buvo pastebėtos 3-iojo arba 4-ojo laipsnio su infuzija susijusios reakcijos.

Naviko paūmėjimas, pasireiškiantis IgM padidėjimu, pasireiškė 8,0 % tiriamųjų IMBRUVICA+rituksimabo vartojusiųjų grupėje ir 46,7 % tiriamųjų placebo+rituksimabo grupėje.

Galutinė 63 mėnesių stebėjimo analizė

17-oje lentelėje ir Kaplano-Mejerio IBLP kreivėje 12-ajame paveikslėlyje yra pateikiami galutinės analizės metu NPK įvertinti PCYC-1127-CA veiksmingumo rezultatai, kai bendra stebėjimo trukmė buvo 63 mėnesiai. IBLP rodmenų rizikos santykis anksčiau negydytiems pacientams (0,31 [95 % PI (0,14, 0,69)]) ir anksčiau gydytiems pacientams (0,22 [95 % PI (0,11, 0,43)]) atitiko IBLP rodmenų rizikos santykį ITT populiacijai.

17 lentelė: Tyrimo PCYC-1127-CA veiksmingumo rezultatai (galutinė analizė*)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA+R N = 75	Placebas+R N = 75
Išgyvenamumas be ligos progresavimo ^{a, b}		
Atvejų skaičius (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95 % PI), mėnesiais	Nepasiekta	20,3 (13,0, 27,6)
RS (95 % PI)	0,25 (0,15, 0,42)	
P-reikšmė	<0,0001	
Laikas iki kito gydymo		
Mediana (95 % PI), mėnesiais	Nepasiekta	18,1 (11,1, 33,1)
RS (95 % PI)	0,1 (0,05, 0,21)	
Geriausias bendrasis atsakas (%)		
VA	1,3	1,3

LGDA	29,3	4,0
DA	45,3	25,3
MA	16,0	13,3
Bendrasis atsako dažnis^c (VA, LGDA, DA, MA) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Bendro atsako trukmės mediana, mėnesiai (intervalas)	Nepasiekta (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Atsako dažnis (VA, LGDA, DA)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Atsako trukmės mediana, mėnesiai (intervalas)	Nepasiekta (1,9+, 58,9+)	Nepasiekta (4,6, 49,7+)
Ilgalaikio hemoglobino kiekio pagerėjimo dažnis^{c, e} (%)	77,3	42,7

PI = pasikliautinas intervalas; VA = visiškas atsakas; RS = rizikos santykis; MA = minimalus atsakas; DA = dalinis atsakas; R = rituksimabas; LGDA = labai geras dalinis atsakas

* Stebėjimo laiko tyrimo mediana = 49,7 mėnesio.

^a Įvertinta NPK.

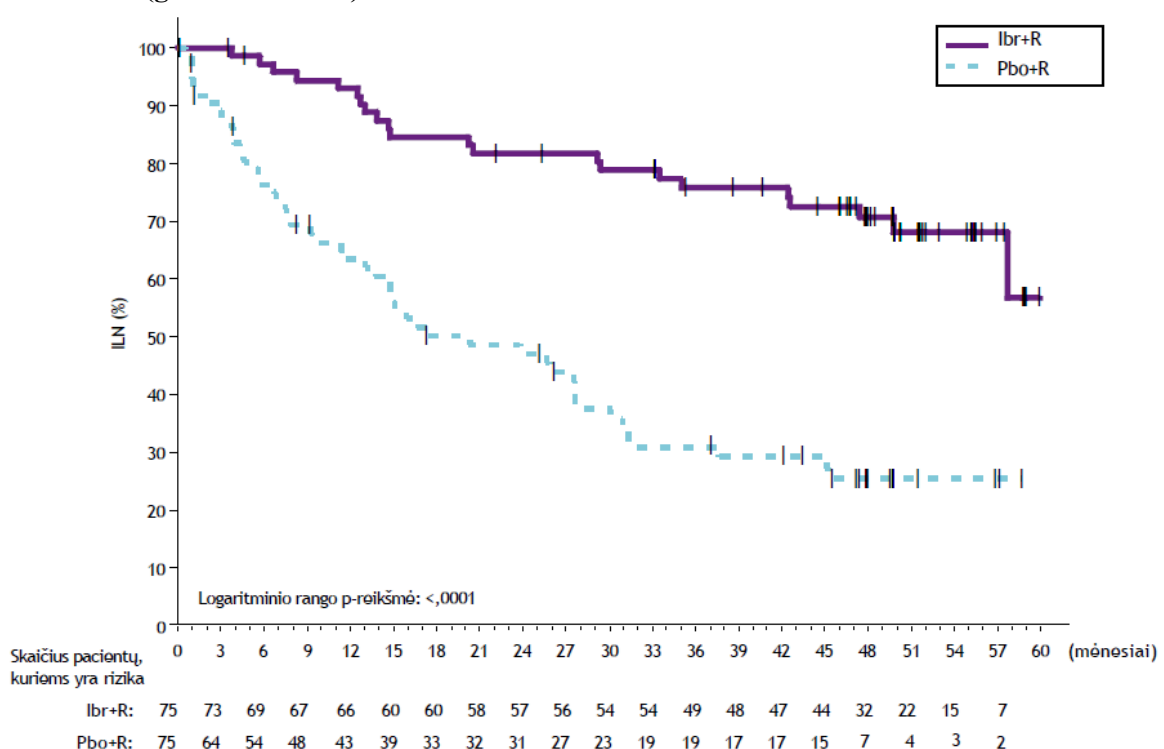
^b 4 metų IBLP įvertis buvo 70,6 % [95 % PI (58,1, 80,0)] IMBRUVICA + R grupėje, lyginant su 25,3 % [95 % PI (15,3, 36,6)] placebo + R grupėje.

^c p-reikšmė, susijusi su atsako dažniu, buvo <0,0001.

^d Atsako dažnis buvo 76 %, lyginant su 41 %, anksčiau negydytiems pacientams, ir 76 %, lyginant su 22 %, anksčiau gydytiems pacientams, atitinkamai, IMBRUVICA + R grupėje, lyginant su placebo + R grupe.

^e Apibrėžta kaip ≥ 2 g/dl padidėjimas nuo pradinės reikšmės, nepaisant kokia buvo pradinė reikšmė, arba padidėjimas iki >11 g/dl, kai pagerėjimas $\geq 0,5$ g/dl, jei pradžioje reikšmė buvo ≤ 11 g/dl.

12 pav.: PCYC-1127-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) (galutinė analizė)



Tyrimo PCYC-1127-CA buvo atskira monoterapijos grupė, sudaryta iš 31 anksčiau nuo VM gydyto paciento. Šiems pacientams ankstesnis gydymo būdas, kurio sudėtyje buvo rituksimabo, buvo neveiksmingas, ir jie buvo gydomi tik IMBRUVICA. Amžiaus mediana buvo 67 metai (intervalas 47-90 metų). Aštuoniasdešimt vienam procentui pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1, o 19 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 2 balais. Prieš tai taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 4 (intervalas nuo 1 iki 7 gydymo būdų). Esant 61 mėnesio bendro stebėjimo trukmei, tyrimo PCYC-1127-CA metu stebėtas atsako dažnis

monoterapijos grupėje NPK vertinimu buvo 77 % (0 % VA, 29 % LGDA, 48 % DA). Atsako trukmės mediana buvo 33 mėnesiai (intervalas nuo 2,4 iki 60,2 + mėnesio). NPK stebėtas bendrasis atsako dažnis monoterapijos grupėje buvo 87 % (0 % VA, 29 % LGDA, 48 % DA, 10 % MA). Bendro atsako trukmės mediana buvo 39 mėnesiai (intervalas nuo 2,07 iki 60,2 + mėnesio).

Vaikų populiacija

IMBRUVICA saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, buvo įvertintas dviejų dalių daugiacentriame atviraime 3 fazės tyrime (LYM3003), kuriame IMBRUVICA buvo vartojamas derinant su rituksimabu, ifosfamidą, karboplatiną, etopozidą ir deksametazonu (RICE), arba derinant su rituksimabu, vinkristinu, ifosfamidą, karboplatiną, idarubicinu ir deksametazonu (RVICI), kaip pagrindinis gydymas.

1-oje tyrimo dalyje (į kurią buvo įtrauktas 21 pacientas nuo 3 iki 17 metų) buvo įvertinta dozė, kuri buvo vartojama 2-oje tyrimo dalyje (į kurią buvo įtrauktas 51 pacientas nuo 3 iki 19 metų) (žr. 5.2 skyrių).

2-oje tyrimo dalyje pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti arba IMBRUVICA 440 mg/m² per parą (jaunesniems kaip 12 metų pacientams) ar 329 mg/m² (12 metų ir vyresniems pacientams) kartu su pagrindiniu gydymu, arba vien tik pagrindinis gydymas iki kol bus baigti 3 gydymo ciklai, iki transplantacijos, iki kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas. Svarbiausia vertinamoji baigtis išgyvenamumo be įvykio (IBĮ) pranašumas nebuvo pasiekta, kas reiškia, kad nebuvo nustatyta papildomos naudos pridėjus ibrutinibą prie RICE ar RVICI gydymo plano (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus per burną ibrutinibas yra greitai absorbuojamas, o T_{max} mediana yra nuo 1 iki 2 valandų. Absoliutus biologinis prieinamumas nevalgymo sąlygomis (n = 8) buvo 2,9 % (PI 90 % = 2,1-3,9) ir tapo dvigubai didesnis, vaistinį preparatą vartojant kartu su maistu. Ibrutinibo farmakokinetika pacientų, sergančių įvairiais B ląstelių piktybiniais navikais, organizme reikšmingai nesiskyrė. Ibrutinibo ekspozicija didėja vartojant iki 840 mg vaistinio preparato dozes. Pastebėta pusiausvyros apykaitos AUC, pacientams vartojant 560 mg dozę, (vidutinis rodmuo ± standartinis nuokrypis) buvo 953 ± 705 ng·val./ml. Nevalgius pavartoto ibrutinibo ekspozicija (AUC_{last}) sudarė maždaug 60 % ekspozicijos, kuri pasiekama, pavartojus vaistinį preparatą arba 30 minučių prieš valgį arba 30 minučių po valgio (pavalgius), arba praėjus 2 valandoms po labai riebių pusryčių.

Ibrutinibo tirpumas priklauso nuo pH, esant didesniai pH, tirpumas yra mažesnis. Nevalgiusiems sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 560 mg ibrutinibo dozę po prieš tai 5 dienas vartoto 40 mg omeprazolo vieną kartą per parą, palyginti su vartojusiais vien tik ibrutinibo, geometrinis AUC₀₋₂₄, AUC_{pask} ir C_{max} vidurkio santykis (90 % PI) atitinkamai buvo 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) ir 38 % (26-53 %).

Pasiskirstymas

Grįžtamas ibrutinibo prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* sudarė 97,3 % ir prisijungimas nepriklausė nuo koncentracijos nuo 50 iki 1 000 ng/ml ribose. Menamas pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{d,ss}/F) buvo maždaug 10 000 l.

Biotransformacija

Ibrutinibas metabolizuojamas pirmaisiai veikiant CYP3A4, kad susidarytų dihidrodilolio metabolitas, kuris slopina BTK maždaug 15 kartų silpniau nei ibrutinibas. Atrodo, kad CYP2D6 ibrutinibo metabolizmą veikia minimaliai.

Todėl, gydant pacientus su skirtingais CYP2D6 genotipais, atsargumo priemonių imtis nebūtina.

Eliminacija

Menamas klirensas (CL/F) yra maždaug 1 000 l/val. Ibrutinibo pusinis eliminacijos laikas yra nuo 4 iki 13 valandų.

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną radioaktyvaus žymėtojo [¹⁴C]-ibrutinibo dozę, maždaug 90 % radioaktyvios medžiagos pasišalino iš organizmo per 168 valandas, daugiausia (80 %) su išmatomis ir < 10 % su šlapimu. Nepakitęs ibrutinibas sudarė maždaug 1 % radioaktyvios medžiagos, pasišalinusios su išmatomis, ir jo visai nebuvo šlapime.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetika parodė, kad amžius reikšmingos įtakos ibrutinibo pasišalinimui iš kraujotakos neturi.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos duomenys parodė, kad ibrutinibo ekspozicija vaikams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, kurie yra 12 metų ir vyresni ir kurie per parą suvartoja 329 mg/m² dozę bei kurie yra 3 metų ir jaunesni nei 12 metų ir kurie per parą suvartoja 440 mg/m² dozę, paprastai neviršijo ekspozicijos, nustatytos suaugusiems pacientams, kurie per parą suvartodavo 560 mg dozę.

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos duomenys parodė, kad lytis neturi reikšmingos įtakos ibrutinibo pasišalinimui iš kraujotakos.

Rasė

Yra nepakankamai duomenų, leidžiančių įvertinti galimą rasės poveikį ibrutinibo farmakokinetikai.

Kūno svoris

Populiacijos farmakokinetikos duomenys parodė, kad kūno svoris (intervalas: 41-146 kg; vidutinis rodmuo [SN]: 83 [19 kg]) turi nedidelį poveikį ibrutinibo pasišalinimui.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ibrutinibo klirensas per inkstus yra minimalus, mažiau kaip 10 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų pavidalu. Specifinių tyrimų su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, iki šiol neatlikta. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekama dializė, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ibrutinibas metabolizuojamas kepenyse. Kepenų funkcijos sutrikimo tyrimas buvo atliktas su vėžiu nesergančiais tiriamaisiais, skiriant vieną 140 mg vaistinio preparato dozę nevalgius. Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka skirtingų žmonių organizmuose žymiai skyrėsi, bet buvo stebėtos vidutiniškai 2,7, 8,2 ir 9,8 karto didesnės ibrutinibo ekspozicijos (AUC_{galutinis}) tiriamiesiems, kuriems buvo atitinkamai nesunkus (n = 6, A klasės pagal *Child-Pugh*), vidutinio sunkumo (n = 10, B klasės pagal *Child-Pugh*) ir sunkus (n = 8, C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas. Laisvojo ibrutinibo frakcija taip pat didėjo didėjant sutrikimo laipsniui, atitinkamai 3,0 %, 3,8 % ir 4,8 % tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su 3,3 % atitinkamų kontrolinės grupės sveikų tiriamųjų plazmoje šio tyrimo metu. Apytikriai apskaičiuota, kad neprisijungusio ibrutinibo ekspozicija (AUC_{nesujungtas, galutinis}) tiriamųjų, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizmuose atitinkamai padidėja 4,1, 9,8 ir 13 kartų (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su nešiklių substratais ar inhibitoriais

Tyrimai *in vitro* parodė, kad ibrutinibas nėra nei P-gp, nei kitų pagrindinių nešiklių, išskyrus OCT2, substratas. Dihidrodiolio metabolitas ir kiti metabolitai yra P-gp substratai. Ibrutinibas yra P-gp ir KVAB inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau išvardyti nepageidaujami poveikiai buvo stebėti 13 savaitių trukmės tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis. Buvo nustatyta, kad ibrutinibas sukelia poveikį virškinimo traktui (minkštas išmatas ar viduriavimą ir (arba) uždegimą) ir limfoidinio audinio sunykimą žiurkėms ir šunims, vartojant pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliantis (angl., *no observed adverse effect level [NOAEL]*) 30 mg/kg per parą dozes abiejų rūšių gyvūnams. Remiantis vidutine ekspozicija (AUC), vartojant 560 mg per parą gydomąją dozę, AUC santykis, esant *NOAEL*, žiurkių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 2,6 ir 21, o šunų patinams ir patelėms, esant *NOAEL*, – atitinkamai 0,4 ir 1,8. Mažiausių poveikį sukeliančių (angl., *lowest observed effect level [LOEL]*) dozių (60 mg/kg per parą) ribos šunims buvo 3,6 karto (patinams) ir 2,3 karto (patelėms). Žiurkėms vidutinė kasos salelių ląstelių atrofija (laikoma nepageidaujama) buvo stebėta žiurkių patinams, vartojant ≥ 100 mg/kg dozes (AUC ekspozicijos riba 2,6 karto), ir nepastebėta patelėms, vartojant iki 300 mg/kg per parą dozes (AUC ekspozicijos riba 21,3 karto). Nežymiai sumažėjusios kaulo trabekulių ir žievinė dalys buvo stebėtos žiurkių patelėms, kurioms buvo skirtos ≥ 100 mg/kg per parą dozės (AUC ekspozicijos riba 20,3 karto). Visi virškinimo trakto, limfoidinio audinio ir kaulų radiniai išnyko per 6-13 savaitių laikotarpį po gydymo. Kasos radiniai iš dalies išnyko per panašius atsistatymo laikotarpius.

Toksinio poveikio tyrimų su jaunikliais neatlikta.

Kancerogeniškumas ar genotoksiškumas

6 mėnesių trukmės tyrime, ibrutinibo skiriant geriamąją forma transgeninėms (Tg.rasH2) pelėms iki 2 000 mg/kg per parą dozėmis, ibrutinibas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Jo ekspozicijos viršutinė riba buvo nuo 23 (patinams) iki 37 (patelėms) kartų didesnė, nei ibrutinibo AUC žmogaus organizme, jo vartojant 560 mg per parą dozėmis.

Ibrutinibas nesukėlė genotoksinio poveikio tyrimuose su bakterijomis, žinduolių ląstelėmis ar pelėmis.

Toksinis poveikis reprodukcijai

80 mg/kg ibrutinibo paros dozės vartojimas nėščioms žiurkėms buvo susijęs su padažnėjusiu nėštumo nutrūkimu po implantacijos bei padažnėjusiais visceraliniais (širdies ir didžiųjų kraujagyslių) apsigimimais ir skeleto pokyčiais, kai ekspozicijos ribos buvo 14 kartų didesnės už AUC, nustatytą 560 mg paros dozę vartojantiems pacientams. Vartojant ≥ 40 mg/kg paros dozę, ibrutinibas buvo susijęs su sumažėjusiu vaisiaus svoriu (AUC santykis $\geq 5,6$, palyginti su 560 mg paros dožę vartojančių pacientų). Todėl *NOAEL* vaisiui buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 1,3 kartus didesnė už AUC, kuri būna vartojant 560 mg ibrutinibo paros dožę) (žr. 4.6 skyrių).

15 mg/kg ibrutinibo paros dozės ar didesnės dozės vartojimas vaikingoms triušių patelėms buvo susijęs su skeleto defektais (nustatyti susijungę krūtinkaulio segmentai), o 45 mg/kg ibrutinibo paros dozės vartojimas buvo susijęs su padažnėjusiais persileidimais po implantacijos. Ibrutinibas sukėlė apsigimimus triušiams jo skiriant 15 mg/kg per parą (tai maždaug 2,0 kartus viršijo ekspoziciją (AUC) pacientams, sergantiems mantijos ląstelių limfoma (MLL), gavusiems 560 mg ibrutinibo per parą ir 2,8 kartus viršijo ekspoziciją pacientams, sergantiems LLL ar VM, gavusiems 420 mg ibrutinibo paros dožę). Todėl *NOAEL* vaisiui buvo 5 mg/kg per parą (maždaug 0,7 kartus didesnė už AUC, kuri būna vartojant 560 mg ibrutinibo paros dožę) (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Didžiausios tyrimų metu skirtos, iki 100 mg/kg per parą (angl. *Human Equivalent Dose [HED]* 16 mg/kg/per parą), dozės vartojimas jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio laurilsulfatas (E487)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E171)
Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 90 arba 120 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/001 (90 kietųjų kapsulių)
EU/1/14/945/002 (120 kietųjų kapsulių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. spalio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. birželio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg ibrutinibo (*ibrutinibum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 140 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 28 mg laktozės monohidrato.

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 280 mg ibrutinibo (*ibrutinibum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 280 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 56 mg laktozės monohidrato.

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 420 mg ibrutinibo (*ibrutinibum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 420 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 84 mg laktozės monohidrato.

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 560 mg ibrutinibo (*ibrutinibum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 560 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 112 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonai žalios ar žalios apvalios (9 mm) tabletės, su įspaudais vienoje pusėje „ibr“ ir kitoje „140“.

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinės pailgos (15 mm ilgio ir 7 mm pločio) tabletės, su įspaudais vienoje pusėje „ibr“ ir kitoje „280“.

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonai žalios ar žalios pailgos (17,5 mm ilgio ir 7,4 mm pločio) tabletės, su įspaudais vienoje pusėje „ibr“ ir kitoje „420“.

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos ar oranžinės pailgos (19 mm ilgio ir 8,1 mm pločio) tabletės, su įspaudais vienoje pusėje „ibr“ ir kitoje „560“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IMBRUVICA kaip monoterapija yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.

IMBRUVICA kaip monoterapija arba derinant su rituksimabu arba obinutuzumabu arba venetoklaksu yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

IMBRUVICA kaip monoterapija arba kartu su bendamustinu ir rituksimabu (BR) yra skirtas LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui.

IMBRUVICA kaip monoterapija yra skirtas Valdenštremo (*Waldenström*) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija. IMBRUVICA derinant su rituksimabu yra skirtas VM sergančių suaugusių pacientų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti skiriamas ir prižiūrimas gydytojo, turinčio gydymo antinavikiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

MLL

Rekomenduojama dozė gydyti MLL yra 560 mg vieną kartą per parą.

LLL ir VM

Rekomenduojama dozė gydyti LLL ir VM, vartojant arba vieną, arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra 420 mg vieną kartą per parą (išsamią informaciją apie gydymo vaistinių preparatų deriniais planus žr. 5.1 skyriuje).

Gydymas IMBRUVICA turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba iki tol, kai pacientas daugiau nebetoleruoja gydymo. Gydant LLL kartu su venetoklaksu, IMBRUVICA reikia skirti vieną 3 ciklus (1 ciklą sudaro 28 dienos), po to 12 ciklų IMBRUVICA skirti kartu su venetoklaksu. Visa venetoklakso dozavimo informacija pateikiama venetoklakso preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kai IMBRUVICA vartojamas derinant su anti-CD20 vaistiniais preparatais, IMBRUVICA rekomenduojama skirti prieš anti-CD20 vaistinių preparatų vartojimą, kai šie vaistiniai preparatai vartojami tą pačią dieną.

Dozės koregavimas

Vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3 inhibitoriai gali didinti ibrutinibo ekspoziciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 280 mg vieną kartą per parą, kai kartu vartojami vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai.

Ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg vieną kartą per parą arba gydymas pertraukiamas iki 7 dienų, kai kartu vartojami stiprūs CYP3A4 inhibitoriai.

Gydymą IMBRUVICA reikia sustabdyti, jei atsiranda bet kokie nauji ar pasunkėja 2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas, 3-iojo laipsnio širdies aritmijos, $\geq$ 3-iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis, 3-iojo laipsnio ar sunkesnė neutropenija su infekcija ar karščiavimu, arba 4-ojo laipsnio hematologinis toksinis poveikis. Toksinio poveikio simptomams sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba iki

pradinio lygio (atsistačius), gydymą IMBRUVICA rekomenduojama atnaujinti pagal toliau lentelėje pateiktą dozavimą.

Rekomenduojami dozės pakeitimai, esant ne kardiologiniams reiškiniams, pateikiami toliau:

Reiškiniai [†]	Toksinio poveikio simptomų pasireiškimas	Dozės koregavimas po atsistatymo MLL sergantiems pacientams	Dozės koregavimas po atsistatymo LLL / VM sergantiems pacientams
3-iojo ar 4-ojo laipsnio nehematologinis toksiškumas	Pirmas*	atnaujinti gydymą nuo 560 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą
	Antras	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą
3-iojo ar 4-ojo laipsnio neutropenija su infekcija arba karščiavimu	Trečias	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 140 mg per parą
	Ketvirtas	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	nutraukti IMBRUVICA vartojimą
4-ojo laipsnio hematologinis toksiškumas			

[†] Laipsniai nustatomi pagal nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (angl., *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI-CTCAE*) arba tarptautinio pasitarimo dėl lėtinės limfocitinės leukemijos (angl., *International Workshop on CLL, IWCLL*) kriterijus hematologiniam toksiškim poveikiui, kai yra LLL / SLL.

* Atnaujinant gydymą, remiantis naudos ir rizikos įvertinimu, jį reikia pradėti skiriant tokią pačią arba mažesnę dozę. Jeigu toksinis poveikis pasikartoja, paros dozę sumažinti 140 mg.

Rekomenduojami dozės pakeitimai, esant širdies nepakankamumui ar širdies aritmijoms, pateikiami toliau:

Reiškiniai	Toksinio poveikio simptomų pasireiškimas	Dozės koregavimas po atsistatymo MLL sergantiems pacientams	Dozės koregavimas po atsistatymo LLL / VM sergantiems pacientams
2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą
	Antras	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą	atnaujinti gydymą nuo 140 mg per parą
	Trečias	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo laipsnio širdies aritmijos	Pirmas	atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą [†]	atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą [†]
	Antras	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo ar 4-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
4-ojo laipsnio širdies aritmijos			

[†] Prieš atnaujinant gydymą, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Praleista dozė

Jeigu dozė nebuvo vartota įprastu laiku, ją galima vartoti kaip galima greičiau tą pačią dieną, grįžtant prie įprasto dozavimo kitą dieną. Pacientas neturi vartoti papildomų tablečių, norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specifinių klinikinių tyrimų neatlikta. Pacientai, kuriems buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, klinikinių tyrimų metu buvo gydyti IMBRUVICA. Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (didesnis nei 30 ml/min. kreatinino klirensas), dozės koreguoti nereikia. Turi būti palaikoma hidracija ir periodiškai stebima kreatinino koncentracija serume. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), IMBRUVICA gali būti skiriama tik tuo atveju, jeigu nauda viršija riziką, ir tokiu atveju reikia atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireiškia toksinio poveikio požymių. Duomenų apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekama dializė, gydymą nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ibrutinibas metabolizuojamas kepenyse. Kepenų funkcijos sutrikimo tyrimo duomenys parodė ibrutinibo ekspozicijos padidėjimą (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama paros dozė yra 280 mg. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama paros dozė yra 140 mg. Pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia gydymo IMBRUVICA toksinio poveikio požymių, ir, esant reikalui, reikia laikytis dozės koregavimo rekomendacijų. Nerekomenduojama skirti IMBRUVICA pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Sunki širdies liga

Pacientai, sergantys sunkia širdies ir kraujagyslių liga, nebuvo įtraukti į IMBRUVICA klinikinius tyrimus.

Vaikų populiacija

IMBRUVICA nerekomenduojama vartoti 0 – 18 metų vaikams ir paaugliams, nes veiksmingumas neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys su pacientais, sergančiais subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, yra aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

IMBRUVICA turi būti vartojamas per burną vieną kartą per parą, užgeriant stikline vandens maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną. Tabletetę reikia praryti visą užgeriant vandeniu ir negalima jos laužyti ar kramtyti. IMBRUVICA negalima vartoti kartu su greipfrutų sultimis ar karčiams citrinmedžio vaisiais (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, gydomiems IMBRUVICA, negalima vartoti preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*St. John's Wort*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su kraujavimu susiję atvejai

Buvo pranešimų apie kraujavimo atvejus su trombocitopenija ir be jos pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Šie įvykiai apima nedidelio kraujavimo atvejus, tokius kaip sumušimas, kraujavimas iš nosies ir petechijos; ir didelio kraujavimo atvejus, kai kuriuos mirtinus, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto, intrakranijinį kraujavimą ir hematuriją.

Varfarinas ar kiti vitamino K antagonistai neturi būti skiriami kartu su IMBRUVICA.

Antikoagulantų arba vaistinių preparatų, slopinančių trombocitų funkciją (antitrombocitinių vaistinių preparatų), vartojimas kartu su IMBRUVICA padidina reikšmingo kraujavimo riziką. Vartojant antikoagulantų buvo pastebėta didesnė reikšmingo kraujavimo rizika, nei vartojant antitrombocitinių vaistinių preparatų. Kai vartojama kartu su IMBRUVICA, reikia apsvarstyti gydymo antikoaguliantu ar antitrombocitiniu vaistiniu preparatu riziką ir naudą. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai.

Turi būti vengiama vartoti papildų, tokių kaip žuvų taukai ir vitamino E preparatai.

IMBRUVICA reikėtų nevartoti mažiausiai 3–7 dienas prieš operaciją ir po jos, priklausomai nuo operacijos rūšies ir kraujavimo rizikos.

Su kraujavimu susijusių įvykių mechanizmas nėra visiškai suprantamas. Pacientai su įgimta hemoragine diateze nebuvo tirti.

Leukostazė

Buvo pranešimų apie leukostazės atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius ($> 400\,000/\text{mkl}$) gali rodyti padidintą riziką. Reikia apsvarstyti laikinai nutraukti gydymą IMBRUVICA. Pacientus reikia atidžiai stebėti. Prireikus turi būti skiriamas palaikomasis gydymas, įskaitant skysčių korekciją ir (arba) ląstelių kiekio mažinimą.

Blužnies plyšimas

Buvo gauta pranešimų apie blužnies plyšimo atvejus, nutraukus gydymą IMBRUVICA. Kai gydymas IMBRUVICA yra pertraukiamas arba nutraukiamas, reikia atidžiai stebėti ligos eigą ir blužnies dydį (pvz., atlikti klinikinį įvertinimą, ultragarso tyrimą). Pacientai, kuriems atsirado skausmas kairėje viršutinėje pilvo dalyje arba kairiojo peties viršūnėje, turi būti įvertinti ir turi būti apsvarstyta blužnies plyšimo diagnozė.

Infekcijos

IMBRUVICA gydytiems pacientams buvo stebėtos infekcijos (įskaitant sepsį, neutropeninį sepsį, bakterinę, virusinę ar grybelinę infekcijas). Kai kurios iš šių infekcijų buvo susijusios su hospitalizacija ir mirtimi. Daugumai pacientų, kuriems buvo mirtinos infekcijos, taip pat buvo neutropenija. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia karščiavimas, kepenų funkcijos tyrimų rodiklių nukrypimas nuo normos, neutropenija ir infekcijos, ir prireikus pradėti gydymą nuo infekcijų. Apsvarstykite profilaktines priemones, atsižvelgdami į standartinę pacientų, kuriems yra padidėjusi oportunistinių infekcijų rizika, priežiūrą.

Buvo pranešimų apie invazinių grybelinių infekcijų atvejus, įskaitant aspergiliozę, kriptokokozę ir pneumocistozę, po ibrutinibo vartojimo. Invazinių grybelinių infekcijų atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo susiję su mirtinomis išėjimais.

Buvo pranešta apie progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus, įskaitant mirtinus, po ibrutinibo vartojimo pacientams, anksčiau arba kartu gydytiems imunosupresantais. Pacientams, kuriems atsirado naujų arba sunkėja neurologiniai, pažinimo ar elgesio požymiai ar simptomai, gydytojai turi įvertinti PDL riziką diferencinės diagnostikos metu. Įtarus PDL, būtinas tinkamas diagnostinis ištyrimas ir gydymo sustabdymas iki tol, kol bus paneigta PDL. Jeigu yra kokių nors abejonių, reikia apsvarstyti būtinybę kreiptis į neurologą ir imtis tinkamų PDL diagnostikos priemonių, įskaitant magnetinio rezonanso skenavimą, teikiant pirmenybę tyrimui naudojant kontrastinę medžiagą, smegenų skysčio tyrimą, norint aptikti JC virusų DNR, ir kartoti neurologinius įvertinimus.

Kepenų sutrikimų atvejai

IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė toksinio poveikio kepenims atvejų, hepatito B reaktyvacijos atvejų ir hepatito E atvejų, kurie gali būti lėtiniai. IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė kepenų funkcijos nepakankamumas, įskaitant mirtinus atvejus. Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA reikia įvertinti kepenų funkciją ir virusinio hepatito būklę. Gydymo metu periodiškai

reikia stebėti pacientų kepenų funkcijos rodiklių pokyčius. Jei kliniškai būtina, pagal vietines medicinos gaires dėl infekcinio hepatito reikia atlikti virusų kiekio ir serologinius tyrimus. Pacientams, kuriems diagnozuoti kepenų sutrikimo atvejai, reikia apsvarstyti galimybę pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistu dėl gydymo.

Citopenijos

Buvo pranešta apie gydymo sukeltas 3-iojo ar 4-ojo laipsnių citopenijas (neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją) pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Reikia kas mėnesį atlikti bendrąjį kraujo tyrimą.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Buvo pranešta apie IPL atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA. Pacientus reikia stebėti dėl IPL simptomų. Jei atsiranda simptomų, reikia nutraukti IMBRUVICA vartojimą ir tinkamai gydyti IPL. Jei simptomai išlieka, reikia įvertinti gydymo IMBRUVICA riziką bei naudą ir laikytis dozės keitimo gairių.

Širdies aritmija ir širdies nepakankamumas

Gydytiems IMBRUVICA pacientams pasireiškė mirtinos ir sunkios širdies aritmijos ir širdies nepakankamumas. Didesnė reiškinų, įskaitant staigius mirtinus su širdies funkcija susijusius reiškinus, rizika yra senyviems pacientams, pacientams, kurių funkcinė būklė ≥ 2 balai pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (ECOG) skalę, ar pacientams, sergantiems gretutinėmis širdies ligomis. Buvo pranešta apie prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, skilvelių tachiaritmiją bei širdies nepakankamumą, ypač pacientams su ūminėmis infekcijomis ar širdies rizikos veiksniais, įskaitant hipertenziją, cukrinį diabetą ir kuriems anksčiau buvo širdies aritmija.

Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA reikia atitinkamai įvertinti širdies ligų istoriją ir širdies funkciją. Gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia klinikinio širdies funkcijos blogėjimo požymiai, ir jiems pasireiškus taikyti atitinkamą gydymą. Reikia apsvarstyti tolimesnių tyrimų (pvz., EKG, echokardiogramos) skyrimą, kaip numatyta pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų.

Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA, pacientams, kuriems yra atitinkamų širdies sutrikimų rizikos veiksnių, reikia atidžiai įvertinti naudą ir (arba) riziką. Gali būti apsvarstytas alternatyvus gydymo skyrimas.

Pacientams, kuriems atsiranda skilvelių tachiaritmijos požymių ir (arba) simptomų, gydymas IMBRUVICA turi būti laikinai nutrauktas, ir, prieš galimai atnaujinant gydymą, turi būti atliktas kruopštus klinikinis naudos / rizikos įvertinimas.

Pacientams, kuriems jau yra prieširdžių virpėjimas, dėl kurio būtina gydyti antikoagulantais, reikia apsvarstyti kitokio nei IMBRUVICA gydymo galimybes. Pacientams, kuriems prieširdžių virpėjimas išsivysto gydymo IMBRUVICA metu, reikia išsamiai įvertinti tromboembolinės ligos riziką. Pacientams, kuriems yra didelė rizika ir nėra kitokio nei IMBRUVICA gydymo galimybių, reikia apsvarstyti atidžiai kontroliuojamą gydymą antikoagulantais.

Pacientus reikia stebėti, ar gydymo IMBRUVICA metu nepasireiškia širdies nepakankamumo požymių ir simptomų. Kai kurie iš šių širdies nepakankamumo atvejų praėjo arba palengvėjo nutraukus IMBRUVICA vartojimą arba sumažinus dozę.

Smegenų kraujagyslių sutrikimai

Pranešta apie smegenų kraujagyslių sutrikimo, praeinančio smegenų išemijos priepuolio ir išeminio insulto atvejus pacientams, gydytiems IMBRUVICA, įskaitant mirtinus atvejus, kartu pasireiškiant ir nepasireiškiant prieširdžių virpėjimui ir (arba) hipertenzijai. Iš atvejų, kuriems užfiksuotas latentinis periodas, laikotarpis nuo gydymo IMBRUVICA pradžios iki išeminių centrinės nervų sistemos kraujagyslių būklių išsivystymo dažniausiai buvo keli mėnesiai (78 % atvejų daugiau nei 1 mėn., o 44 proc. atvejų – daugiau nei 6 mėn.), kas rodo, kad pacientus reikia reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių „Širdies aritmija ir hipertenzija“ ir 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Gydant IMBRUVICA buvo pranešta apie naviko lizės sindromą (NLS). Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Atidžiai stebėkite šiuos pacientus ir taikykite tinkamas atsargumo priemones.

Nemelanominis odos vėžys

Apibendrintais palyginamųjų atsitiktinių imčių III fazės tyrimų duomenimis, apie nemelanominį odos vėžį dažniau buvo pranešta pacientams, gydytiems IMBRUVICA, nei pacientams, gydytiems palyginamaisiais preparatais. Stebėkite pacientus, ar jiems nepasireiškia nemelanominis odos vėžys.

Hipertenzija

IMBRUVICA gydytiems pacientams pasireiškė hipertenzija (žr. 4.8 skyrių). IMBRUVICA gydomiems pacientams reikia reguliariai stebėti kraujospūdį ir gydymo IMBRUVICA metu, jei reikia, skirti vartoti antihipertenzinius vaistinius preparatus arba koreguoti jų dozę.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Buvo gauta pranešimų apie HLH atvejus (įskaitant mirtinus atvejus) pacientams, gydytiems IMBRUVICA. HLH yra gyvybei pavojingas patologinės imuninės aktyvacijos sindromas, pasireiškiantis ypač sunkaus sisteminio uždegimo klinikiniais požymiais ir simptomais. HLH pasireiškia karščiavimu, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, dideliu feritino kiekiu serume ir citopenijomis. Pacientus reikia informuoti apie HLH simptomus. Pacientus, kuriems pasireiškė ankstyvieji patologinės imuninės aktyvacijos požymiai, reikia nedelsiant įvertinti ir turi būti apsvaistytas HLH diagnozė.

Vaistų tarpusavio sąveika

Stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių vartojimas kartu su IMBRUVICA gali padidinti ibrutinibo ekspoziciją ir todėl gali padidėti toksinio poveikio rizika. Priešingai, gretutinis CYP3A4 induktorių vartojimas gali sumažinti IMBRUVICA ekspoziciją ir todėl atsiranda veiksmingumo stokos rizika. Todėl, kai tik įmanoma, reikia vengti kartu su IMBRUVICA vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius ir stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, o sprendimas šių vaistų vartoti kartu turi būti svarstomas tik tuo atveju, kai galima nauda aiškiai viršija galimą riziką. Esant būtinybei vartoti CYP3A4 inhibitorių, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia IMBRUVICA toksinio poveikio požymių (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Esant būtinybei vartoti CYP3A4 induktorių, reikia atidžiai stebėti pacientus dėl IMBRUVICA veiksmingumo stokos požymių.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys privalo vartoti efektyvų kontracepcijos metodą IMBRUVICA vartojimo metu (žr. 4.6 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ibrutinibas pirmiausia metabolizuojamas citochromo P450 fermento 3A4 (CYP3A4).

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje

Gretutinis IMBRUVICA ir vaistinių preparatų, kurie stipriai ar vidutiniškai slopina CYP3A4, vartojimas gali padidinti ibrutinibo ekspoziciją ir stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimas turi būti vengtinas.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Kartu vartojamas ketokonazolas, labai stiprus CYP3A4 inhibitorius, 18 sveikų nevalgusių tiriamųjų padidino ibrutinibo ekspoziciją ($C_{\max}$ ir AUC) atitinkamai 29 ir 24 kartus. Modeliavimas nevalgymo sąlygomis parodė, kad stiprus CYP3A4 inhibitorius klaritromicinas gali padidinti ibrutinibo AUC 14 kartų. Pacientams, kuriems yra B ląstelių piktybiniai navikai, vartojant IMBRUVICA su maistu, gretutinis stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vorikonazolo vartojimas padidino $C_{\max}$ iki 6,7 kartų ir AUC iki 5,7 kartų. Reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ketokonazolą, indinavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, klaritromiciną, telitromiciną, itrakonazolą, nefazodoną, kobicistatą, vorikonazolą ir pozakonazolą). Jeigu nauda viršija riziką ir yra būtina vartoti stiprų CYP3A4 inhibitorių, sumažinkite IMBRUVICA dozę iki 140 mg tol, kol yra vartojamas inhibitorius, arba laikinai nutraukite IMBRUVICA (7 dienoms ar trumpiau). Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai

Pacientams, kuriems yra B ląstelių piktybiniai navikai, vartojant IMBRUVICA su maistu, kartu vartojamas CYP3A4 inhibitorius eritromicinas $C_{\max}$ padidino iki 3,4 karto ir AUC iki 3 kartų. Jeigu reikia vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (pvz., flukonazolą, eritromiciną, amprenavirą, aprepitantą, atazanavirą, ciprofloksaciną, krizotinibą, diltiazemą, fosamprenavirą, imatinibą, verapamilį, amjodaroną ir dronedaroną), sumažinkite IMBRUVICA dozę iki 280 mg tol, kol yra vartojamas inhibitorius. Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Silpni CYP3A4 inhibitoriai

Modeliavimas nevalgymo sąlygomis parodė, kad silpni CYP3A4 inhibitoriai azitromicinas ir fluvoksaminas gali padidinti ibrutinibo AUC < 2 kartus. Vartojant kartu su silpnais inhibitoriais, dozės keisti nereikia. Atidžiai stebėkite pacientą dėl toksinio poveikio pasireiškimo ir, esant reikalui, laikykitės dozės koregavimo rekomendacijų.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra CYP3A4 inhibitorių, aštuoniems sveikiems tiriamiesiems ibrutinibo ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) padidėjo atitinkamai maždaug 4 ir 2 kartus. Gydomo IMBRUVICA metu reikia vengti vartoti greipfrutų ir karčiavaisio citrinmedžio vaisių, nes jų sudėtyje yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje

IMBRUVICA vartojimas su CYP3A4 induktoriais gali sumažinti ibrutinibo koncentraciją plazmoje.

Kartu vartojamas rifampicinas, stiprus CYP3A4 induktorius, 18 sveikų nevalgusių tiriamųjų sumažino ibrutinibo ekspoziciją ($C_{\max}$ ir AUC) atitinkamai 92 % ir 90 %. Reikia vengti vartoti kartu stiprius ar vidutiniškai CYP3A4 sužadinančius vaistinius preparatus (pvz., karbamazepiną, rifampiciną, fenitoiną). Gydomo IMBRUVICA metu preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti negalima, nes gali sumažėti veiksmingumas. Reikia rinktis kitus vaistinius preparatus, kurie CYP3A4 sužadina silpniau. Jei nauda viršija riziką ir stiprus ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius privalo būti vartojamas, reikia atidžiai stebėti pacientus dėl veiksmingumo stokos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Silpni induktoriai gali būti vartojami kartu su IMBRUVICA, tačiau reikėtų stebėti pacientus dėl galimos veiksmingumo stokos.

Ibrutinibo tirpumas priklauso nuo pH, esant didesniai pH, tirpumas yra mažesnis. Mažesnis $C_{\max}$ buvo stebėtas nevalgiusiems sveikiems tiriamiesiems, išgėrus vienkartinę 560 mg ibrutinibo dozę po prieš tai 5 dienas vartoto 40 mg omeprazolo vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Nėra įrodymų, kad mažesnis $C_{\max}$ turėtų klinikinės reikšmės, ir pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH (pvz., protonų siurblio inhibitoriai), buvo vartojami be apribojimų.

Medžiagos, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti ibrutinibas

Ibrutinibas yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB [angl. BCRP]) inhibitorius *in vitro*. Kadangi nėra klinikinių duomenų apie šią sąveiką, negalima atmesti, kad, pavartojus terapinę dozę,

ibrutinibas gali slopinti žarnų P-gp ir KVAB. Norint sumažinti sąveikos virškinimo trakte galimybę, geriamuosius siauro terapinio indekso P-gp ar KVAB substratus, tokius kaip digoksinas ar metotreksatas, reikia vartoti likus ne mažiau kaip 6 valandoms iki IMBRUVICA vartojimo arba praėjus bent 6 valandoms po jo pavartojimo. Ibrutinibas taip pat gali slopinti KVAB kepenyse ir padidinti vaistinių preparatų, kurie yra šalinami pro kepenis dalyvaujant KVAB, tokių kaip rozuvastatinas, ekspoziciją.

Tyrimų metu, LLL sergantiems pacientams skiriant ibrutinibą (420 mg) kartu su venetoklaksu (400 mg) buvo stebimas venetoklakso ekspozicijos padidėjimas (maždaug 1,8 karto, remiantis AUC rodmenimis), lyginant su venetoklakso monoterapijos duomenimis.

Vaistų sąveikos tyrime su pacientais, sergančiais B ląstelių piktybiniais navikais, vienkartinė 560 mg ibrutinibo dozė neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 substrato midazolamo ekspozicijai. To paties tyrimo metu 2 savaites gydant 560 mg per parą vartojama ibrutinibo doze, nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio), CYP3A4 substrato midazolamo ar CYP2B6 substrato bupropiono farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, IMBRUVICA, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui. Moterys turi vengti pastoti, kol vartoja IMBRUVICA ir iki 3 mėnesių po gydymo pabaigos. Todėl vaisingos moterys privalo vartoti efektyvias kontracepcijos priemones, kol vartoja IMBRUVICA ir tris mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

IMBRUVICA negalima vartoti nėštumo metu. Duomenų apie IMBRUVICA vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nėra žinoma, ar ibrutinibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos žindomam vaikui. Gydymo IMBRUVICA metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Didžiausios tyrimų metu skirtos, iki 100 mg/kg per parą (lygiavertė dozė žmogui, angl. *Human Equivalent Dose [HED]* 16 mg/kg per parą), dozės vartojimas jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukcijai nesukėlė (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie ibrutinibo poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IMBRUVICA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Buvo pranešta apie nuovargį, galvos svaigimą ir asteniją kai kuriems pacientams, vartojantiems IMBRUVICA, ir į tai turi būti atsižvelgta, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo viduriavimas, neutropenija, skeleto ir raumenų skausmas, kraujavimas (pvz., kraujosruvos), išbėrimas, pykinimas, trombocitopenija, artralgija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Dažniausios 3-iojo arba 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo neutropenija, limfocitozė, trombocitopenija, hipertenzija ir pneumonija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Saugumo duomenų informacija remiasi apibendrintais 1981 paciento, gydyto IMBRUVICA keturiuose II fazės klinikiniuose tyrimuose, aštuoniuose III fazės atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir poregistraciniais duomenimis. Pacientai, gydyti nuo MLL, klinikinių tyrimų metu gavo 560 mg IMBRUVICA vieną kartą per parą, o pacientai, gydyti nuo LLL arba VM, klinikinių tyrimų metu gavo 420 mg IMBRUVICA vieną kartą per parą. Visiems pacientams klinikinių tyrimų metu IMBRUVICA buvo skiriamas tol, kol liga ėmė progresuoti arba kai pacientai nebetoleravo gydymo, išskyrus tyrimus, kuriuose IMBRUVICA buvo skiriamas kartu su venetoklaksu, ir pacientams buvo taikomas fiksuotos trukmės gydymas (tyrimai CLL3011 ir PCYC-1142-CA). Gydymo IMBRUVICA trukmės mediana bendrajame duomenų rinkinyje buvo 14,7 mėnesio. LLL / smulkių limfocitų limfomos (SLL) gydymo trukmės mediana buvo 14,7 mėnesio (iki 52 mėnesių); MLL - 11,7 mėnesio (iki 28 mėnesių); VM - 21,6 mėnesio (iki 37 mėnesių).

Nepageidaujamos reakcijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti B ląstelių piktybiniai navikai, gydytiems ibrutinibu, ir nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu ar poregistracinio stebėjimo laikotarpiu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos pacientams, kuriems yra B ląstelių limfomos[†]

Organų sistemų klasė	Dažnis (visi laipsniai)	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių (%)	3 arba didesnio laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Pneumonija ^{*#}	12	7
		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	21	1
		Odos infekcija [*]	15	2
	Dažnas	Sepsis ^{*#}	3	3
		Šlapimo takų infekcija	9	1
		Sinusitas [*]	9	1
	Nedažnas	Kriptokokinės infekcijos [*]	<1	0
		Pneumocistinės infekcijos ^{*#}	<1	<1
		<i>Aspergillus</i> infekcijos [*]	<1	<1
		Hepatito B reaktyvacija ^{@ #}	<1	<1
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Nemelanominis odos vėžys [*]	5	1
		Bazinių ląstelių karcinoma	3	<1
		Plokščialąstelinė karcinoma	1	<1
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutropenija [*]	39	31
		Trombocitopenija [*]	29	8
		Limfocitozė [*]	15	11
	Dažnas	Febrilinė neutropenija	4	4
		Leukocitozė	4	4
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas	Leukostazės sindromas	<1	<1
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Intersticinė plaučių liga ^{*#}	2	<1
	Dažnas	Hiperurikemija	9	1
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Naviko lizės sindromas	1	1
	Labai dažnas	Svaigulys	12	<1
		Galvos skausmas	19	1
	Dažnas	Periferinė neuropatija [*]	7	<1
Akių sutrikimai	Nedažnas	Smegenų kraujagyslių sutrikimas [#]	<1	<1
		Praeinantis išemijos priepuolis	<1	<1
		Išeminis insultas [#]	<1	<1
	Dažnas	Miglotas matymas	6	0
		Akies kraujosruva [‡]	<1	0

Širdies sutrikimai	Dažnas	Širdies nepakankamumas ^{*,#} Prieširdžių virpėjimas	2 8	1 4
	Nedažnas	Skilvelių tachiaritmija ^{*,#} Širdies sustojimas [#]	1 <1	<1 <1
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hemoragija ^{*,#} Kraujosruvos [*] Hipertenzija [*]	35 27 18	1 <1 8
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies Petechijos	9 7	<1 0
	Nedažnas	Subdurinė hematoma [#]	1	<1
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas	47	4
		Vėmimas	15	1
		Stomatitas [*]	17	1
		Pykinimas	31	1
		Vidurių užkietėjimas	16	<1
		Dispepsija	11	<1
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Kepenų nepakankamumas ^{*,#}	<1	<1
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas [*]	34	3
	Dažnas	Dilgėlinė	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onichoklazija	4	0
	Nedažnas	Angioneurozinė edema	<1	<1
		Panikulitas [*]	<1	<1
		Neutrofilinės dermatozės [*]	<1	<1
		Piogeninė granuloma	<1	0
		Odos vaskulitas	<1	0
	Retas	Stivenso ir Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	<1	<1
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija	24	2
		Raumenų spazmai	15	<1
		Skeleto ir raumenų skausmas [*]	36	3
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Ūminis inkstų pažeidimas [#]	<2	<1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas	19	1
		Periferinė edema	16	1
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	10	<1

† Dažniai suapvalinti iki artimiausio sveiko skaičiaus.

* Apima keletą nepageidaujamos reakcijos sąvokų.

‡ Kai kuriais atvejais susijusi su regėjimo praradimu.

Įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus.

@ Atrankai naudotas žemiausio lygio terminas (angl. *Lower level term*, LLT).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nutraukimas ir dozės sumažinimas dėl nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo

Iš 1981 paciento, kuriam buvo diagnozuoti B ląstelių piktybiniai navikai, gydyto IMBRUVICA, 6 % nutraukė gydymą pirmiausia dėl nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pneumoniją, prieširdžių virpėjimą, neutropeniją, išbėrimą, trombocitopeniją ir kraujavimą. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę, pasireiškė maždaug 8 % pacientų.

Senyvi pacientai

Iš 1981 paciento, gydyto IMBRUVICA, 50 % buvo 65 metų ar vyresni. 3-ojo laipsnio ar sunkesnė pneumonija (11 % pacientų, kurie buvo 65 metų ar vyresni, palyginti su 4 % pacientų, kuriems buvo mažiau kaip 65 metai) ir trombocitopenija (11 % pacientų, kurie buvo 65 metų ar vyresni, palyginti su 5 % pacientų, kuriems buvo mažiau kaip 65 metai) pasireiškė dažniau tarp senyvų pacientų, gydytų IMBRUVICA).

Ilgalaikis saugumas

Buvo išanalizuoti 1284 pacientų (kuriems anksčiau nebuvo gydyta LLL / SLL n = 162, kuriems buvo recidyvuojanti ar refrakterinė LLL / SLL n = 646, kuriems buvo recidyvuojanti ar refrakterinė MLL n = 370 ir kuriems buvo VM n = 106) daugiau kaip 5-erių metų ilgalaikio gydymo IMBRUVICA saugumo duomenys. LLL / SLL gydymo trukmės mediana buvo 51 mėnuo (intervalas nuo 0,2 iki 98 mėnesių), o, atitinkamai, 70 % ir 52 % pacientų buvo gydomi ilgiau nei 2 metus ir ilgiau nei 4 metus. MLL gydymo trukmės mediana buvo 11 mėnesių (intervalas nuo 0 iki 87 mėnesių), kai, atitinkamai, 31 % ir 17 % pacientų buvo gydomi ilgiau nei 2 metus ir ilgiau nei 4 metus. VM gydymo trukmės mediana buvo 47 mėnesiai (intervalas nuo 0,3 iki 61 mėnesio), kai, atitinkamai, 78 % ir 46 % pacientų buvo gydomi ilgiau kaip 2 metus ir ilgiau kaip 4 metus. Bendrosios nustatytos saugumo savybės IMBRUVICA vartojusiems pacientams išliko panašios ir, išskyrus hipertenzijos paplitimo padidėjimą, jokių naujų saugumo signalų nustatyta nebuvo. 3-iojo ar didesnio laipsnio hipertenzijos paplitimas buvo 4 % (0-1-siais metais), 7 % (1-2-siais metais), 9 % (2-3-siais metais), 9 % (3-4-siais metais) ir 9 % (4-5-siais metais); 5 metų laikotarpiu bendras dažnis buvo 11 %.

Vaikų populiacija

Saugumo įvertinimas remiasi 3 fazės tyrimo, kuriame IMBRUVICA buvo vartojamas derinant su rituksimabu, ifosfamidu, karboplatina, etopozidu ir deksametazonu (RICE), arba derinant su rituksimabu, vinkristinu, ifosfamidu, karboplatina, idarubicinu ir deksametazonu (RVICI), kaip pagrindinis gydymas arba vien tik kaip pagrindinis gydymas vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams (nuo 3 iki 19 metų), sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). Šio tyrimo metu naujų nepageidaujamų reakcijų pastebėta nebuvo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie IMBRUVICA perdozavimą yra nedaug. I fazės tyrime, kuriame pacientai gavo iki 12,5 mg/kg kūno svorio per parą dozę (1 400 mg/per parą), maksimali toleruojama dozė nebuvo pasiekta. Atskirame tyrime vienam sveikam tiriamajam pavartojus 1680 mg dozę, pasireiškė grįžtamas 4-ojo sunkumo laipsnio kepenų fermentų [aspartataminotransferazės (AST) ir alaninaminotransferazės (ALT)] suaktyvėjimas. Specifinio priešnuodžio IMBRUVICA nėra. Pacientai, nuriję didesnę nei rekomenduojama dozę, turi būti atidžiai stebimi ir skiriamas tinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteino kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EL01.

Veikimo mechanizmas

Ibrutinibas yra stiprus mažos molekulės Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitorius. Ibrutinibas kovalentine jungtimi susiriša su BTK aktyvios vietos cisteino liekana (Cys-481), dėl to atsiranda nepertraukiamas BTK fermentinio aktyvumo slopinimas. *Tec* kinazių šeimai priklausanti BTK yra svarbi B ląstelių antigeno receptoriaus (angl., *B-cell antigen receptor [BCR]*) ir citokino receptoriaus mechanizmų signalinė molekulė. *BCR* mechanizmas yra įtrauktas į kelių B ląstelių piktybinių navikų, įskaitant MLL, difuzinės didžiųjų B ląstelių limfomos (DDBLL), folikulinės limfomos ir LLL, patogenezę. Dėl BTK pagrindinio poveikio signalų perdavimui per B ląstelių paviršiaus receptorius aktyvuojasi mechanizmai, būtini B ląstelių informacijos apsaugai, chemotaksiui ir adhezijai.

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad ibrutinibas veiksmingai slopina piktybinių B ląstelių proliferaciją ir išgyvenimą *in vivo*, taip pat ląstelių migraciją ir substrato adheziją *in vitro*.

Ikiklinikiniuose naviko modeliuose ibrutinibo ir venetoklakso derinys, lyginant su kiekviena atskirai skiriama medžiaga, padidino ląstelių apoptozę ir priešnavikinį aktyvumą. Ibrutinibo sukeltas BTK slopinimas padidina LLL ląstelių priklausomybę nuo BCL-2 ląstelių išlikimo signalų perdavimo kelio, tuo tarpu venetoklakso slopina BCL-2 signalų perdavimo kelią, sukeliantį apoptozę.

Limfocitozė

Pradėjus gydymą, maždaug trims ketvirtadaliams LLL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti IMBRUVICA, buvo stebėtas grįžtamasis limfocitų kiekio padidėjimas (t. y. padidėjimas ≥ 50 % nuo pradinių rodmenų ir absoliutus kiekis $> 5\,000/\text{mkl}$), kuris dažnai buvo susijęs su limfadenopatijos sumažėjimu. Šis poveikis taip pat buvo stebėtas maždaug vienam trečdaliui recidyvuojančia arba refrakterine MLL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti IMBRUVICA. Ši stebėta limfocitozė yra farmakodinaminis poveikis ir neturėtų būti laikoma ligos progresavimu, kai nėra kitų klinikinių radinių. Abiejų ligų atveju limfocitozė paprastai atsiranda per pirmąjį IMBRUVICA gydymo mėnesį ir paprastai išnyksta per laikotarpį, kurio mediana yra 8,0 savaitės pacientams, sergantiems MLL, ir 14 savaičių pacientams, sergantiems LLL. Kai kuriems pacientams buvo stebėtas didelis limfocitų kiekio kraujyje padidėjimas (t. y., $> 400\,000/\text{mkl}$).

Pacientams, sergantiems VM ir gydytiems IMBRUVICA, limfocitozė stebėta nebuvo.

Trombocitų agregacija *in vitro*

Tyrimo *in vitro* metu ibrutinibas parodė, kad slopina kolageno sukeltą trombocitų agregaciją. Ibrutinibas neparodė reikšmingo trombocitų agregacijos slopinimo, naudojant kitus trombocitų agregacijos agonistus.

Poveikis QT / QTc intervalui ir širdies elektrofiziologijai

Ibrutinibo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas 20 sveikų vyriškos ir moteriškos lyties tiriamųjų atsitiktinių imčių dvigubai koduotame išsamiaje QT tyrime su placebo ir aktyviu kontroliniu preparatu. Vartojant gydymą dozę viršijančią 1 680 mg dozę, ibrutinibas jokių kliniškai reikšmingų mastų nepailgino QTc intervalo. Koreguoto vidutinio skirtumo gydymo pradžioje tarp ibrutinibo ir placebo dvipusio 90 % PI didžiausia viršutinė riba buvo mažesnė kaip 10 ms. Tame pačiame tyrime buvo stebėtas nuo koncentracijos priklausomas QTc intervalo sutrumpėjimas (-5,3 ms [90 % PI: -9,4, -1,1], kai C_{max} buvo 719 ng/ml po gydymą dozę viršijančios 1 680 mg dozės pavartojimo).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

MLL

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas recidyvuojančia ar refrakterine MLL sergantiems pacientams buvo įvertinti viename atviraime daugiacentriame II fazės tyrime (PCYC-1104-CA), kuriame dalyvavo 111 pacientų. Amžiaus mediana buvo 68 metai (svyravo nuo 40 iki 84 metų), 77 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 92 % – baltųjų rasės. Pacientai, kurių funkcinė būklė buvo įvertinta 3 ar daugiau balų pagal ECOG skalę, nebuvo įtraukti į šį tyrimą. Laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo 42 mėnesiai, o pacientui anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 3 (svyravo nuo 1 iki 5 gydymo būdų), įskaitant 35 % tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo taikyta didelių dozių chemoterapija, 43 % anksčiau buvo gydyti bortezomibu, 24 % anksčiau vartojo lenalidomidą ir 11 % anksčiau buvo persodintos autologinės ar alogeninės kamieninės ląstelės. Tyrimo pradžioje 39 % pacientų turėjo labai didelį naviką (≥ 5 cm), 49 % turėjo didelės rizikos balą pagal supaprastintą MLL tarptautinį prognostinį indeksą (angl., *MCL International Prognostic Index [MIPI]*) ir 72 % atrankos metu buvo diagnozuota progresavusi liga (papildomų limfmazgių ir (arba) kaulų čiulpų pažeidimas).

IMBRUVICA buvo vartojama geriant po 560 mg vieną kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Naviko atsakas buvo vertintas pagal peržiūrėtus tarptautinės darbo grupės (TDG) ne Hodžkino limfomai (NHL) kriterijus. Šio tyrimo svarbiausioji

vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas bendrojo atsako dažnis (BAD). Atsako į IMBRUVICA duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. BAD ir AT pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL (PCYC-1104-CA tyrimas)

	Iš viso N = 111
BAD (%)	67,6
95 % PI (%)	(58,0; 76,1)
VA (%)	20,7
DA (%)	46,8
AT mediana (VA+DA) (mėnesiais)	17,5 (15,8, NP)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė pradinis atsakas, mediana mėnesiais (kitimo sritis)	1,9 (1,4-13,7)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė VA, mediana mėnesiais (kitimo sritis)	5,5 (1,7-11,5)

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; BAD = bendrasis atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; NP = nepasiekta.

Veiksmingumo duomenys buvo papildomai įvertinti nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) parodant, kad BAD yra 69 %, visiško atsako (VA) dažnis – 21 % ir dalinio atsako (DA) dažnis – 48 %. NPK nustatyta AT mediana buvo 19,6 mėnesio.

Bendrasis atsakas į IMBRUVICA nepriklausė nuo ankstesnio gydymo, įskaitant gydymą bortezomibu ir lenalidomidu, ar pagrindinių rizikos ar prognostinių veiksnių, naviko dydžio, lyties ar amžiaus.

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas MLL sergantiems pacientams buvo įvertinti randomizuotame atvirame daugiacentriame III fazės tyrime (PCYC MCL3001), kuriame dalyvavo 280 pacientų. Pacientai atsitiktiniu būdu 1:1 santykiu buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta arba gerti IMBRUVICA 560 mg dozę vieną kartą per parą 21 dieną, arba leisti į veną 175 mg temsirolimuzo dozę 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją pirmojo 21 dienų ciklo paromis, o vėliau 75 mg dozę 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją visų kitų 21 dienų ciklų paromis. Abiejų grupių pacientų gydymas buvo tęsiamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Amžiaus mediana buvo 68 metai (svyravo nuo 34 iki 88 metų), 74 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 87 % – baltųjų rasės. Laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo 43 mėnesiai, o pacientui anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (kitimo sritis nuo 1 iki 9 gydymo planų), įskaitant 51 % tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo taikyta didelių dozių chemoterapija, 18 % anksčiau buvo gydyti bortezomibu, 5 % anksčiau vartojo lenalidomidą ir 24 % anksčiau buvo persodintos kamieninės ląstelės. Tyrimo pradžioje 53 % pacientų navikas buvo labai didelis (≥ 5 cm), 21 % buvo didelės rizikos balas pagal supaprastintą MLL, 60 % pacientų buvo diagnozuota už limfmazgių išplitusi liga ir 54 % pacientų patikros metu buvo diagnozuota kaulų čiulpų pažaida.

Nepriklausomos peržiūros komitetas, atsižvelgdamas į tarptautinės darbo grupės (TDG) ne Hodžkino limfomos (NHL) diagnostikos kriterijus, įvertino išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP). MCL3001 tyrimo veiksmingumo duomenys yra pateikti 3 lentelėje, o Kaplano-Mejerio kreivės IBLP pavaizduotos 1 paveikslėlyje.

3 lentelė: Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL (MCL3001 tyrimas)

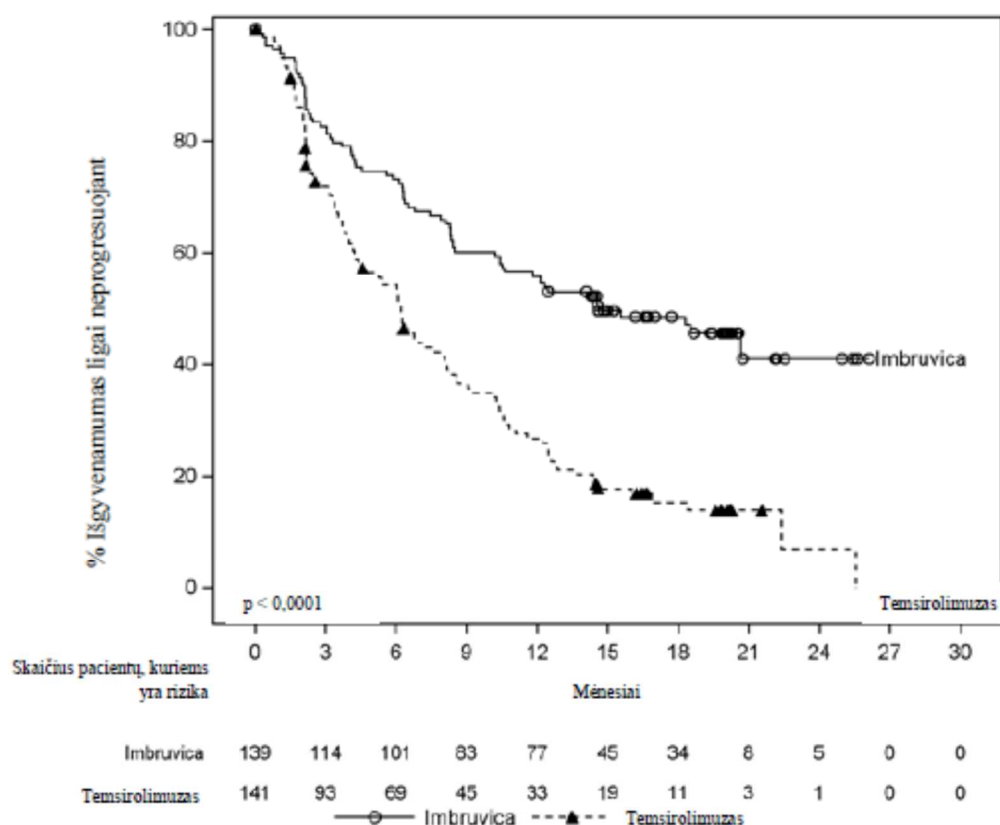
Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimuzas N = 141
IBLP ^a		
IBLP mediana (95 % PI), (mėnesiai)	14,6 (10,4, NA)	6,2 (4,2, 7,9)
	SR = 0,43 [95 % PI: 0,32, 0,58]	
BAD (%)	71,9	40,4
p-vertė	p < 0,0001	

NA = neapskaičiuojamas; RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas; BAD = bendrasis atsako dažnis; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo;

^a NPK įvertinta.

Mažesnei daliai pacientų, gydytų ibrutinibu, pasireiškė kliniškai reikšmingas limfomos simptomų pasunkėjimas, palyginti su gydytais temsirolimuzu (27 %, palyginti su 52 %), ir laikotarpis iki simptomų pasunkėjimo buvo ilgesnis vartojant ibrutinibą, palyginti su temsirolimuzo vartojimu (SR 0,27, $p < 0,0001$).

1 pav.: MCL3001 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



LLL

Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl LLL

Monoterapija

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, III fazės tyrimas (PCYC-1115-CA) lyginant IMBRUVICA su chlorambuciliu gydant anksčiau negydytus 65 metų ar vyresnius pacientus, sergančius LLL. Pacientai tarp 65 ir 70 metų turėjo sirgti dar bent viena liga, dėl kurios jiems nebuvo galima skirti pirmos eilės chemoimunoterapijos fludarabinu, ciklofosfamidą ir rituksimabą. Pacientams ($n = 269$) atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo paskirta arba IMBRUVICA 420 mg per parą iki ligos progresavimo arba iki netoleruojamo toksinio poveikio pasireiškimo, arba chlorambucilio pradinė 0,5 mg/kg dozė 1-ą ir 15-ą kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo dieną (daugiausiai 12 ciklų), leidžiant pacientams padidinti dozę iki 0,8 mg/kg priklausomai nuo toleravimo. Patvirtinus ligos progresavimą, pacientai, kurie vartojo chlorambucilį, galėjo pereiti prie ibrutinibo vartojimo.

Amžiaus mediana buvo 73 metai (svyravo nuo 65 iki 90 metų), 63 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 91 % – baltųjų rasės. Devyniasdešimt vienam procentui pacientų pradinis būklės įvertinimas pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas, o 9 % – 2 balai. Tyrimo dalyvavo 269 pacientai, sergantys LLL. Tyrimo pradžioje 45 % pacientų buvo nustatyta pažengusi klinikinė stadija (III ar IV Rai stadija), 35 % pacientų buvo aptiktas bent vienas ≥ 5 cm navikas, 39 % iš pradžių buvo nustatyta anemija, 23 % – iš pradžių buvo nustatyta trombocitopenija, 65 % buvo padidėję $\beta 2$ mikroglobulino kiekis $> 3\,500$ mikrogramų/l, 47 % kreatinino klirensas buvo < 60 ml/min., 20 % pacientų nustatyta dehidracija.

6 % pacientų buvo nustatyta del 17p/ naviko baltymo 53 (angl. *tumor protein 53*, TP53) mutacija ir 44 % pacientų buvo nustatyta nemutavusi sunkiosios imunoglobulino grandinės kintamoji sritis (angl. *immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį įvertino NPK pagal tarptautinio pasitarimo dėl LLL (angl., *the International Workshop on CLL [IWCLL]*) kriterijus, parodė 84 % statistiškai reikšmingą mirties ar ligos progresavimo rizikos sumažėjimą. PCYC-1115-CA tyrimo veiksmingumo duomenys yra pateikti 4 lentelėje, o Kaplano-Mejerio kreivės IBLP ir BI rodikliams atitinkamai pavaizduotos 2 ir 3 paveikslėliuose.

ITT populiacijoje ibrutinibo grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas ilgalaikis trombocitų ar hemoglobino kiekio padidėjimas lyginant su chlorambucilio grupe. Pacientams, kuriems iš pradžių buvo nustatyta citopenija, ilgalaikis hematologinis pagerėjimas buvo toks: trombocitų kiekio – 77,1 % palyginti su 42,9 %, hemoglobino kiekio – 84,3 % palyginti su 45,5 %, atitinkamai ibrutinibo ir chlorambucilio grupėse.

4 lentelė: Veiksmingumo duomenys (PCYC-1115-CA tyrimas)

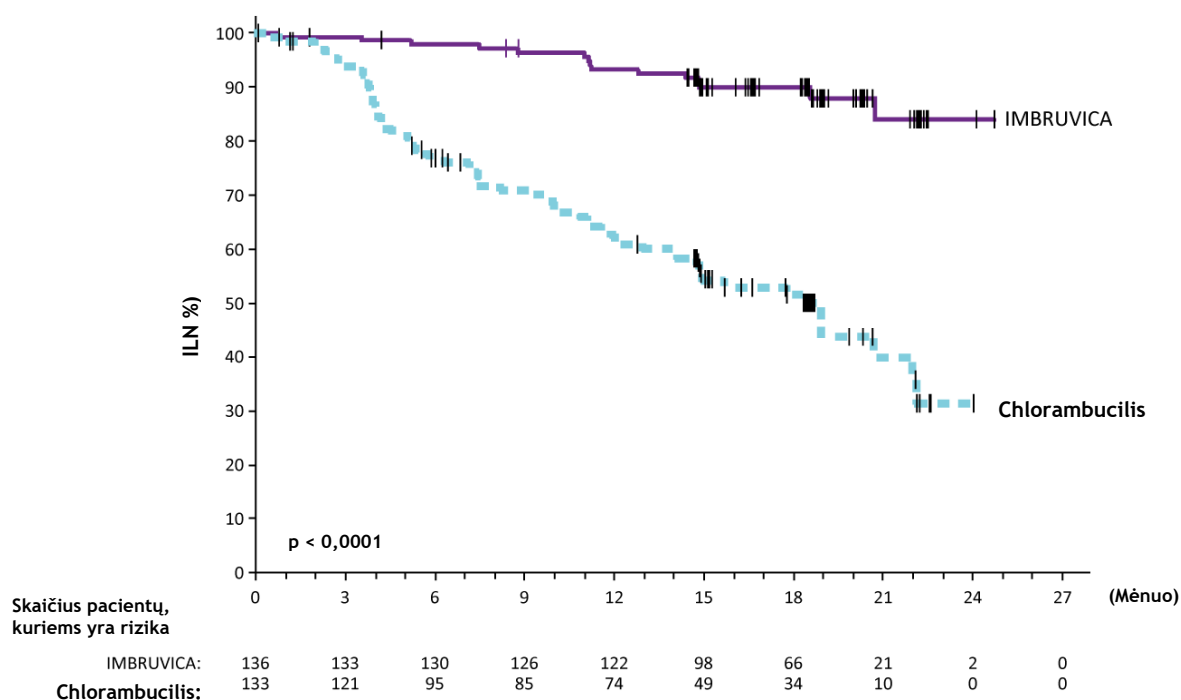
Pacientų: Vėksmingumo duomenys (PCT-HIS-CA tyrimas)		
Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucilis N = 133
IBLP ^a		
Atvejų skaičius (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiektas	18,9 (14,1, 22,0)
RS (95 % PI)	0,161 (0,091, 0,283)	
BAD ^a (PA+DA)	82,4 %	35,3 %
P-reikšmė	< 0,0001	
BI ^b		
Mirčių skaičius (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
RS (95 % PI)	0,163 (0,048, 0,558)	

PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; VA = visiškas atsakas; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas

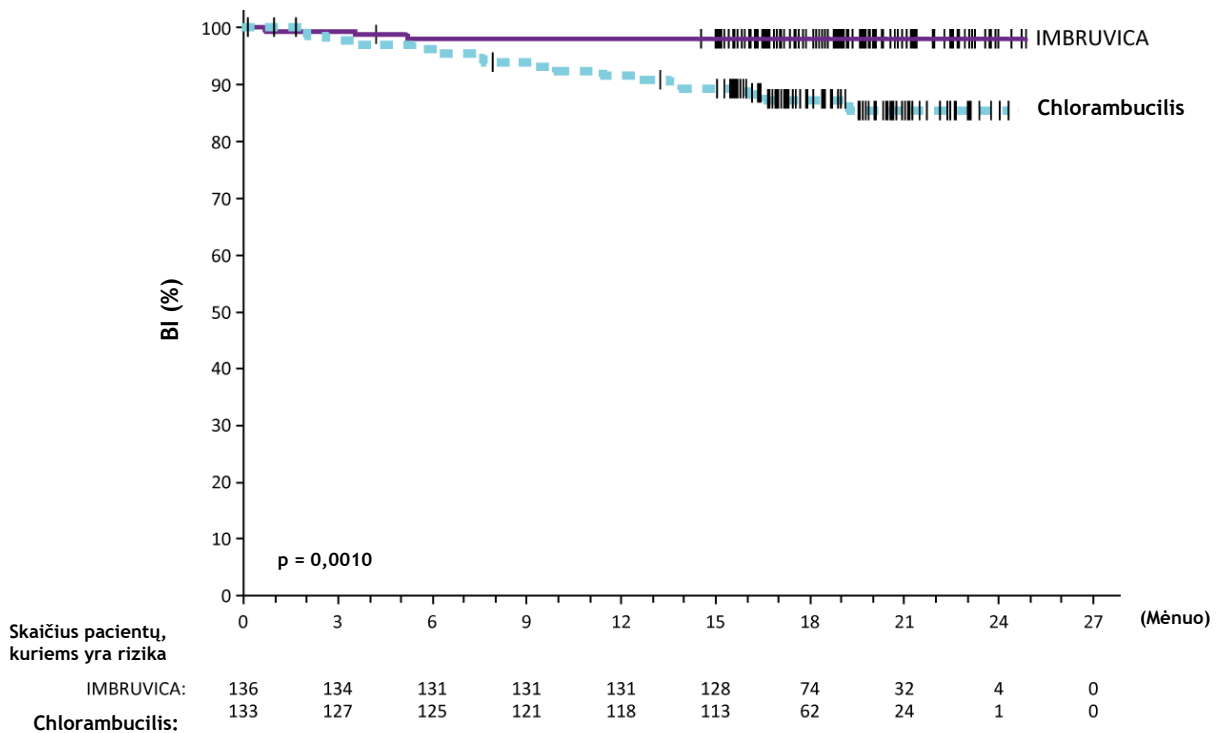
^a NPK įvertinta, tolimesnio stebėjimo trukmės mediana 18,4 mėn.;

^b Bendrojo išgyvenamumo (BI) mediana nepasiekta abiejose grupėse, BI p < 0,005.

2 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



3 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)

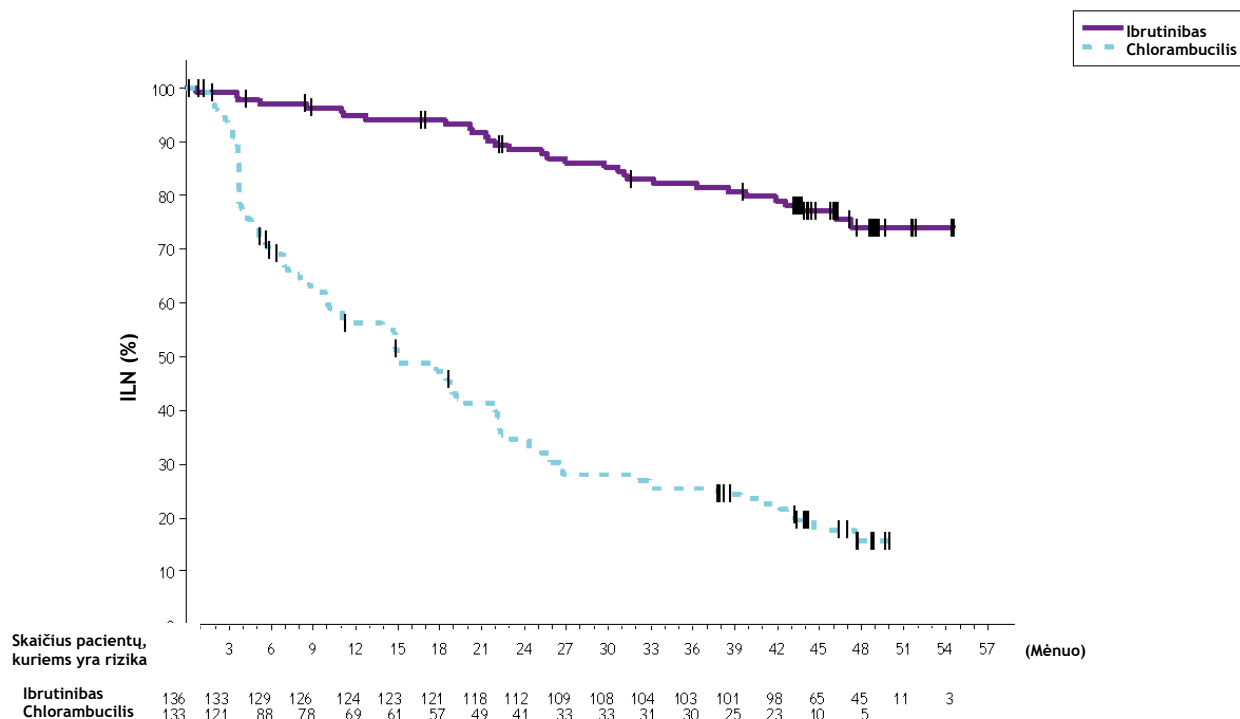


48 mėnesių trukmės stebėjimas

Tyrimo PCYC-1115-CA ir jo tęstiniame tyrime, kuriuose medianinė stebėjimo trukmė buvo 48 mėnesiai, IMBRUVICA vartojusių pacientų grupėje remiantis tyrėjo vertinimu buvo stebimas mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimas 86 %. Tyrėjo vertinto IBLP rodmens mediana IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje pasiekta nebuvo, tuo tarpu chlorambucilio grupėje ji buvo 15 mėnesių [95 % PI (10,22, 19,35)] (RS=0,14 [95 % PI (0,09, 0,21)]). Atitinkamai apskaičiuotasis 4-erių metų IBLP buvo 73,9 % IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje ir 15,5 % chlorambucilio grupėje. Atnaujinta Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 4 paveikslėlyje. Tyrėjo įvertintas BAD IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 91,2 %, lyginant su 36,8 % chlorambucilio grupėje. VA dažnis, remiantis *IWCLL* kriterijais, IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 16,2 %, lyginant su 3,0 % chlorambucilio grupėje. Ilgalaikio stebėjimo metu iš viso 73 tiriamiesiems (54,9 %), kurie pradžioje buvo atsitiktinai paskirti į chlorambucilio grupę, vėliau gydymas buvo pakeistas į gydymą ibrutinibu. IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje Kaplano-Mejerio įvertis pagal BI numatytą žymenį po 48 mėnesių buvo 85,5 %.

Tyrimo PCYC-1115-CA metu gydymo ibrutinibu veiksmingumas buvo panašus tarp didelės rizikos pacientų, kuriems buvo 17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija ir (arba) nemutavusi IGHV.

4 pav.: PCYC-1115-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija), stebint 48 mėnesius



Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems LLL / SLL sergantiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (PCYC-1130-CA) metu, kuriame IMBRUVICA vartojimas deriniu su obinutuzumabu buvo lyginamas su chlorambucilio deriniu su obinutuzumabu vartojimu. Į tyrimą buvo įtraukti 65 metų ar vyresni pacientai arba <65 metų pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis, kurių inkstų funkcija buvo pablogėjusi kreatinino klirensui esant <70 ml/min, arba kuriems buvo nustatyta 17p delecija / TP53 mutacija. Pacientai (n=229) atsitiktine tvarka buvo santykiu 1:1 suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta 420 mg IMBRUVICA per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo arba 0,5 mg/kg chlorambucilio dozė 1-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28-ių dienų trukmės ciklo dieną 6 ciklus. Abiejose grupėse pirmojo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dieną pacientai taip pat gavo po 1000 mg obinutuzumabo dozę, vėliau jo skiriant pirmąją 5-ių likusių gydymo ciklų dieną (iš viso 6 ciklus, kiekvienas iš jų 28-ių dienų trukmės). Pirmoji obinutuzumabo dozė buvo padalinta vartoti 1-ąją (100 mg) ir 2-ąją (900 mg) dieną.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas 40-87 metai), 64 % buvo vyrai, o 96 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (48 %) arba 1–2 (52 %) balais. Tyrimo pradžioje 52 % pacientų buvo pažengusi klinikinė stadija (III arba IV *Rai* stadija), 32 % pacientų buvo labai didelis navikas (≥ 5 cm), 44 % tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo anemija, 22 % tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo trombocitopenija, 28 % kreatinino klirensas buvo <60 ml/min, o kaupiamosios ligos įverčio balo senyvų pacientų grupėje mediana (angl., *the median cumulative illness rating score for geriatrics [CIRS-G]*) buvo 4 balai (intervalas nuo 0 iki 12). Tyrimo pradžioje 65 % pacientų buvo nustatyta LLL / SLL su didelės rizikos veiksniais (17p delecija / TP53 mutacija [18 %], 11q delecija [15 %] arba nemutavusi IGHV [54 %]).

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) buvo įvertintas NPK pagal *IWCLL* kriterijus ir parodė 77 % statistškai reikšmingą mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimą IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje. Tyrime stebėjimo laiko medianai siekiant 31 mėnesį, IBLP rodmens mediana IMBRUVICA ir obinutuzumabo derinio vartojusiųjų grupėje pasiekta nebuvo, o chlorambucilio ir obinutuzumabo derinio grupėje ji buvo 19 mėnesių. Tyrimo PCYC-1130-CA veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje ir Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 5 paveikslėlyje.

5 lentelė: Veiksmingumo duomenys (PCYC-1130-CA tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA+Obinutuzumabas N=113	Chlorambucilis+Obinutuzumabas N=116
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^a		
Atvejų skaičius (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiekta	19,0 (15,1, 22,1)
RS (95 % PI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Bendras atsako dažnis^a (%)	88,5	73,3
VA ^b	19,5	7,8
DA ^c	69,0	65,5

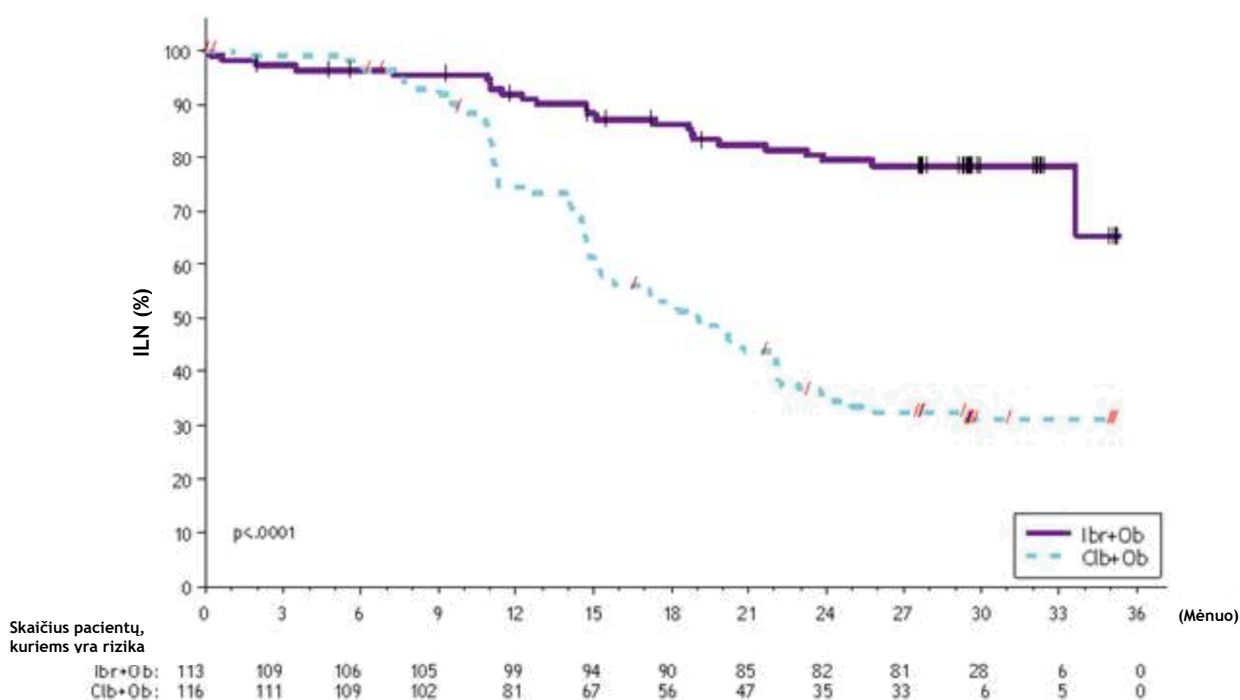
PI=pasikliautinis intervalas; RS=rizikos santykis; VA=visiškas atsakas; DA=dalinis atsakas.

^a NPK įvertinta.

^b Įskaitant 1 pacientą IMBRUVICA+obinutuzumabo grupėje, kuriam pasireiškė visiškas atsakas su nevishišku kaulų čiulpų atsistatymu (VAn).

^c DA=DA+nDA.

5 pav.: PCYC-1130-CA tyrimo IBLP rodmenys Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Ibrutinibo veiksmingumas buvo panašus didelės rizikos LLL / SLL populiacijoje (17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija arba nemutavusi IGHV), o IBLP rodmenys RS buvo 0,15 [95 % PI (0,09, 0,27)], kaip parodyta 6 lentelėje. 2-jų metų trukmės IBLP dažnio įvertinimas didelės rizikos LLL / SLL populiacijai IMBRUVICA+obinutuzumabo ir chlorambucilio+obinutuzumabo vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 78,8 % [95 % PI (67,3, 86,7)] ir 15,5 % [95 % PI (8,1, 25,2)].

6 lentelė: IBLP rodmenys pogrupių analizė (tyrimas PCYC-1130-CA)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	229	0,231	0,145, 0,367
Didelė rizika (del17p/TP53/del11q/nemutavusi IGHV)			
Taip	148	0,154	0,087, 0,270
Ne	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Taip	41	0,109	0,031, 0,380
Ne	188	0,275	0,166, 0,455

FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Kiti	162	0,302	0,176, 0,520
Nemutavusi IGHV			
Taip	123	0,150	0,084, 0,269
Ne	91	0,300	0,120, 0,749
Amžius			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Didelis navikas			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Rai stadija			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG pagal duomenų ataskaitos formą (DAF)			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Santykinė rizika apskaičiuota remiantis nestratifikuota analize

25 % pacientų, gydytų IMBRUVICA+obinutuzumabu, ir 58 % pacientų, gydytų chlorambuciliu+obinutuzumabu, buvo pastebėtos bet kokio laipsnio su infuzija susijusios reakcijos. 3-iojo ar didesnio laipsnio arba sunkios su infuzija susijusios reakcijos buvo pastebėtos 3 % pacientų, gydytų IMBRUVICA+obinutuzumabu, ir 9 % pacientų, gydytų chlorambuciliu+obinutuzumabu.

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems LLL ar SLL sergantiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (E1912) metu, kuriame IMBRUVICA vartojimas deriniu su rituksimabu (IR) buvo lyginamas su fludarabinu, ciklofosfamidą ir rituksimabu (FCR), kurie vartojami standartinėje chemoimunoterapijoje. Į tyrimą buvo įtraukti 70 metų ar jaunesni pacientai, sergantys anksčiau negydytomis LLL arba SLL. Pacientai, kuriems buvo nustatyta 17p delecija, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai (n = 529) atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes vartoti arba IR, arba FCR. Jiems buvo skirta 420 mg IMBRUVICA per parą iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo. 1-6 ciklo 1-ąją, 2-ąją ir 3-iąją dieną buvo skiriama 25 mg/m² fludarabino dozė ir 250 mg/m² ciklofosfamido dozė. Rituksimabas buvo pradėdamas vartoti 2-ojo ciklo metu IR grupėje ir 1-ojo ciklo metu FCR grupėje, skiriant 50 mg/m² dozę 1-ąją pirmojo ciklo dieną, 325 mg/m² 2-ąją pirmojo ciklo dieną ir 500 mg/m² 1-ąją 5 vėlesnių ciklų dieną, iš viso 6 ciklus. Kiekvienas ciklas truko 28 paras.

Amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas 28-70 metų), 67 % buvo vyrai, o 90 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 (98 %) arba 2 (2 %) balais. Tyrimo pradžioje 43 % pacientų Rai stadija buvo III arba IV ir 59 % pacientų buvo nustatyta LLL / SLL su didelės rizikos veiksniais (TP53 mutacija [6 %], 11q delecija [22 %] arba nemutavusi IGHV [53 %]).

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 37 mėnesiai, tyrimo E1912 veiksmingumo rezultatai pateikti 7 lentelėje. IBLP Kaplano-Mejerio kreivė, įvertinta pagal IWCLL kriterijus, ir BI, atitinkamai, yra pateikti 6 ir 7 paveikslėliuose.

7 lentelė: Tyrimo E1912 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Ibrutinibas ir rituksimabas (IR) N=354	Fludarabinas, ciklofosfamidą ir rituksimabas (FCR) N=175
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	41 (12)	44 (25)
Ligos progresavimas	39	38

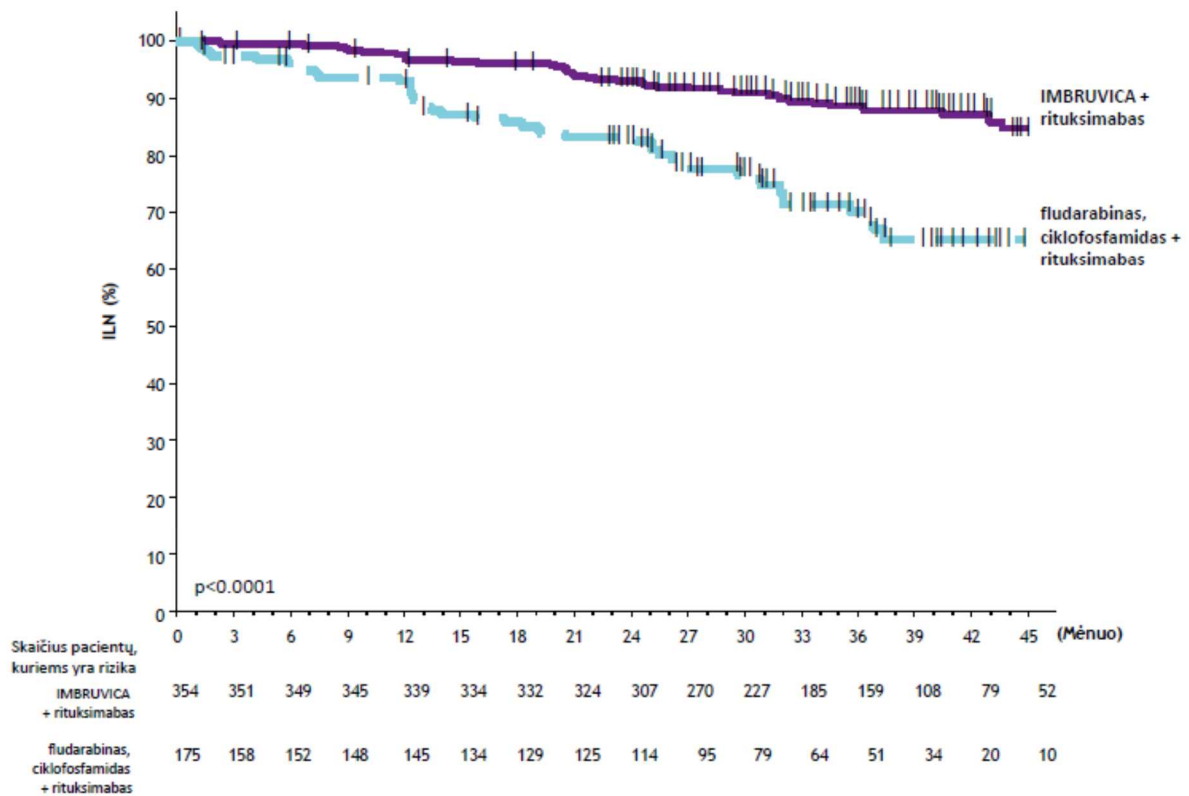
Mirties atvejai	2	6
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
RS (95 % PI)	0,34 (0,22, 0,52)	
P-reikšmė ^a	<0,0001	
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirčių skaičius (%)	4 (1)	10 (6)
RS (95 % PI)	0,17 (0,05, 0,54)	
P-reikšmė ^a	0,0007	
Bendras atsako dažnis^b (%)	96,9	85,7

^a P-reikšmė iš nestratifikuoto logaritminio rango testo.

^b Įvertintas tyrėjo.

RS = rizikos santykis; NE = neįvertinamas

6 pav.: E1912 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Ibrutinibo gydymo veiksmingumas buvo panašus didelės rizikos LLL / SLL populiacijoje (TP53 mutacija, 11q delecija arba nemutavusi IGHV), o IBLP rodmenis RS buvo 0,23 [95 % PI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, kaip parodyta 8 lentelėje. 3-jų metų trukmės IBLP dažnio įvertinimas didelės rizikos LLL / SLL populiacijai buvo 90,4 % [95 % PI (85,4, 93,7)] ir 60,3 % [95 % PI (46,2, 71,8)], atitinkamai, IR ir FCR grupėse.

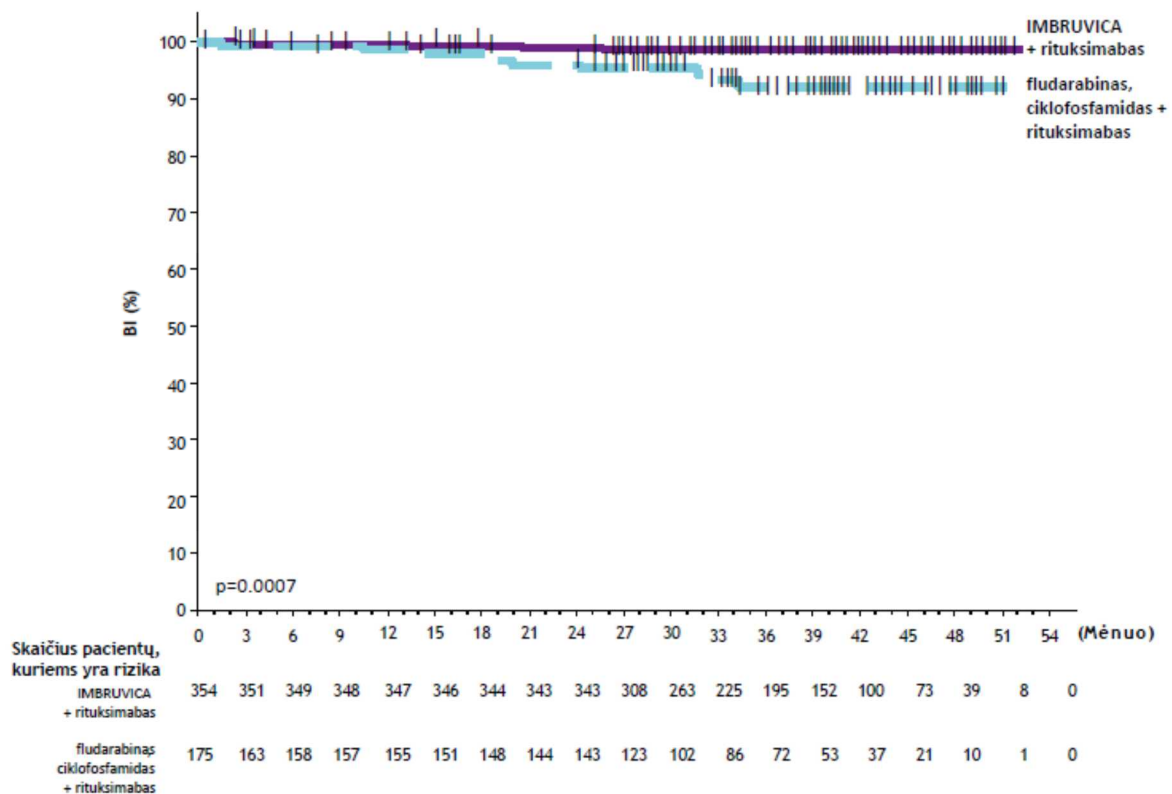
8 lentelė: IBLP pogrupių analizė (tyrimas E1912)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	529	0,340	0,222, 0,522
Didelė rizika (TP53/del11q/nemutavusi IGHV)			
Taip	313	0,231	0,132, 0,404
Ne	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Taip	117	0,199	0,088, 0,453
Ne	410	0,433	0,260, 0,722
Nemutavusi IGHV			
Taip	281	0,233	0,129, 0,421
Ne	112	0,741	0,276, 1,993

Didelis navikas			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Rai stadija			
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

Santykinė rizika apskaičiuota remiantis nestratifikuota analize

7 pav.: E1912 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



Fiksuotos trukmės gydymas deriniu

Atsitiktinių imčių atvirajame III fazės tyrime (CLL3011) fiksuotos trukmės gydymo IMBRUVICA kartu su venetoklaksu saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams buvo lyginamas su gydymu chlorambuciliu ir obinutuzumabu. Į tyrimą buvo įtraukti LLL sergantys ir anksčiau negydyti 65-erių metų ar vyresni pacientai ir suaugę <65 metų pacientai, kurių kaupiamasis ligos įvertio balas (angl., *cumulative illness rating score* [CIRS]) buvo >6 arba KrKl ≥ 30 – <70 ml/min. Pacientai, turintys 17p deleciją ar žinomą TP53 mutaciją į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai (n=211) atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo paskirti gauti IMBRUVICA kartu su venetoklaksu arba chlorambucilį kartu su obinutuzumabu. IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje pacientams 3 ciklus buvo skiriama vien IMBRUVICA, po to 12 ciklų (įskaitant 5 savaitių trukmės dozės titravimo režimą) buvo skiriama IMBRUVICA ir venetoklaksas. Kiekvieną ciklą sudarė 28 dienos. IMBRUVICA dozė buvo 420 mg per parą. Venetoklaksas buvo skiriamas kartą per parą pradedant nuo 20 mg 1 savaitę, tada kas savaitę didinant dozę iki 50 mg, 100 mg ir 200 mg iki rekomenduojamos paros dozės 400 mg. Pacientai paskirti vartoti chlorambucilį ir obinutuzumabą buvo gydomi 6 ciklus. Obinutuzumabo dozė buvo 1000 mg 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 1-ojo ciklo dieną. Nuo 2-ojo iki 6-ojo ciklo obinutuzumabas buvo skiriamas 1-ąją ciklo dieną. Chlorambucilio dozė buvo 0,5 mg/kg kūno svorio 1–6 ciklo 1-ąją ir 15-ąją dieną. Pacientai, kuriems pabaigus bet kurį fiksuotos trukmės gydymą pagal IWCLL kriterijus buvo patvirtintas progresavimas, galėjo būti gydomi vien IMBRUVICA.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas nuo 47–93 metai, 58 % buvo vyrai, 96 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (35 %), 1 (53 %) arba 2 (12 %) balais. Tyrimo pradžioje 18 % pacientų buvo nustatyta LLL su 11q delecija ir 52 % nemutavusi IGHV.

Tyrimo pradžioje atlikus naviko lizės sindromo rizikos įvertinimą nustatyta, kad 25 % pacientų buvo didelės masės navikai. Po 3 pradinio gydymo vien IMBRUVICA ciklą didelės masės navikai buvo 2 % pacientų. Didelė navikinio audinio masė buvo apibrėžta kaip bet kurio limfmazgio dydis ≥ 10 cm, arba bet kurio limfmazgio dydis ≥ 5 cm ir absoliutus limfocitų skaičius $\geq 25 \times 10^9/l$

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 28 mėnesiai, tyrimo CLL3011 veiksmingumo rezultatai, vertinti NPK pagal *IWCLL* kriterijus, pateikti 9 lentelėje, IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pateikta 8 paveikslėlyje, o minimalios likutinės ligos (MLL) neigiamų rezultatų dažnis pateikiamas 10 lentelėje.

9 lentelė: Tyrimo CLL3011 veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis ^a	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NV (31,2, NV)	21,0 (16,6, 24,7)
RS (95 % PI)	0,22 (0,13, 0,36)	
P-reikšmė ^b	<0,0001	
Visiško atsako dažnis (%)^c	38,7	11,4
95 % PI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
P-reikšmė ^d	<0,0001	
Bendras atsako dažnis (%)^e	86,8	84,8
95 % PI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Remiantis NPK vertinimu

^b P-reikšmė iš stratifikuoto logaritminio rango testo

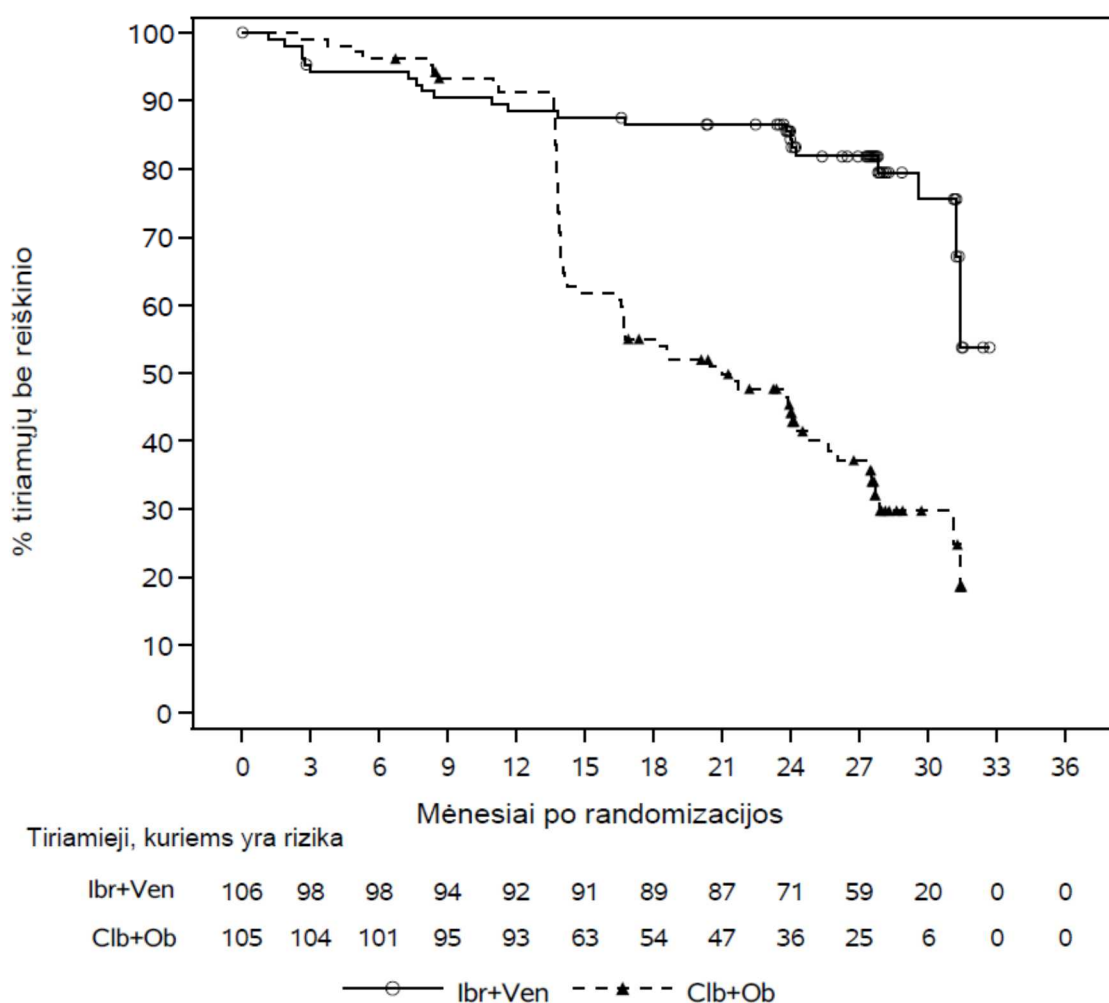
^c Apima 3 pacientus IMBRUVICA + venetoklakso grupėje, kuriems pasireiškė visiškas atsakas su su nepilnu kaulų čiulpu atsistatymu (VAn)

^d P-reikšmė iš *Cochran-Mantel-Haenszel* chi kvadrato testo

^e Bendras atsakas = VA+VAn+IDA+DA

VA = visiškas atsakas; VAn = visiškas atsakas su nepilnu kaulų čiulpu atsistatymu; RS = rizikos santykis; NV = nevertinta; IDA = limfmazgių dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas

8 pav.: Kaplan-Meier kreivė, vaizduojanti LLL sergančių pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo (ITT populiacijoje) tyrime CLL3011



Gydymo IMBRUVICA ir venetoklaksu poveikis buvo panašus visoje didelės rizikos LLL populiacijoje (TP53 mutacijos, 11q delecijos ar nemutavusios IGHV), IBLP RS buvo 0,23 [95 % PI (0,13, 0,41)].

Bendrojo išgyvenamumo duomenų nebuvo pakankamai. Kai stebėjimo laiko mediana buvo 28 mėnesiai, tarp gydymo grupių, kuriose iš viso buvo 23 mirtys (11 [10,4 %] IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje ir 12 [11,4 %] chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje), reikšmingų skirtumų nebuvo, BI RS 1,048 [95 % PI (0,454, 2,419)]. Praėjus dar 6 papildomiems stebėjimo mėnesiams buvo pranešta apie 11 (10,4 %) ir 16 (15,2 %) mirčių atitinkamai IMBRUVICA ir venetoklakso bei chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje, numatytas BI RS 0,760 [95 % PI (0,352, 1,642)].

10 lentelė. Minimalios likutinės ligos neigiamų rezultatų dažnis tyrime CLL3011

	NKS tyrimas ^a		Tėkmės citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105	IMBRUVICA + venetoklaksas N=106	Chlorambucilis + obinutuzumabas N=105
MLL neigiamų rezultatų dažnis				
Kaulų čiulpai, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % PI	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
P-reikšmė	<0,0001			

Periferinis kraujas, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % PI	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
MLL neigiamų rezultatų dažnis praėjus trims mėnesiams po gydymo pabaigos				
Kaulų čiulpai, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% PI	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Periferinis kraujas, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % PI	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

P-reikšmės iš Cochran-Mantel-Haenszel chi kvadrato testo. P-reikšmė MLL neigiamų rezultatų dažniui kaulų čiulpuose atlikus NKS tyrimą buvo pagrindinė MLL analizė.

^a Remiantis 10^{-4} riba naudojant naujos kartos sekoskaitos tyrimą (clonoSEQ)

^b MLL buvo įvertinta atliekant periferinio kraujo ar kaulų čiulpų tėkmės citometriją, priklausomai nuo centrinės laboratorijos. Neigiamų rezultatų apibrėžimas buvo <1 LLL ląstelė $10\,000$ leukocitų ($<1 \times 10^4$).

PI = pasikliautinumo intervalas; NKS = naujos kartos sekoskaita

Praėjus dvylikai mėnesių nuo tyrimo pabaigos pacientams, gydytiems IMBRUVICA ir venetoklaksu, MLL neigiamų rezultatų dažnis periferiniame kraujyje, nustatytas naudojant NKS, buvo 49,1 % (52 iš 106) ir 54,7 % (58 iš 106), nustatytas naudojant tėkmės citometriją. Tame pačiame laiko taške, pacientų, gydytų chlorambuciliu ir obinutuzumabu, NKS rezultatai 12,4 % (13 iš 105) ir tėkmės citometrijos 16,2 % (17 iš 105).

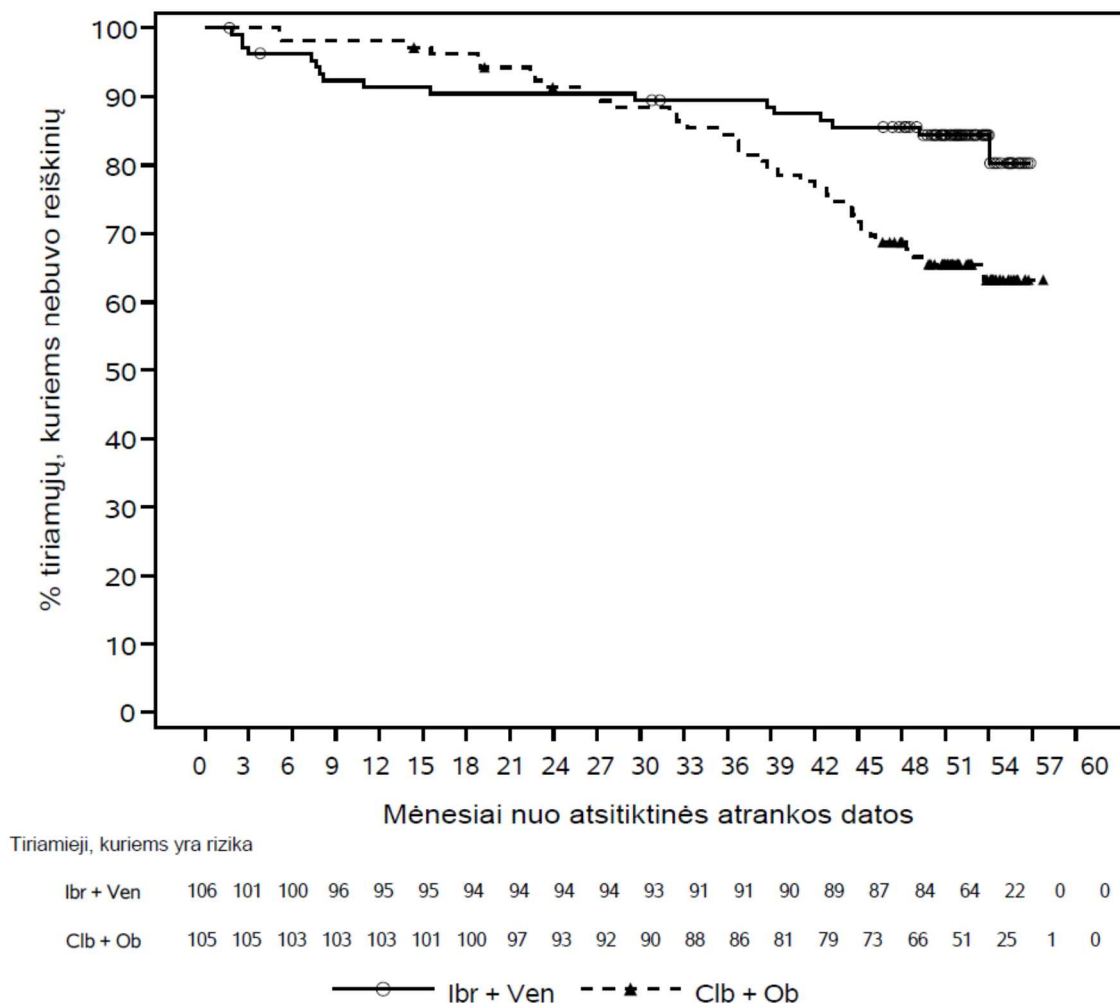
Buvo gauta pranešimų apie 6 chlorambuciliu ir obinutuzumabu gydytiems pacientams pasireiškusį NLS, pranešimų apie NLS IMBRUVICA ir venetoklaksu gydytiems pacientams nebuvo.

Bendras 58 mėnesių stebėjimo laikas (mediana – 52 mėnesiai)

Tyrimo CLL3011 metu, kai bendras stebėjimo laikas buvo 58 mėnesiai (stebėjimo laiko mediana tyrimo metu buvo 52 mėnesiai), IMBRUVICA grupės pacientams, remiantis tyrėjo vertinimu, buvo stebėtas mirties ar progresavimo rizikos sumažėjimas 77 %. Bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis buvo 0,458 (95 % PI [0,257, 0,818], nominalioji $p=0,0068$, nekontroliuojant dėl I tipo klaidų). IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje buvo fiksuota 17 (16,0 %) mirčių, o chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje – 36 (34,3 %) mirtys. Nė vienoje grupėje nebuvo pasiekta laiko iki kito gydymo mediana (RS=0,164; 95 % PI: 0,081, 0,330), o tolimesnis gydymas nuo vėžio buvo paskirtas 9,4 % tiriamųjų IMBRUVICA ir venetoklakso grupėje bei 41,0 % tiriamųjų chlorambucilio ir obinutuzumabo grupėje.

BI Kaplano-Mejerio kreivė yra pavaizduota 9 paveikslėlyje.

9 pav.: Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) LLL / SLL sergantiems pacientams tyrime CLL3011, stebėjimo laikas – 58 mėnesiai



Fiksuotos trukmės gydymo IMBRUVICA ir venetoklaksu saugumas bei veiksmingumas LLL sergantiems ir anksčiau negydytiems pacientams buvo toliau vertinamas II fazės kohortų daugiacentriame 2 grupių tyrime (PCYC-1142-CA). Į tyrimą buvo įtraukti anksčiau negydyti LLL sergantys 70 metų ar jaunesni pacientai. Į tyrimą buvo įtraukti 323 pacientai, iš kurių 159 pacientai buvo įtraukti į fiksuotos trukmės gydymo, kurį sudaro 3 ciklai, kai gydoma vien IMBRUVICA, po to 12 ciklų (įskaitant 5 savaitių dozės titravimo režimą) gydoma IMBRUVICA ir venetoklaksu, grupę. Kiekvieną ciklą sudarė 28 dienos. IMBRUVICA dozė buvo 420 mg per parą. Venetoklaksas buvo skiriamas kartą per parą pradedant nuo 20 mg 1 savaitę, tada kas savaitę didinant dozę iki 50 mg, 100 mg ir 200 mg iki rekomenduojamos paros dozės 400 mg. Pacientai, kuriems pabaigus bet kurį fiksuotos trukmės gydymą pagal *IWCLL* kriterijus buvo patvirtintas progresavimas, galėjo būti gydomi vien IMBRUVICA.

Amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas 33–71 metai), 67 % buvo vyrai ir 92 % buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (69 %) arba 1 (31 %) balu. Tyrimo pradžioje 13 % pacientų buvo 17p delecija, 18 % 11q delecija, 17 % 17p delecija ir TP53 mutacija, 56 % nemutavusi IGHV ir 19 % buvo kompleksinio kariotipo. Tyrimo pradžioje atlikus naviko lizės sindromo rizikos įvertinimą nustatyta, kad 21 % pacientų buvo didelės masės navikai.

Po 3 pradinio gydymo vien IMBRUVICA ciklų didelės masės navikai buvo 1 % pacientų. Didelė navikinio audinio masė buvo apibrėžta kaip bet kurio limfmazgio dydis ≥ 10 cm, arba bet kurio limfmazgio dydis ≥ 5 cm ir absoliutus limfocitų skaičius $\geq 25 \times 10^9/l$

Vidutinis stebėjimo laikas tyrime buvo 28 mėnesiai, tyrimo PCYC-1142-CA veiksmingumo rezultatai, vertinti NPK pagal *IWCLL* kriterijus, pateikti 11 lentelėje, o minimalios likutinės ligos (MLL) neigiamų rezultatų dažnis pateikiamas 12 lentelėje.

11 lentelė: Tyrimo PCYC 1142-CA veiksmingumo rezultatai (fiksotos trukmės gydymo kohorta)

Vertinamoji baigtis ^a	IMBRUVICA + venetoklaksas	
	Be 17p delecijos (N=136)	Visi (N=159)
Bendras atsako dažnis, n (%)^b	130 (95.6)	153 (96.2)
95 % PI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)
Visiško atsako dažnis, n (%)^c	83 (61.0)	95 (59.7)
95 % PI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
VA trukmės mediana, mėnesiai (intervalas) ^d	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

^a Remiantis NPK vertinimu.

^b Bendras atsakas = VA + VAn + IDA + DA

^c Apima 3 pacientus, kuriems pasireiškė visiškasis atsakas su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu (VAn)

^d Ženklas „+“ rodo cenzūruotą stebėjimo rezultatą

VA = visiškasis atsakas; VAn = visiškasis atsakas su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu; IDA = limfmazgių dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; NV = nevertinta

12 lentelė: Minimalios likutinės ligos neigiamų rezultatų dažnis tyrime PCYC 1142-CA (fiksotos trukmės gydymo kohorta)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA + venetoklaksas	
	Be 17p delecijos (N=136)	Visi (N=159)
MLL neigiamų rezultatų dažnis		
Kaulų čiulpai, n (%)	84 (61.8)	95 (59.7)
95 % PI	(53.6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Periferinis kraujas, n (%)	104 (76.5)	122 (76.7)
95 % PI	(69.3, 83.6)	(70.2, 83.3)
MLL neigiamų rezultatų dažnis praėjus trims mėnesiams po gydymo pabaigos		
Kaulų čiulpai, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
95 % PI	(46.0, 62.8)	(44.4, 60.0)
Periferinis kraujas, n (%)	78 (57.4)	90 (56.6)
95 % PI	(49.0, 65.7)	(48.9, 64.3)

MLL buvo įvertinta atliekant periferinio kraujo ar kaulų čiulpų tėkmės citometriją, priklausomai nuo centrinės laboratorijos.

Neigiamų rezultatų apibrėžimas buvo <1 LLL ląstelė 10 000 leukocitų (<1×10⁴).

PI = pasikliautinis intervalas

Tyrimo PCYC-1142-CA bendras atsako dažnis pacientams, kuriems buvo 17p delecija ir (arba) TP53 mutacija (n=27), remiantis NPK vertinimu, buvo 96,3 %. Visiško atsako dažnis buvo 55,6 %, visiško atsako trukmės mediana pasiekta nebuvo (intervalas 4,3–22,6 mėnesio). Praėjus 3 mėnesiams nuo gydymo pabaigos, MLL neigiamų rezultatų dažnis pacientams, kuriems buvo 17p delecija ir (arba) TP53 mutacija, kaulų čiulpuose ir periferiniame kraujyje atitinkamai buvo 40,7 % ir 59,3 %.

Pranešimų apie NLS pacientams, gydytiems IMBRUVICA ir venetoklaksu, gauta nebuvo.

Pacientai, sergantys LLL, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu

Monoterapija

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems pacientams buvo įrodytas viename nekontroliuojamame tyrime ir viename randomizuotame kontroliuojamame tyrime. Atvirame daugiacentriame tyrime (PCYC-1102-CA) dalyvavo 51 recidyvuojančia ar refrakterine LLL sirgęs pacientas, kurie vartojo 420 mg vieną kartą per parą. IMBRUVICA buvo vartojamas tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Amžiaus mediana buvo 68 metai

(svyravo nuo 37 iki 82 metų), laikotarpio, praėjusio po diagnozės nustatymo, mediana buvo 80 mėnesių, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 4 (svyravo nuo 1 iki 12 gydymo būdų), įskaitant 92,2 % tiriamųjų, kurie anksčiau buvo gydyti nukleozidų analogu, 98,0 % anksčiau buvo gydyti rituksimabu, 86,3 % anksčiau buvo gydyti alkilinančiais preparatais, 39,2 % anksčiau vartojo bendamustiną ir 19,6 % anksčiau vartojo ofatumumabą. Tyrimo pradžioje, 39,2 % pacientų buvo IV *Rai* stadija, 45,1 % turėjo labai didelį naviką (≥ 5 cm), 35,3 % tiriamųjų buvo nustatyta 17p delecija, o 31,4 % – 11q delecija.

BAD įvertino tyrėjai ir NPK pagal 2008 m. *IWCLL* kriterijus. Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 16,4 mėnesio, BAD duomenys pagal NPK 51 pacientui, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari liga, buvo 64,7 % (95 % PI: 50,1 %; 77,6 %), visais atvejais atsakas buvo dalinis. BAD, įskaitant DA su limfocitoze, buvo 70,6 %. Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1,9 mėnesiai. AT svyravo nuo 3,9 iki 24,2+ mėnesių. AT mediana nebuvo pasiekta.

Atsitiktinių imčių daugiacentriame atvirame III fazės IMBRUVICA palyginimo su ofatumumabu tyrime (PCYC-1112-CA) dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė recidyvuojanti arba refrakterinė LLL. Pacientai ($n = 391$) atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 1:1 ir vartojo arba IMBRUVICA 420 mg per parą tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė netoleruojamas toksinis poveikis, arba iki 12 ofatumumabo dozių (300/2 000 mg). Penkiasdešimt septyni pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas vartoti ofatumumabas, pasireiškus ligos progresavimui, perėjo į IMBRUVICA vartojimo grupę. Amžiaus mediana buvo 67 metai (svyravo nuo 30 iki 88 metų), 68 % tiriamųjų buvo vyrai ir 90 % tiriamųjų buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio, praėjusio nuo diagnozės nustatymo, mediana buvo 91 mėnuo, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 13 gydymo būdų). Pradedant tyrimą, 58 % pacientų turėjo bent vieną ≥ 5 cm dydžio naviką. Trisdešimt dviem procentams pacientų buvo nustatyta 17p delecija (iš jų 50 % pacientų buvo nustatyta 17p delecija / TP53 mutacija), 24 % – 11q delecija ir 47 % buvo nustatyta nemutavusi IGHV.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį įvertino NPK pagal *IWCLL* kriterijus, parodė 78 % statistškai reikšmingą mirties ar ligos progresavimo rizikos sumažėjimą IMBRUVICA grupės pacientams. BI duomenų analizė parodė 57 % statistškai reikšmingą mirties rizikos sumažėjimą IMBRUVICA grupės pacientams. PCYC-1112-CA tyrimo veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems LLL (PCYC-1112-CA tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumabas N = 196
IBLP mediana	Nepasiekta	8,1 mėnesiai
	RS = 0,215 [95 % PI: 0,146; 0,317]	
BI ^a	RS = 0,434 [95 % PI: 0,238; 0,789] ^b RS = 0,387 [95 % PI: 0,216; 0,695] ^c	
BAD ^{d,e} (%)	42,6	4,1
BAD, įskaitant DA su limfocitoze ^d (%)	62,6	4,1

RS = rizikos santykis; PI = pasikliautinis intervalas; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas

^a BI mediana nebuvo pasiekta abiejose grupėse. BI $p < 0,005$.

^b Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į ofatumumabo grupę, buvo atmesti, pradėjus vartoti IMBRUVICA, jeigu taikytina.

^c Jautrumo analizė, kurioje iš ofatumumabo grupės perėję pacientai nebuvo atmesti pirmosios IMBRUVICA dozės vartojimo dieną.

^d Pagal NPK. Atsakui patvirtinti reikia atlikti kartotinius KT skenavimus.

^e Visais atvejais buvo pasiektas DA, BAD $p < 0,0001$.

Medianinė stebėjimo trukmė tyrimo metu=9 mėnesiai

Veiksmingumas buvo panašus visuose tirtuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kurie turėjo 17p deleciją, prieš tyrimą numatytą duomenų stratifikavimo faktorių, arba jos neturėjo (14 lentelė).

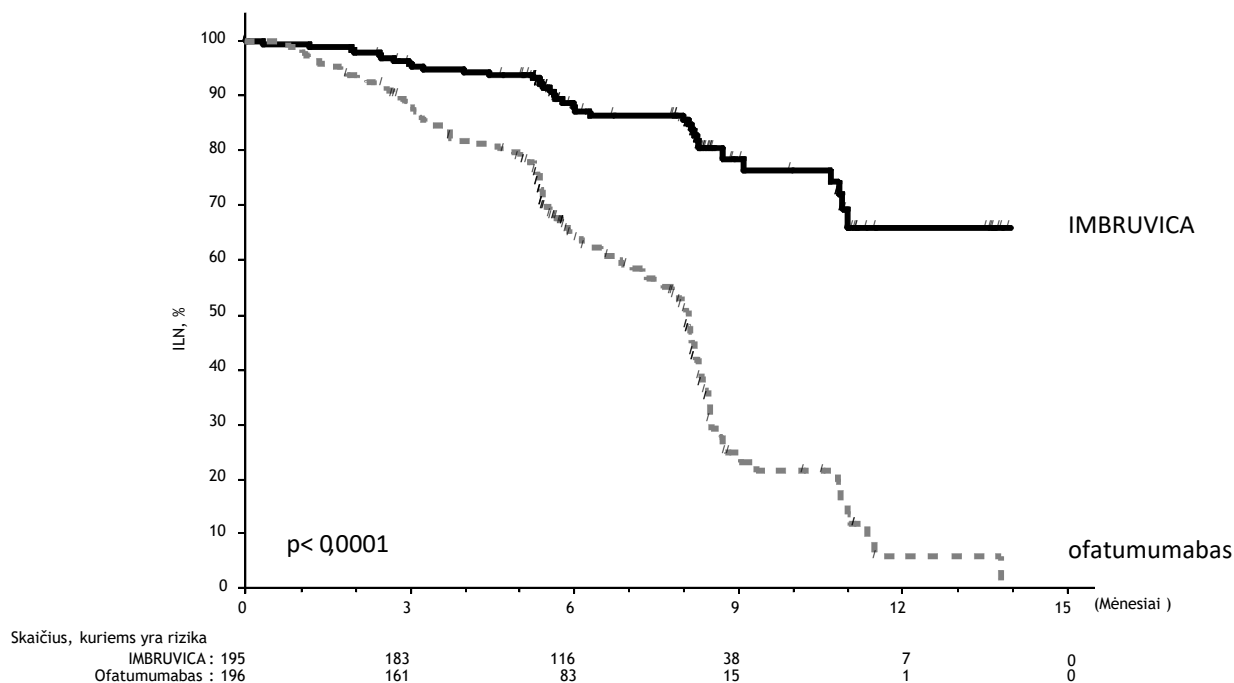
14 lentelė. IBLP duomenų pogrupiuose analizė (tyrimas PCYC-1112-CA)

	N	Rizikos santykis	95 % PI
Visi tiriamieji	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Taip	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Liga atspari purinų analogams			
Taip	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Amžius			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Ankstesnių gydymo būdų skaičius			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Naviko dydis			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Santykinė rizika apskaičiuota, remiantis nestratifikuotos analizės duomenimis.

IBLP Kaplano-Mejerio kreivė pavaizduota 10 paveikslėlyje.

10 pav. PCYC-1112-CA tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija)



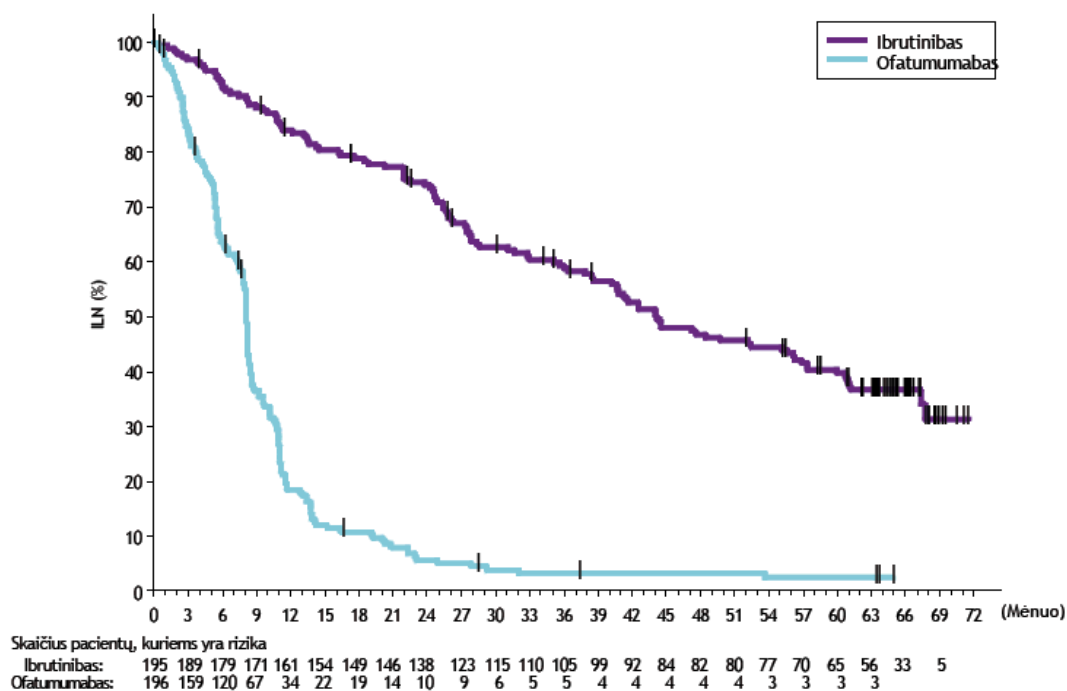
65 mėnesių trukmės stebėjimo galutinė analizė

Tyrimo PCYC-1112-CA, kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 65 mėnesiai, IMBRUVICA vartojusių pacientų grupėje remiantis tyrėjo vertinimu buvo stebimas mirties ar progresavimo rizikos

sumažėjimas 85 %. Tyrėjo vertinto IBLP rodmens mediana pagal *IWCLL* kriterijus buvo atitinkamai 44,1 mėnesio [95 % PI (38,47, 56,18)] IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje ir 8,1 mėnesio [95 % PI (7,79, 8,25)] ofatumumabo grupėje; RS=0,15 [95 % PI (0,11, 0,20)]. Atnaujinta Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti IBLP duomenis, pateikiama 11 paveikslėlyje. Tyrėjo įvertintas BAD rodmuo IMBRUVICA vartojusiųjų grupėje buvo 87,7 %, lyginant su 22,4 % ofatumumabo grupėje. Galutinės analizės metu 133 tiriamiesiems (67,9 %) iš 196 tiriamųjų, kurie pradžioje buvo atsitiktinai paskirti į ofatumumabo grupę, gydymas buvo pakeistas į gydymą ibrutinibu. Tyrėjo vertinto IBLP2 rodmens mediana (laikas nuo randomizacijos iki IBLP reiškinių po pirmojo tolesnio antinavikinio gydymo) pagal *IWCLL* kriterijus buvo atitinkamai 65,4 mėnesio [95 % PI (51,61, nevertinta)] IMBRUVICA grupėje ir 38,5 mėnesio [95 % PI (19,98, 47,24)] ofatumumabo grupėje; RS=0,54 [95 % PI (0,41, 0,71)]. BI mediana buvo 67,7 mėnesio [95 % PI (61,0, nevertinta)] IMBRUVICA grupėje.

Tyrimo PCYC-1112-CA metu gydymo ibrutinibu veiksmingumas buvo panašus tarp didelės rizikos pacientų, kuriems buvo 17p delecija / TP53 mutacija, 11q delecija ir (arba) nemutavusi IGHV.

11 pav.: PCYC-1112-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) 65 mėnesių stebėjimo galutinės analizės metu



Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas LLL sergantiems pirmiau gydytiems pacientams buvo toliau vertinamas randomizuoto daugiacentrio dvigubai koduoto III fazės IMBRUVICA vartojimo kartu su BR, palyginti su placebo + BR vartojimu, tyrimo metu (CLL3001 tyrimas). Pacientams (n = 578) atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti arba IMBRUVICA 420 mg paros dozė, arba placebo kartu su BR tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Visi pacientai vartojo BR daugiausiai šešis 28 dienų ciklus. Pirmąją, 2-ąją ir 3-ąją dienomis bei 2-6 ciklų 1-ąją ir 2-ąją dienomis (iki 6 ciklų) į veną per 30 minučių buvo suleista 70 mg/m² bendamustino dozė. Pirmojo ciklo pirmąją parą buvo pavartota 375 mg/m² rituksimabo dozė, o 2-6 ciklų pirmąją parą 500 mg/m² rituksimabo dozė. Devyniasdešimčiai atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems nepriklausomos peržiūros komitetas patvirtino ligos progresavimą, vietoj

IMBRUVICA buvo paskirta vartoti placebą + BR. Amžiaus mediana buvo 64 metai (kitimo sritis nuo 31 iki 86 metų), 66 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 91 % pacientų buvo baltųjų rasės. Visiems pacientams buvo nustatyta 0 ar 1 pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG*. Laikotarpio po diagnozavimo mediana buvo 6 metai, o pirmiau taikytų gydymo planų mediana – 2 (kitimo sritis nuo 1 nuo 11 gydymo planų). Pradedant tyrimą, 56 % pacientų buvo bent vienas 5 cm dydžio ar didesnis navikas, 26 % – 11q delecija.

Išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP) įvertino nepriklausomos peržiūros komitetas, atsižvelgdamas į TDG NHL diagnostikos kriterijus. CLL3001 tyrimo veiksmingumo duomenys parodyti 15 lentelėje.

15 lentelė: Efektyvumo duomenys pacientams, sergantiems LLL (CLL3001 tyrimas)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebas + BR N = 289
IBLP ^a		
Mediana (95 % PI), mėnesiai	Nepasiekta	13,3 (11,3, 13,9)
	SR = 0,203 [95 % PI: 0,150, 0,276]	
BAD ^b %	82,7	67,8
BI ^c	SR = 0,628 [95 % PI: 0,385, 1,024]	

PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; BAD = bendrasis atsako dažnis; BI = bendrasis išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo;

^a NPK įvertinta;

^b NPK įvertinta, BAD (visiškas atsakas, visiškas atsakas su nepilnu kaulų čiulpų atsistatymu, dalinis limfmazgių atsakas, dalinis atsakas);

^c BI mediana nebuvo pasiekta abiejose grupėse.

VM

Monoterapija

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas gydant VM (IgM išskiriančia limfoplazmocitine limfoma) sergančius pacientus buvo įvertinti atvirame daugiacentriame vienos grupės, kurioje buvo 63 anksčiau gydyti pacientai, tyrime. Amžiaus mediana buvo 63 metai (svyravo nuo 44 iki 86 metų), 76 % tiriamųjų buvo vyrai ir 95 % tiriamųjų buvo baltųjų rasės. Visų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Laikotarpio, praėjusio nuo diagnozės nustatymo, mediana buvo 74 mėnesiai, o anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 11 gydymo būdų). Pradinio vertinimo metu IgM rodmens serume mediana buvo 3,5 g/dl, o 60 % pacientų buvo nustatyta anemija (hemoglobino koncentracija $\leq$ 11 g/dl arba 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA buvo skiriamas per burną po 420 mg dozę vieną kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Šio tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo atsako dažnis (BAD) pagal tyrėjo įvertinimą. BAD ir atsako trukmė (AT) buvo vertinti pagal iš trečiojo tarptautinio seminaro VM klausimais (angl. *Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*) pritaikytus kriterijus. Atsako į IMBRUVICA duomenys pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. BAD ir AT pacientams, sergantiems VM

	Iš viso (N = 63)
BAD (%)	87,3
95 % PI (%)	(76,5, 94,4)
LGDA (%)	14,3
DA (%)	55,6
MA (%)	17,5
AT mediana mėnesiais (intervalas)	NP (0,03+, 18,8+)

PI = pasikliautinis intervalas; AT = atsako trukmė; NP = nepasiekta; MA = minimalus atsakas; DA = dalinis atsakas;

LGDA = labai geras dalinis atsakas; BAD = MA+DA+LGDA

Stebėjimo laiko mediana tyrimo metu = 14,8 mėnesio

Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1,0 mėnuo (svyravo nuo 0,7 iki 13,4 mėnesių).

Veiksmingumo duomenys taip pat buvo įvertinti NPK, kuris nustatė, kad BAD yra 83 %, LGDA dažnis – 11 % ir DA dažnis – 51 %.

Gydymas vaistinių preparatų deriniais

IMBRUVICA saugumas ir veiksmingumas gydant VM anksčiau negydytiems VM pacientams arba jau gydytiems pacientams buvo toliau vertinamas atsitiktinių imčių daugiacentrio dvigubai koduoto III fazės tyrimo metu, kai IMBRUVICA poveikis derinant su rituksimabu buvo lyginamas su placebo ir rituksimabo deriniu (PCYC-1127-CA). Pacientai (n=150) santykiu 1:1 buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo skirta vartoti 420 mg IMBRUVICA dozę per parą arba placebo derinant su rituksimabu iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Rituksimabas buvo vartojamas kas savaitę skiriant po 375 mg/m² dozę 4 savaites iš eilės (1-4 savaitės), ir vėliau vartojant antrąjį rituksimabo kartą per savaitę kursą 4 savaites iš eilės (17–20 savaitės).

Amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas 36-89 metai), 66 % buvo vyrai, o 79 % buvo baltųjų rasės. Devyniasdešimt trijų procentų pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1, o 7 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 2 balais. Keturiiasdešimt penki procentai pacientų buvo anksčiau negydyti, o 55 % pacientų jau buvo gydyti anksčiau. Laiko nuo diagnozės nustatymo mediana buvo 52,6 mėnesio (anksčiau negydytų pacientų = 6,5 mėnesio, anksčiau gydytų = 94,3 mėnesio). Tarp prieš tai gydytų pacientų anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas nuo 1 iki 6 gydymo būdų). Tyrimo pradžioje IgM koncentracijos serume mediana buvo 3,2 g/dl (intervalas nuo 0,6 iki 8,3 g/dl), 63 % pacientų buvo anemija (hemoglobino kiekis ≤11 g/dl arba 6,8 mmol/l), 77 % pacientų buvo nustatytos MYD88 L265P mutacijos, 13 % pacientų mutacijų nebuvo ir 9 % pacientų mutacijų būklė nenustatyta.

Atliekant pirminę analizę, stebėjimo laiko medianai esant 26,5 mėnesio, NPK įvertinto IBLP rodmenų rizikos santykis buvo 0,20 [95 % PI (0,11, 0,38)]. IBLP rodmenų rizikos santykis anksčiau negydytiems, anksčiau gydytiems ir pacientams, kuriems yra MYD88 L265P mutacijos arba jų nėra, atitiko IBLP rodmenų rizikos santykį, nustatytą ITT populiacijai.

1 % IMBRUVICA+rituksimabu gydytų pacientų ir 16 % placebo+rituksimabu gydytų pacientų buvo pastebėtos 3-iojo arba 4-ojo laipsnio su infuzija susijusios reakcijos.

Naviko paūmėjimas, pasireiškiantis IgM padidėjimu, pasireiškė 8,0 % tiriamųjų IMBRUVICA+rituksimabo vartojusiųjų grupėje ir 46,7 % tiriamųjų placebo+rituksimabo grupėje.

Galutinė 63 mėnesių stebėjimo analizė

17-oje lentelėje ir Kaplano-Mejerio IBLP kreivėje 12-ajame paveikslėlyje yra pateikiami galutinės analizės metu NPK įvertinti PCYC-1127-CA veiksmingumo rezultatai, kai bendra stebėjimo trukmė buvo 63 mėnesiai. IBLP rodmenų rizikos santykis anksčiau negydytiems pacientams (0,31 [95 % PI (0,14, 0,69)]) ir anksčiau gydytiems pacientams (0,22 [95 % PI (0,11, 0,43)]) atitiko IBLP rodmenų rizikos santykį ITT populiacijai.

17 lentelė: Tyrimo PCYC-1127-CA veiksmingumo rezultatai (galutinė analizė*)

Vertinamoji baigtis	IMBRUVICA+R N = 75	Placebas+R N = 75
Išgyvenamumas be ligos progresavimo ^b		
Atvejų skaičius (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95 % PI), mėnesiais	Nepasiekta	20,3 (13,0, 27,6)
RS (95 % PI)	0,25 (0,15, 0,42)	
P-reikšmė	<0,0001	
Laikas iki kito gydymo		
Mediana (95 % PI), mėnesiais	Nepasiekta	18,1 (11,1, 33,1)
RS (95 % PI)	0,1 (0,05, 0,21)	
Geriausias bendrasis atsakas (%)		
VA	1,3	1,3
LGDA	29,3	4,0
DA	45,3	25,3

MA	16,0	13,3
Bendrasis atsako dažnis^c (VA, LGDA, DA, MA) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Bendro atsako trukmės mediana, mėnesiai (intervalas)	Nepasiekta (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Atsako dažnis (VA, LGDA, DA)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Atsako trukmės mediana, mėnesiai (intervalas)	Nepasiekta (1,9+, 58,9+)	Nepasiekta (4,6, 49,7+)
Ilgalaikio hemoglobino kiekio pagerėjimo dažnis^{c, e} (%)	77,3	42,7

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; RS = rizikos santykis; MA = minimalus atsakas; DA = dalinis atsakas; R = rituksimabas; LGDA = labai geras dalinis atsakas

* Stebėjimo laiko tyrimo mediana = 49,7 mėnesio.

^a Įvertinta NPK.

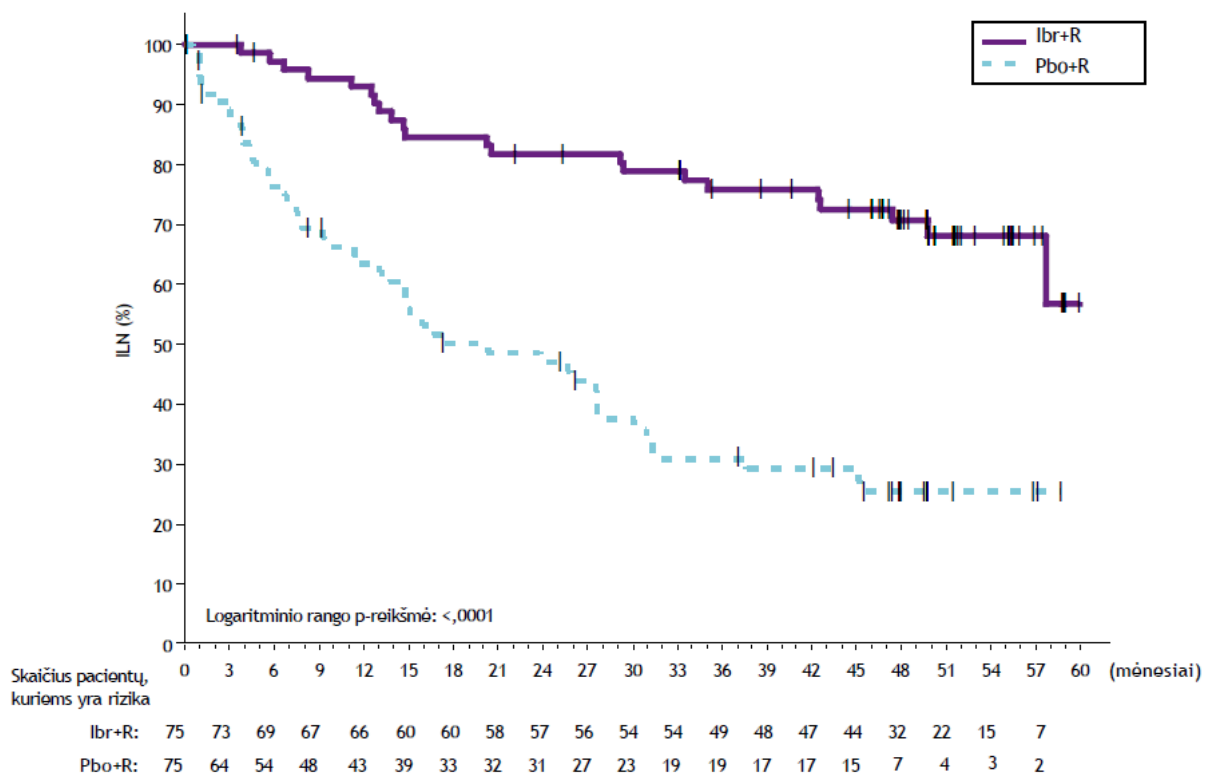
^b 4 metų IBLP įvertis buvo 70,6 % [95 % PI (58,1, 80,0)] IMBRUVICA + R grupėje, lyginant su 25,3 % [95 % PI (15,3, 36,6)] placebo + R grupėje.

^c p-reikšmė, susijusi su atsako dažniu, buvo <0,0001.

^d Atsako dažnis buvo 76 %, lyginant su 41 %, anksčiau negydytiems pacientams, ir 76 %, lyginant su 22 %, anksčiau gydytiems pacientams, atitinkamai, IMBRUVICA + R grupėje, lyginant su placebo + R grupe.

^e Apibrėžta kaip ≥ 2 g/dl padidėjimas nuo pradinės reikšmės, nepaisant kokia buvo pradinė reikšmė, arba padidėjimas iki >11 g/dl, kai pagerėjimas $\geq 0,5$ g/dl, jei pradžioje reikšmė buvo ≤ 11 g/dl.

12 pav.: PCYC-1127-CA tyrimo IBLP rodmens Kaplano-Mejerio kreivė (ITT populiacija) (galutinė analizė)



Tyrimo PCYC-1127-CA buvo atskira monoterapijos grupė, sudaryta iš 31 anksčiau nuo VM gydyto paciento. Šiems pacientams ankstesnis gydymo būdas, kurio sudėtyje buvo rituksimabo, buvo neveiksmingas, ir jie buvo gydomi tik IMBRUVICA. Amžiaus mediana buvo 67 metai (intervalas 47-90 metų). Aštuoniasdešimt vienam procentui pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1, o 19 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 2 balais. Prieš tai taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 4 (intervalas nuo 1 iki 7 gydymo būdų). Esant 61 mėnesio bendro stebėjimo trukmei, tyrimo PCYC-1127-CA metu stebėtas atsako dažnis monoterapijos grupėje NPK vertinimu buvo 77 % (0 % VA, 29 % LGDA, 48 % DA). Atsako trukmės

mediana buvo 33 mėnesiai (intervalas nuo 2,4 iki 60,2 + mėnesio). NPK stebėtas bendrasis atsako dažnis monoterapijos grupėje buvo 87 % (0 % VA, 29 % LGDA, 48 % DA, 10 % MA). Bendro atsako trukmės mediana buvo 39 mėnesiai (intervalas nuo 2,07 iki 60,2 + mėnesio).

Vaikų populiacija

IMBRUVICA saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika vaikams ir jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, buvo įvertintas dviejų dalių daugiacentriame atvirame 3 fazės tyrime (LYM3003), kuriame IMBRUVICA buvo vartojamas derinant su rituksimabu, ifosfamidą, karboplatina, etopozidu ir deksametazonu (RICE), arba derinant su rituksimabu, vinkristinu, ifosfamidą, karboplatina, idarubicinu ir deksametazonu (RVICI), kaip pagrindinis gydymas.

1-oje tyrimo dalyje (į kurią buvo įtrauktas 21 pacientas nuo 3 iki 17 metų) buvo įvertinta dozė, kuri buvo vartojama 2-oje tyrimo dalyje (į kurią buvo įtrauktas 51 pacientas nuo 3 iki 19 metų) (žr. 5.2 skyrių).

2-oje tyrimo dalyje pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti arba IMBRUVICA 440 mg/m² per parą (jaunesniems kaip 12 metų pacientams) ar 329 mg/m² (12 metų ir vyresniems pacientams) kartu su pagrindiniu gydymu, arba vien tik pagrindinis gydymas iki kol bus baigti 3 gydymo ciklai, iki transplantacijos, iki kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas. Svarbiausia vertinamoji baigtis išgyvenamumo be įvykio (IBĮ) pranašumas nebuvo pasiekta, kas reiškia, kad nebuvo nustatyta papildomos naudos pridėjus ibrutinibą prie RICE ar RVICI gydymo plano (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pavartojus per burną ibrutinibas yra greitai absorbuojamas, o T_{max} mediana yra nuo 1 iki 2 valandų. Absoliutus biologinis prieinamumas nevalgymo sąlygomis (n = 8) buvo 2,9 % (PI 90 % = 2,1-3,9) ir tapo dvigubai didesnis, vaistinių preparatų vartojant kartu su maistu. Ibrutinibo farmakokinetika pacientų, sergančių įvairiais B ląstelių piktybiniais navikais, organizme reikšmingai nesiskyrė. Ibrutinibo ekspozicija didėja vartojant iki 840 mg vaistinio preparato dozes. Pastebėta pusiausvyros apykaitos AUC, pacientams vartojant 560 mg dozę, (vidutinis rodmuo ± standartinis nuokrypis) buvo 953 ± 705 ng·val./ml. Nevalgius pavartoto ibrutinibo ekspozicija (AUC_{last}) sudarė maždaug 60 % ekspozicijos, kuri pasiekama, pavartojus vaistinių preparatų arba 30 minučių prieš valgį arba 30 minučių po valgio (pavalgius), arba praėjus 2 valandoms po labai riebių pusryčių.

Ibrutinibo tirpumas priklauso nuo pH, esant didesniai pH, tirpumas yra mažesnis. Nevalgiusiems sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 560 mg ibrutinibo dozę po prieš tai 5 dienas vartoto 40 mg omeprazolo vieną kartą per parą, palyginti su vartojusiais vien tik ibrutinibo, geometrinis AUC₀₋₂₄, AUC_{pask} ir C_{max} vidurkio santykis (90 % PI) atitinkamai buvo 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) ir 38 % (26-53 %).

Pasiskirstymas

Grįžtamas ibrutinibo prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* sudarė 97,3 % ir prisijungimas nepriklausė nuo koncentracijos nuo 50 iki 1 000 ng/ml ribose. Menamas pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{d,ss}/F) buvo maždaug 10 000 l.

Biotransformacija

Ibrutinibas metabolizuojamas pirmaisiai veikiant CYP3A4, kad susidarytų dihidrodilolio metabolitas, kuris slopina BTK maždaug 15 kartų silpniau nei ibrutinibas. Atrodo, kad CYP2D6 ibrutinibo metabolizmą veikia minimaliai.

Todėl, gydant pacientus su skirtingais CYP2D6 genotipais, atsargumo priemonių imtis nebūtina.

Eliminacija

Menamas klirensas (CL/F) yra maždaug 1 000 l/val. Ibrutinibo pusinis eliminacijos laikas yra nuo 4 iki 13 valandų.

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną radioaktyvaus žymėtojo [¹⁴C]-ibrutinibo dozę, maždaug 90 % radioaktyvios medžiagos pasišalino iš organizmo per 168 valandas, daugiausia (80 %) su išmatomis ir < 10 % su šlapimu. Nepakitęs ibrutinibas sudarė maždaug 1 % radioaktyvios medžiagos, pasišalinusios su išmatomis, ir jo visai nebuvo šlapime.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetika parodė, kad amžius reikšmingos įtakos ibrutinibo pasišalinimui iš kraujotakos neturi.

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos duomenys parodė, kad ibrutinibo ekspozicija vaikams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine subrendusių B ląstelių ne Hodžkino limfoma, kurie yra 12 metų ir vyresni ir kurie per parą suvartoja 329 mg/m² dozę bei kurie yra 3 metų ir jaunesni nei 12 metų ir kurie per parą suvartoja 440 mg/m² dozę, paprastai neviršijo ekspozicijos, nustatytos suaugusiems pacientams, kurie per parą suvartodavo 560 mg dozę.

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos duomenys parodė, kad lytis neturi reikšmingos įtakos ibrutinibo pasišalinimui iš kraujotakos.

Rasė

Yra nepakankamai duomenų, leidžiančių įvertinti galimą rasės poveikį ibrutinibo farmakokinetikai.

Kūno svoris

Populiacijos farmakokinetikos duomenys parodė, kad kūno svoris (intervalas: 41-146 kg; vidutinis rodmuo [SN]: 83 [19 kg]) turi nedidelį poveikį ibrutinibo pasišalinimui.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ibrutinibo klirensas per inkstus yra minimalus, mažiau kaip 10 % dozės pašalinama su šlapimu metabolitų pavidalu. Specifinių tyrimų su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, iki šiol neatlikta. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekama dializė, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ibrutinibas metabolizuojamas kepenyse. Kepenų funkcijos sutrikimo tyrimas buvo atliktas su vėžiu nesergančiais tiriamaisiais, skiriant vieną 140 mg vaistinio preparato dozę nevalgius. Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka skirtingų žmonių organizmuose žymiai skyrėsi, bet buvo stebėtos vidutiniškai 2,7, 8,2 ir 9,8 karto didesnės ibrutinibo ekspozicijos (AUC_{galutinis}) tiriamiesiems, kuriems buvo atitinkamai nesunkus (n = 6, A klasės pagal *Child-Pugh*), vidutinio sunkumo (n = 10, B klasės pagal *Child-Pugh*) ir sunkus (n = 8, C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas. Laisvojo ibrutinibo frakcija taip pat didėjo didėjant sutrikimo laipsniui, atitinkamai 3,0 %, 3,8 % ir 4,8 % tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su 3,3 % atitinkamų kontrolinės grupės sveikų tiriamųjų plazmoje šio tyrimo metu. Apytikriai apskaičiuota, kad neprisijungusio ibrutinibo ekspozicija (AUC_{nesujungtas, galutinis}) tiriamųjų, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizmuose atitinkamai padidėja 4,1, 9,8 ir 13 kartų (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su nešiklių substratais ar inhibitoriais

Tyrimai *in vitro* parodė, kad ibrutinibas nėra nei P-gp, nei kitų pagrindinių nešiklių, išskyrus OCT2, substratas. Dihidrodiolio metabolitas ir kiti metabolitai yra P-gp substratai. Ibrutinibas yra P-gp ir KVAB inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau išvardyti nepageidaujami poveikiai buvo stebėti 13 savaitių trukmės tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis. Buvo nustatyta, kad ibrutinibas sukelia poveikį virškinimo traktui (minkštas išmatas ar viduriavimą ir (arba) uždegimą) ir limfoidinio audinio sunykimą žiurkėms ir šunims, vartojant pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliantį (angl., *no observed adverse effect level [NOAEL]*) 30 mg/kg per parą dozes abiejų rūšių gyvūnams. Remiantis vidutine ekspozicija (AUC), vartojant 560 mg per parą gydomąją dozę, AUC santykis, esant *NOAEL*, žiurkių patinams ir patelėms buvo atitinkamai 2,6 ir 21, o šunų patinams ir patelėms, esant *NOAEL*, – atitinkamai 0,4 ir 1,8. Mažiausių poveikį sukeliančių (angl., *lowest observed effect level [LOEL]*) dozių (60 mg/kg per parą) ribos šunims buvo 3,6 karto (patinams) ir 2,3 karto (patelėms). Žiurkėms vidutinė kasos salelių ląstelių atrofija (laikoma nepageidaujama) buvo stebėta žiurkių patinams, vartojant ≥ 100 mg/kg dozes (AUC ekspozicijos riba 2,6 karto), ir nepastebėta patelėms, vartojant iki 300 mg/kg per parą dozes (AUC ekspozicijos riba 21,3 karto). Nežymiai sumažėjusios kaulo trabekulių ir žievinė dalys buvo stebėtos žiurkių patelėms, kurioms buvo skirtos ≥ 100 mg/kg per parą dozės (AUC ekspozicijos riba 20,3 karto). Visi virškinimo trakto, limfoidinio audinio ir kaulų radiniai išnyko per 6-13 savaitių laikotarpį po gydymo. Kasos radiniai iš dalies išnyko per panašius atsistatymo laikotarpius.

Toksinio poveikio tyrimų su jaunikliais neatlikta.

Kancerogeniškumas ar genotoksiškumas

6 mėnesių trukmės tyrime, ibrutinibo skiriant geriamąją forma transgeninėms (Tg.rasH2) pelėms iki 2 000 mg/kg per parą dozėmis, ibrutinibas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Jo ekspozicijos viršutinė riba buvo nuo 23 (patinams) iki 37 (patelėms) kartų didesnė, nei ibrutinibo AUC žmogaus organizme, jo vartojant 560 mg per parą dozėmis.

Ibrutinibas nesukėlė genotoksinio poveikio tyrimuose su bakterijomis, žinduolių ląstelėmis ar pelėmis.

Toksinis poveikis reprodukcijai

80 mg/kg ibrutinibo paros dozės vartojimas nėščioms žiurkėms buvo susijęs su padažnėjusiu nėštumo nutrūkimu po implantacijos bei padažnėjusiais visceraliniais (širdies ir didžiųjų kraujagyslių) apsigimimais ir skeleto pokyčiais, kai ekspozicijos ribos buvo 14 kartų didesnės už AUC, nustatytą 560 mg paros dozę vartojantiems pacientams. Vartojant ≥ 40 mg/kg paros dozę, ibrutinibas buvo susijęs su sumažėjusiu vaisiaus svoriu (AUC santykis $\geq 5,6$, palyginti su 560 mg paros dožę vartojančių pacientų). Todėl *NOAEL* vaisiui buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 1,3 kartus didesnė už AUC, kuri būna vartojant 560 mg ibrutinibo paros dožę) (žr. 4.6 skyrių).

15 mg/kg ibrutinibo paros dozės ar didesnės dozės vartojimas vaikingoms triušių patelėms buvo susijęs su skeleto defektais (nustatyti susijungę krūtinkaulio segmentai), o 45 mg/kg ibrutinibo paros dozės vartojimas buvo susijęs su padažnėjusiais persileidimais po implantacijos. Ibrutinibas sukėlė apsigimimus triušiams jo skiriant 15 mg/kg per parą (tai maždaug 2,0 kartus viršijo ekspoziciją (AUC) pacientams, sergantiems mantijos ląstelių limfoma (MLL), gavusiems 560 mg ibrutinibo per parą ir 2,8 kartus viršijo ekspoziciją pacientams, sergantiems LLL ar VM, gavusiems 420 mg ibrutinibo paros dožę). Todėl *NOAEL* vaisiui buvo 5 mg/kg per parą (maždaug 0,7 kartus didesnė už AUC, kuri būna vartojant 560 mg ibrutinibo paros dožę) (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Didžiausios tyrimų metu skirtos, iki 100 mg/kg per parą (angl. *Human Equivalent Dose [HED]* 16 mg/kg/per parą), dozės vartojimas jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar reprodukcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas
Natrio laurilsulfatas (E487)

Tabletės plėvelė

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės ir IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės

Makrogolis
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės

Makrogolis
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

Makrogolis
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dvi polivinilchlorido (PVC) laminuoto polichlorotrifluoretilenu (PCTFE) / aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 7 plėvele dengtos tabletės, viename kartoniniame dėkle. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra (28 plėvele dengtos tabletės) 2 dėklai.

Dvi polivinilchlorido (PVC) laminuoto polichlorotrifluoretilenu (PCTFE) / aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 5 plėvele dengtos tabletės, viename kartoniniame dėkle. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra (30 plėvele dengtų tablečių) 3 dėklai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/945/007 – 28 tabletės (2 dėklų pakuotės po 14)

EU/1/14/945/008 – 30 tablečių (3 dėklų pakuotės po 10)

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/945/009 – 28 tabletės (2 dėklų pakuotės po 14)

EU/1/14/945/010 – 30 tablečių (3 dėklų pakuotės po 10)

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/945/011 – 28 tabletės (2 dėklų pakuotės po 14)

EU/1/14/945/005 – 30 tablečių (3 dėklų pakuotės po 10)

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/945/012 – 28 tabletės (2 dėklų pakuotės po 14)

EU/1/14/945/006 – 30 tablečių (3 dėklų pakuotės po 10)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. spalio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. birželio 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

IMBRUVICA kietosios kapsulės

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

IMBRUVICA plėvele dengtos tabletės

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 140 MG KAPSULĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 140 mg kietosios kapsulės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg ibrutinibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/001 (90 kietųjų kapsulių)
EU/1/14/945/002 (120 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imbruvica 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ 140 MG KAPSULĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 140 mg kapsulės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 140 mg ibrutinibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 kapsulių
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/001 (90 kietųjų kapsulių)
EU/1/14/945/002 (120 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 140 MG TABLETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/007 (28 tabletės)
EU/1/14/945/008 (30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 140 MG TABLETĖ (28 dienoms)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vartoti per burną.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imbruvica 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 140 MG TABLETĖ (30 dienų)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 140 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kai suvartojate tabletę, įrašykite savaitės dieną arba datą nurodytoje vietoje.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/945/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 140 MG TABLETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 140 mg tabletės
ibrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 280 MG TABLETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 280 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/009 (28 tabletės)
EU/1/14/945/010 (30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 280 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 280 MG TABLETĖ (28 dienoms)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 280 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vartoti per burną.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imbruvica 280 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 280 MG TABLETĖ (30 dienų)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 280 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kai suvartojate tabletę, įrašykite savaitės dieną arba datą nurodytoje vietoje.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/945/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 280 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 280 MG TABLETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 280 mg tabletės
ibrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 420 MG TABLETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 420 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/011 (28 tabletės)
EU/1/14/945/005 (30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 420 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 420 MG TABLETĖ (28 dienoms)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 420 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vartoti per burną.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imbruvica 420 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 420 MG TABLETĖ (30 dienų)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 420 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kai suvartojate tabletę, įrašykite savaitės dieną arba datą nurodytoje vietoje.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/945/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 420 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 420 MG TABLETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 420 mg tabletės
ibrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 560 MG TABLETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 560 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/012 (28 tabletės)
EU/1/14/945/006 (30 tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 560 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS 560 MG TABLETĖ (28 dienoms)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 560 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

Vartoti per burną.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/945/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imbruvica 560 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS 560 MG TABLETĖ (30 dienų)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 560 mg ibrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kai suvartojate tabletę, įrašykite savaitės dieną arba datą nurodytoje vietoje.

Atidarykite pakuotę. Išspauskite tabletę iš kitos pusės.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/945/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imbruvica 560 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 560 MG TABLETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMBRUVICA 560 mg tabletės
ibrutinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IMBRUVICA 140 mg kietosios kapsulės ibrutinibas (*ibrutinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMBRUVICA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMBRUVICA
3. Kaip vartoti IMBRUVICA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMBRUVICA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMBRUVICA ir kam jis vartojamas

Kas yra IMBRUVICA

IMBRUVICA yra vaistinis preparatas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ibrutinibo. Jis priklauso vaistinių preparatų klasei, vadinamai proteino kinazės inhibitoriais.

Kam IMBRUVICA vartojamas

Vartojamas gydyti šias suaugusių kraujo vėžio formas:

- Mantijos ląstelių limfomą (MLL) – limfmazgius pažeidžiančią vėžio rūšį, kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą.
- Lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL) – vėžio rūšį, pažeidžiančią baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais, įskaitant ir limfmazgius. IMBRUVICA vartojamas pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo LLL, arba kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą.
- Valdenštremo makroglobulinemiją (VM) – vėžio rūšį, pažeidžiančią baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais. Vaistas yra vartojamas pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo VM, ar kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą, arba pacientams, kuriems netinka skirti chemoterapiją kartu su gydymu antikūnais.

Kaip IMBRUVICA veikia

Sergant MLL, LLL ir VM, IMBRUVICA veikia slopindamas Brutono tirozino kinazę (baltymą, kuris padeda šioms vėžio ląstelėms augti ir išgyventi). Slopindamas šį baltymą, IMBRUVICA padeda naikinti vėžio ląsteles ir sumažinti jų skaičių. Tai taip pat lėtina vėžio progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMBRUVICA

IMBRUVICA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ibrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate jonažolių preparatus depresijai gydyti. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti IMBRUVICA:

- jeigu Jums kada nors buvo neįprastų kraujosruvų arba kraujavimas, arba vartojate bet kokių vaistinių preparatų ar maisto papildų, kurie padidina kraujavimo riziką (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir IMBRUVICA**“);
- jeigu Jums yra nereguliarus širdies plakimas ar kada nors yra buvęs nereguliarus širdies plakimas arba sunkus širdies nepakankamumas, arba Jums pasireiškia: dusulys, silpnumas, galvos svaigimas, svaigulys, alpimas ar beveik alpimas, krūtinės skausmas arba kojų patinimas;
- jeigu turite kepenų sutrikimų, įskaitant kada nors buvusią ar dabar esančią hepatito B infekciją (kepenų infekcija);
- jeigu Jums yra padidėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta bet kokia operacija, ypač jeigu ji gali turėti poveikį įsisavinant maistą arba vaistus iš Jūsų skrandžio ar žarnyno;
- Jeigu Jūs planuojate bet kokią operaciją – Jūsų gydytojas gali liepti Jums nutraukti IMBRUVICA vartojimą trumpam laikui (nuo 3 iki 7 dienų) prieš ir po operacijos;
- jeigu Jums yra inkstų sutrikimų.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų situacijų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą ar šio vaisto vartojimo metu apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai (žr. skyrių „**Galimas šalutinis poveikis**“).

Vartojant IMBRUVICA, nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote ar kas nors kitas pastebėjo, kad Jums yra: atminties praradimas, sunku mąstyti, sunku vaikščioti arba prarandate regėjimą – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija arba PDL).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote ar kas nors kitas pastebėjo, kad Jums pasireiškė: staigus galūnių tirpimas ar silpnumas (ypač vienos kūno pusės), staigi sumišimo būseną, tapo sunku kalbėti ar suprasti kalbą, praradote regėjimą, sunku eiti, atsirado pusiausvyros praradimas arba koordinacijos trūkumas, staigus stiprus galvos skausmas be žinomos priežasties. Tai gali būti insulto požymiai ir simptomai.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu nutraukus IMBRUVICA vartojimą Jums atsirado skausmas kairėje viršutinėje pilvo dalyje, skausmas po kairiuoju šonkaulių lanku arba kairiojo peties viršūnėje (tai gali būti blužnies plyšimo simptomai).

Poveikis širdžiai

Gydymas IMBRUVICA gali paveikti širdį, ypač jeigu jau yra širdies ligų, tokių kaip ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas, didelis kraujospūdis, cukrinis diabetas ar senyvas amžius. Šis poveikis gali būti sunkus ir sukelti mirtį, kartais staigią mirtį. Jūsų širdies funkcija bus tikrinama prieš gydymą IMBRUVICA ir gydymo metu. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu gydymo IMBRUVICA metu Jūs atsiranda dusulys, pasunkėja kvėpavimas gulint, patinsta pėdos, kulkšnys ar kojos ir atsiranda silpnumas / nuovargis, tai gali būti širdies nepakankamumo požymiai.

Gydymo IMBRUVICA laikotarpiu galite susirgti virusinėmis, bakterinėmis arba grybelinėmis infekcinėmis ligomis. Kreipkitės į savo gydytoją, jeigu karščiujate, jaučiate šaltkrėtį, silpnumą, sumišimą, Jums skauda įvairias kūno dalis, sloguojate arba jaučiate gripo simptomų, jaučiatės pavargęs (-usi) arba Jums sunku kvėpuoti, pagelto oda arba akys (gelta). Tai gali būti infekcinės ligos požymiai.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Buvo retų pranešimų apie per didelį baltųjų kraujo ląstelių, susijusių su uždegimu, suaktyvėjimą (hemofagocitinę limfohistiocitozę), kuri gali būti mirtina, jeigu nėra anksti nustatoma ir gydoma. Jeigu Jums pasireiškė daugybiniai simptomai, tokie kaip karščiavimas, patinusios liaukos (limfmazgiai), kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Tyrimai ir patikrinimai prieš gydymą ir jo metu

Naviko lizės sindromas (NLS): vėžio gydymo metu ar kartais net be gydymo dėl greito vėžinių ląstelių irimo kraujyje atsiranda neįprasti cheminių medžiagų kiekiai. Tai gali lemti inkstų funkcijos pokyčius, nenormalų širdies plakimą ar traukulius. Jūsų gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar nepasireiškė NLS.

Limfocitozė: kelių pirmų gydymo savaitių metu laboratoriniai tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų „limfocitais“) kiekio padidėjimą Jūsų kraujyje. Tai yra tikėtina ir gali tęstis kelis mėnesius. Tai nebūtinai reiškia, kad Jūsų kraujo vėžys blogėja. Jūsų gydytojas atliks bendrąjį kraujo tyrimą prieš gydymą arba gydymo metu, ir retais atvejais gali reikėti skirti kitą vaistą. Pasitarkite su savo gydytoju apie savo tyrimų rezultatus.

Su kepenų funkcija susiję reiškiniai: gydytojas Jums atliks kai kuriuos kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti, ar Jūsų kepenys veikia tinkamai, ar Jums nėra kepenų infekcijos, žinomos kaip virusinis hepatitas, ar vėl nesuaktyvėjo hepatitas B, kuris gali būti mirtinas.

Vaikams ir paaugliams

IMBRUVICA negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir IMBRUVICA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip pat darykite, jeigu vartojate nereceptinius vaistinius preparatus, augalinius preparatus ir maisto papildus. Tai reikalinga, nes IMBRUVICA gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtaką IMBRUVICA veikimui.

Vartojant IMBRUVICA kraujavimas Jums gali atsirasti dėl mažesnio pažeidimo. Tai reiškia, kad Jūs turite pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitus vaistus, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Tarp šių vaistų yra:

- acetilsalicilo rūgštis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), tokie kaip ibuprofenas arba naproksenas;
- kraują skystinantys vaistai, tokie kaip varfarinas, heparinas arba kiti vaistai nuo kraujo krešėjimo;
- papildai, kurie gali padidinti Jūsų kraujavimo riziką, tokie kaip žuvų taukai, vitaminas E or linų sėmenys.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų sąlygų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų – IMBRUVICA arba kitų vaistų poveikiui įtakos gali turėti, jeigu Jūs vartojate IMBRUVICA kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų:

- vaistus, vadinamus antibiotikais, skirtus gydyti bakterines infekcijas – klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną, eritromiciną arba rifampiciną;
- vaistus nuo grybelinių infekcijų – pozakonazolą, ketokonazolą, itraconazolą, flukonazolą arba vorikonazolą;
- vaistus ŽIV infekcijai gydyti – ritonavirą, kobicistatą, indinavirą, nelfinavirą, sakvinavirą, amprenavirą, atazanavirą arba fosamprenavirą;
- vaistus chemoterapijos sukeltam pykinimui ir vėmimui išvengti – aprepitantą;
- vaistus depresijai gydyti – nefazodoną;
- vaistus, vadinamus kinazės inhibitoriais, skirtus kitoms vėžio rūšims gydyti – krizotinibą arba imatinibą;
- vaistus, vadinamus kalcio kanalo blokatoriais, padidėjusiam kraujospūdžiui arba krūtinės skausmui gydyti – diltiazemą arba verapamilį;
- vaistus, vadinamus statiniais, padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti – rozuvastatiną;
- vaistus nuo širdies ligų ar antiaritminių preparatus – amjodaroną arba dronedaroną;

- vaistus traukuliams išvengti arba epilepsijai gydyti, arba vaistus, skirtus gydyti skausmingą veido būklę, vadinamą trišakio nervo neuralgija – karbamazepiną arba fenitoiną.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų situacijų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Jeigu vartojate digoksiną, vaistą širdies ligoms gydyti, arba metotreksatą, vaistą, vartojamą kitoms vėžio rūšims gydyti ir siekiant sumažinti imuninės sistemos aktyvumą (pvz., reumatoidiniam artritui arba psoriazei gydyti), jis turėtų būti vartojamas likus mažiausiai 6 valandoms iki IMBRUVICA vartojimo arba praėjus bent 6 valandoms po jo vartojimo.

IMBRUVICA vartojimas su maistu

Nevartokite IMBRUVICA su greipfrutais ar karčiavaisio citrinmedžio vaisiais – įskaitant ir jų valgymą, sulčių gėrimą arba maisto papildų, kurių sudėtyje jų gali būti, vartojimą. Tai yra reikalinga, nes gali padidėti IMBRUVICA kiekis Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nepastokite, kol vartojate šį vaistą. IMBRUVICA negalima vartoti nėštumo metu. Nėra informacijos apie IMBRUVICA saugumą nėščioms moterims.

Vaisingos moterys privalo naudoti labai efektyvų nuo pastojimo apsaugantį metodą gydymo metu ir tris mėnesius po jo, kad nepastotų gydymo IMBRUVICA metu.

- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu pastojote.
- Nežindykite, kol vartojate šį vaistinį preparatą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jaustis pavargę arba apsvaigę, pavartojus IMBRUVICA, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrankius ar mechanizmus.

IMBRUVICA sudėtyje yra natrio

IMBRUVICA dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IMBRUVICA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vartoti

Sergant mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Rekomenduojama IMBRUVICA dozė yra keturios kapsulės (560 mg) vieną kartą per parą.

Sergant lėtine limfocitine leukemija (LLL) ar Valdenštremo makroglobulinemija (VM)

Rekomenduojama IMBRUVICA dozė yra trys kapsulės (420 mg) vieną kartą per parą.

Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę.

Vaisto vartojimas

- Vartokite kapsules per burną, užsigerdami stikline vandens.
- Vartokite kapsules maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną.
- Kapsulę nurykite visą. Negalima jų atidaryti, laužyti ar kramtyti.

Ką daryti pavartojus per didelę IMBRUVICA dozę?

Jeigu pavartojote daugiau IMBRUVICA, nei turėjote, tuoj pat pasakykite savo gydytojui arba vykite į ligoninę. Pasiimkite kapsules ir šį pakuotės lapelį kartu su savimi.

Pamiršus pavartoti IMBRUVICA

- Jeigu praleidote dozę, galite ją išgerti kuo greičiau tą pačią dieną, grįžtant prie įprasto dozavimo režimo kitą dieną.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu abejojate, kada vartoti kitą dozę, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Nustojus vartoti IMBRUVICA

Nenustokite vartoti šį vaistą, nebent gydytojas Jums lieptų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

Nustokite vartoti IMBRUVICA ir tuojau pat pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

niežintis nelygus išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas – gali būti, kad Jums pasireiškė alerginė reakcija vaistui.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas, šaltkrėtis, kūno skausmai, nuovargio pojūtis, peršalimo ar gripo simptomai, dusulys – tai gali būti infekcijos požymiai (virusinės, bakterinės arba grybelinės). Taip pat gali būti nosies, prienosinių ančių ar gerklės (viršutinių kvėpavimo takų infekcija) arba plaučių, arba odos infekcijos;
- kraujosruvos ar padidėjęs polinkis į kraujosruvas;
- burnos opos;
- svaigulys;
- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- šleikštulys (pykinimas) ar vėmimas;
- nevirškinimas;
- viduriavimas; Jūsų gydytojas gali Jums skirti skysčių ir druskos pakaitalų arba kitokių vaistų;
- odos išbėrimas;
- skausmingos rankos arba kojos;
- nugaros arba sąnarių skausmas;
- raumenų mėšlungis, skausmas arba spazmai;
- mažas krešėjimą skatinančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius, labai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius – nustatoma kraujo tyrimais;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio ar santykio padidėjimas kraujo tyrime;
- rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunkios visame organizme išplitusios infekcijos (sepsis);
- šlapimo takų infekcijos;
- kraujavimas iš nosies, mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas po oda;
- kraujas skrandyje, žarnyne, išmatose ar šlapime, gausesnės mėnesinės ar kraujavimas susižeidus, kurio negalite sustabdyti;

- širdies nepakankamumas;
- praleisti širdies susitraukimai, silpnas arba netolygus pulsas, apsvaigimas, dusulys, nemalonus pojūtis krūtinėje (širdies ritmo sutrikimų simptomai);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis su karščiavimu (febrilinė neutropenija);
- nemelanominis odos vėžys, dažniausiai plokščiakūstelinė karcinoma ir bazinių ląstelių karcinoma;
- miglotas matymas;
- odos paraudimas;
- plaučių uždegimas, dėl kurio gali atsirasti nuolatinis pažeidimas;
- didelė šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą), kuri gali sukelti podagrą;
- nagų lūžinėjimas;
- ūmus inkstų pažeidimas;
- silpnumas, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose, pėdose ar kitose kūno vietose (periferinė neuropatija).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kepenų nepakankamumas, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus;
- sunkios grybelinės infekcijos;
- sumišimas, galvos skausmas su sutrikusia kalba ar silpnumo pojūčiu – tai gali būti sunkaus vidinio kraujavimo smegenyse požymiai;
- vėžio gydymo metu ar kartais net be gydymo dėl greito vėžinių ląstelių irimo kraujyje atsiranda neįprasti cheminių medžiagų kiekiai (naviko lizės sindromas);
- alerginė reakcija, kartais sunki, įskaitant veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, sunkumą ryti ar kvėpuoti, niežtinčią bėrimą (dilgėlinę);
- poodinio riebalinio audinio uždegimas;
- laikinas smegenų ar nervų funkcijos susilpnėjimo epizodas, kurį sukėlė kraujotakos nepakankamumas, insultas;
- akies kraujosruva (kai kuriais atvejais susijusi su regėjimo praradimu);
- širdies sustojimas (širdis nustoja plakti);
- nenormaliai greitas pulsas;
- skausmingas odos išopėjimas (gangreninė pioderma) arba raudonos iškilios skausmingos dėmės ant odos, karščiavimas ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (tai gali būti ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės požymiai arba Svyto [*Sweet*] sindromas);
- mažas, raudonas darinys ant odos, kuris gali lengvai pradėti kraujuoti (piogeninė granulioma);
- odos kraujagyslių uždegimas, dėl kurio gali atsirasti išbėrimas (odos vaskulitas).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- labai padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl kurio ląstelės gali sulipti;
- sunkus išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir genitalijas (Stivenso ir Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMBRUVICA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMBRUVICA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibrutinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg ibrutinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės turinys: kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė ir natrio laurilsulfatas (E487);
 - kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171);
 - spausdinimo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis (E1520).

IMBRUVICA išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMBRUVICA yra baltos matinės kietosios kapsulės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu pažymėta „ibr 140 mg“.

Kapsulės tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu.

Kiekviename buteliuke yra 90 arba 120 kapsulių. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės
IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės
ibrutinibas (*ibrutinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMBRUVICA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMBRUVICA
3. Kaip vartoti IMBRUVICA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMBRUVICA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMBRUVICA ir kam jis vartojamas

Kas yra IMBRUVICA

IMBRUVICA yra vaistinis preparatas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ibrutinibo. Jis priklauso vaistinių preparatų klasei, vadinamai proteino kinazės inhibitoriais.

Kam IMBRUVICA vartojamas

Vartojamas gydyti šias suaugusių kraujo vėžio formas:

- Mantijos ląstelių limfomą (MLL) – limfmazgius pažeidžiančią vėžio rūšį, kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą.
- Lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL) – vėžio rūšį, pažeidžiančią baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais, įskaitant ir limfmazgius. IMBRUVICA vartojamas pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo LLL, arba kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą.
- Valdenštremo makroglobulinemiją (VM) – vėžio rūšį, pažeidžiančią baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas limfocitais. Vaistas yra vartojamas pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo VM, ar kai liga atsinaujino arba nereagavo į gydymą, arba pacientams, kuriems netinka skirti chemoterapiją kartu su gydymu antikūnais.

Kaip IMBRUVICA veikia

Sergant MLL, LLL ir VM, IMBRUVICA veikia slopindamas Brutono tirozino kinazę (baltymą, kuris padeda šioms vėžio ląstelėms augti ir išgyventi). Slopindamas šį baltymą, IMBRUVICA padeda naikinti vėžio ląsteles ir sumažinti jų skaičių. Tai taip pat lėtina vėžio progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMBRUVICA

IMBRUVICA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ibrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate jonažolių preparatus depresijai gydyti. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti IMBRUVICA:

- jeigu Jums kada nors buvo neįprastų kraujosruvų arba kraujavimas, arba vartojate bet kokių vaistinių preparatų ar maisto papildų, kurie padidina kraujavimo riziką (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir IMBRUVICA**“);
- jeigu Jums yra nereguliarus širdies plakimas ar kada nors yra buvęs nereguliarus širdies plakimas arba sunkus širdies nepakankamumas, arba Jums pasireiškia: dusulys, silpnumas, galvos svaigimas, svaigulys, alpimas ar beveik alpimas, krūtinės skausmas arba kojų patinimas;
- jeigu turite kepenų sutrikimų, įskaitant kada nors buvusią ar dabar esančią hepatito B infekciją (kepenų infekcija);
- jeigu Jums yra padidėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta bet kokia operacija, ypač jeigu ji gali turėti poveikį įsisavinant maistą arba vaistus iš Jūsų skrandžio ar žarnyno;
- Jeigu Jūs planuojate bet kokią operaciją – Jūsų gydytojas gali liepti Jums nutraukti IMBRUVICA vartojimą trumpam laikui (nuo 3 iki 7 dienų) prieš ir po operacijos;
- jeigu Jums yra inkstų sutrikimų.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų situacijų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą ar šio vaisto vartojimo metu apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai (žr. skyrių „**Galimas šalutinis poveikis**“).

Vartojant IMBRUVICA, nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote ar kas nors kitas pastebėjo, kad Jums yra: atminties praradimas, sunku mąstyti, sunku vaikščioti arba prarandate regėjimą – tai gali pasireikšti dėl labai retos, bet sunkios smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija arba PDL).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote ar kas nors kitas pastebėjo, kad Jums pasireiškė: staigus galūnių tirpimas ar silpnumas (ypač vienos kūno pusės), staigi sumišimo būseną, tapo sunku kalbėti ar suprasti kalbą, praradote regėjimą, sunku eiti, atsirado pusiausvyros praradimas arba koordinacijos trūkumas, staigus stiprus galvos skausmas be žinomos priežasties. Tai gali būti insulto požymiai ir simptomai.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu nutraukus IMBRUVICA vartojimą Jums atsirado skausmas kairėje viršutinėje pilvo dalyje, skausmas po kairiuoju šonkaulių lanku arba kairiojo peties viršūnėje (tai gali būti blužnies plyšimo simptomai).

Poveikis širdžiai

Gydymas IMBRUVICA gali paveikti širdį, ypač jeigu jau yra širdies ligų, tokių kaip ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas, didelis kraujospūdis, cukrinis diabetas ar senyvas amžius. Šis poveikis gali būti sunkus ir sukelti mirtį, kartais staigią mirtį. Jūsų širdies funkcija bus tikrinama prieš gydymą IMBRUVICA ir gydymo metu. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu gydymo IMBRUVICA metu Jūs atsiranda dusulys, pasunkėja kvėpavimas gulint, patinsta pėdos, kulkšnys ar kojos ir atsiranda silpnumas / nuovargis, tai gali būti širdies nepakankamumo požymiai.

Gydymo IMBRUVICA laikotarpiu galite susirgti virusinėmis, bakterinėmis arba grybelinėmis infekcinėmis ligomis. Kreipkitės į savo gydytoją, jeigu karščiujate, jaučiate šaltkrėtį, silpnumą, sumišimą, Jums skauda įvairias kūno dalis, sloguojate arba jaučiate gripo simptomų, jaučiatės pavargęs (-usi) arba Jums sunku kvėpuoti, pagelto oda arba akys (gelta). Tai gali būti infekcinės ligos požymiai.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Buvo retų pranešimų apie per didelį baltųjų kraujo ląstelių, susijusių su uždegimu, suaktyvėjimą (hemofagocitinę limfohistiocitozę), kuri gali būti mirtina, jeigu nėra anksti nustatoma ir gydoma. Jeigu Jums pasireiškė daugybiniai simptomai, tokie kaip karščiavimas, patinusios liaukos (limfmazgiai), kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Tyrimai ir patikrinimai prieš gydymą ir jo metu

Naviko lizės sindromas (NLS): vėžio gydymo metu ar kartais net be gydymo dėl greito vėžinių ląstelių irimo kraujyje atsiranda neįprasti cheminių medžiagų kiekiai. Tai gali lemti inkstų funkcijos pokyčius, nenormalų širdies plakimą ar traukulius. Jūsų gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar nepasireiškė NLS.

Limfocitozė: kelių pirmų gydymo savaitių metu laboratoriniai tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų „limfocitais“) kiekio padidėjimą Jūsų kraujyje. Tai yra tikėtina ir gali tęstis kelis mėnesius. Tai nebūtinai reiškia, kad Jūsų kraujo vėžys blogėja. Jūsų gydytojas atliks bendrąjį kraujo tyrimą prieš gydymą arba gydymo metu, ir retais atvejais gali reikėti skirti kitą vaistą. Pasitarkite su savo gydytoju apie savo tyrimų rezultatus.

Su kepenų funkcija susiję reiškiniai: gydytojas Jums atliks kai kuriuos kraujo tyrimus, norėdamas patikrinti, ar Jūsų kepenys veikia tinkamai, ar Jums nėra kepenų infekcijos, žinomos kaip virusinis hepatitas, ar vėl nesuaktyvėjo hepatitas B, kuris gali būti mirtinas.

Vaikams ir paaugliams

IMBRUVICA negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir IMBRUVICA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip pat darykite, jeigu vartojate nereceptinius vaistinius preparatus, augalinius preparatus ir maisto papildus. Tai reikalinga, nes IMBRUVICA gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų poveikiui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtaką IMBRUVICA veikimui.

Vartojant IMBRUVICA kraujavimas Jums gali atsirasti dėl mažesnio pažeidimo. Tai reiškia, kad Jūs turite pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitus vaistus, kurie gali padidinti kraujavimo riziką. Tarp šių vaistų yra:

- acetilsalicilo rūgštis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), tokie kaip ibuprofenas arba naproksenas;
- kraują skystinantys vaistai, tokie kaip varfarinas, heparinas arba kiti vaistai nuo kraujo krešėjimo;
- papildai, kurie gali padidinti Jūsų kraujavimo riziką, tokie kaip žuvų taukai, vitaminas E or linų sėmenys.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų sąlygų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų – IMBRUVICA arba kitų vaistų poveikiui įtakos gali turėti, jeigu Jūs vartojate IMBRUVICA kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų:

- vaistus, vadinamus antibiotikais, skirtus gydyti bakterines infekcijas – klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną, eritromiciną arba rifampiciną;
- vaistus nuo grybelinių infekcijų – pozakonazolą, ketokonazolą, itraconazolą, flukonazolą arba vorikonazolą;
- vaistus ŽIV infekcijai gydyti – ritonavirą, kobicistatą, indinavirą, nelfinavirą, sakvinavirą, amprenavirą, atazanavirą arba fosamprenavirą;
- vaistus chemoterapijos sukeltam pykinimui ir vėmimui išvengti – aprepitantą;
- vaistus depresijai gydyti – nefazodoną;
- vaistus, vadinamus kinazės inhibitoriais, skirtus kitoms vėžio rūšims gydyti – krizotinibą arba imatinibą;
- vaistus, vadinamus kalcio kanalo blokatoriais, padidėjusiam kraujospūdžiui arba krūtinės skausmui gydyti – diltiazemą arba verapamilį;
- vaistus, vadinamus statinais, padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti – rozuvastatiną;
- vaistus nuo širdies ligų ar antiaritminių preparatus – amjodaroną arba dronedaroną;

- vaistus traukuliams išvengti arba epilepsijai gydyti, arba vaistus, skirtus gydyti skausmingą veido būklę, vadinamą trišakio nervo neuralgija – karbamazepiną arba fenitoiną.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų situacijų (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Jeigu vartojate digoksiną, vaistą širdies ligoms gydyti, arba metotreksatą, vaistą, vartojamą kitoms vėžio rūšims gydyti ir siekiant sumažinti imuninės sistemos aktyvumą (pvz., reumatoidiniam artritui arba psoriazei gydyti), jis turėtų būti vartojamas likus mažiausiai 6 valandoms iki IMBRUVICA vartojimo arba praėjus bent 6 valandoms po jo vartojimo.

IMBRUVICA vartojimas su maistu

Nevartokite IMBRUVICA su greipfrutais ar karčiavaisio citrinmedžio vaisiais – įskaitant ir jų valgymą, sulčių gėrimą arba maisto papildų, kurių sudėtyje jų gali būti, vartojimą. Tai yra reikalinga, nes gali padidėti IMBRUVICA kiekis Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nepastokite, kol vartojate šį vaistą. IMBRUVICA negalima vartoti nėštumo metu. Nėra informacijos apie IMBRUVICA saugumą nėščioms moterims.

Vaisingos moterys privalo naudoti labai efektyvų nuo pastojimo apsaugantį metodą gydymo metu ir tris mėnesius po jo, kad nepastotų gydymo IMBRUVICA metu.

- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu pastojote.
- Nežindykite, kol vartojate šį vaistinį preparatą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jaustis pavargę arba apsvaigę, pavartojus IMBRUVICA, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti bet kokius įrankius ar mechanizmus.

IMBRUVICA sudėtyje yra laktozės

IMBRUVICA sudėtyje yra laktozės (angliavandenių rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

IMBRUVICA sudėtyje yra natrio

IMBRUVICA dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IMBRUVICA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vartoti

Sergant mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Rekomenduojama IMBRUVICA dozė yra 560 mg vieną kartą per parą.

Sergant lėtine limfocitine leukemija (LLL) ar Valdenštremo makroglobulinemija (VM)

Rekomenduojama IMBRUVICA dozė yra 420 mg vieną kartą per parą.

Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę.

Vaisto vartojimas

- Vartokite tabletes per burną, užsigerdami stikline vandens.
- Vartokite tabletes maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną.
- Tabletę nurykite visą. Negalima jų laužyti ar kramtyti.

Ką daryti pavartojus per didelę IMBRUVICA dozę?

Jeigu pavartojote daugiau IMBRUVICA, nei turėjote, tuoj pat pasakykite savo gydytojui arba vykite į ligoninę. Pasiimkite tabletes ir šį pakuotės lapelį kartu su savimi.

Pamiršus pavartoti IMBRUVICA

- Jeigu praleidote dozę, galite ją išgerti kuo greičiau tą pačią dieną, grįžtant prie įprasto dozavimo režimo kitą dieną.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.
- Jeigu abejojate, kada vartoti kitą dozę, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Nustojus vartoti IMBRUVICA

Nenustokite vartoti šį vaistą, nebent gydytojas Jums lieptų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

Nustokite vartoti IMBRUVICA ir tuojau pat pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

niežintis nelygus išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas – gali būti, kad Jums pasireiškė alerginė reakcija vaistui.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas, šaltkrėtis, kūno skausmai, nuovargio pojūtis, peršalimo ar gripo simptomai, dusulys – tai gali būti infekcijos požymiai (virusinės, bakterinės arba grybelinės). Taip pat gali būti nosies, prienosinių ančių ar gerklės (viršutinių kvėpavimo takų infekcija) arba plaučių, arba odos infekcijos;
- kraujosruvos ar padidėjęs polinkis į kraujosruvas;
- burnos opos;
- svaigulys;
- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- šleikštulys (pykinimas) ar vėmimas;
- nevirškinimas;
- viduriavimas; Jūsų gydytojas gali Jums skirti skysčių ir druskos pakaitalų arba kitokį vaistą;
- odos išbėrimas;
- skausmingos rankos arba kojos;
- nugaros arba sąnarių skausmas;
- raumenų mėšlungis, skausmas arba spazmai;
- mažas krešėjimą skatinančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius, labai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius – nustatoma kraujo tyrimais;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio ar santykio padidėjimas kraujo tyrime;
- rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunkios visame organizme išplitusios infekcijos (sepsis);
- šlapimo takų infekcijos;

- kraujavimas iš nosies, mažos raudonos ar violetinės dėmės, kurias sukelia kraujavimas po oda;
- kraujas skrandyje, žarnyne, išmatose ar šlapime, gausesnės mėnesinės ar kraujavimas susižeidus, kurio negalite sustabdyti;
- širdies nepakankamumas;
- praleisti širdies susitraukimai, silpnas arba netolygus pulsas, apsvaigimas, dusulys, nemalonūs pojūtis krūtinėje (širdies ritmo sutrikimų simptomai);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis su karščiavimu (febrilinė neutropenija);
- nemelanominis odos vėžys, dažniausiai plokščialąstelinė karcinoma ir bazinių ląstelių karcinoma;
- miglotas matymas;
- odos paraudimas;
- plaučių uždegimas, dėl kurio gali atsirasti nuolatinis pažeidimas;
- didelė šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą), kuri gali sukelti podagrą;
- nagų lūžinėjimas;
- ūmus inkstų pažeidimas;
- silpnumas, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose, pėdose ar kitose kūno vietose (periferinė neuropatija).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kepenų nepakankamumas, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus;
- sunkios grybelinės infekcijos;
- sumišimas, galvos skausmas su sutrikusia kalba ar silpnumo pojūčiu – tai gali būti sunkaus vidinio kraujavimo smegenyse požymiai;
- vėžio gydymo metu ar kartais net be gydymo dėl greito vėžinių ląstelių irimo kraujyje atsiranda neįprasti cheminių medžiagų kiekiai (naviko lizės sindromas);
- alerginė reakcija, kartais sunki, įskaitant veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimą, sunkumą ryti ar kvėpuoti, niežtintį bėrimą (dilgėlinę);
- poodinio riebalinio audinio uždegimas;
- laikinas smegenų ar nervų funkcijos susilpnėjimo epizodas, kurį sukėlė kraujotakos nepakankamumas, insultas;
- akies kraujosruva (kai kuriais atvejais susijusi su regėjimo praradimu);
- širdies sustojimas (širdis nustoja plakti);
- nenormaliai greitas pulsas;
- skausmingas odos išopėjimas (gangreninė pioderma) arba raudonos iškilios skausmingos dėmės ant odos, karščiavimas ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimas (tai gali būti ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės požymiai arba Svyto [*Sweet*] sindromas);
- mažas, raudonas darinys ant odos, kuris gali lengvai pradėti kraujuoti (piogeninė granuloma);
- odos kraujagyslių uždegimas, dėl kurio gali atsirasti išbėrimas (odos vaskulitas).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- labai padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, dėl kurio ląstelės gali sulipti;
- sunkus išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir genitalijas (Stivenso ir Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMBRUVICA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMBRUVICA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibrutinibas.
 - IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 140 mg ibrutinibo.
 - IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 280 mg ibrutinibo.
 - IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 420 mg ibrutinibo.
 - IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra 560 mg ibrutinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „**IMBRUVICA sudėtyje yra laktozės**“), magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, natrio laurilsulfatas (E487);
 - Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, talkas, titano dioksidas (E171); IMBRUVICA 140 mg ir IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtose tabletėse taip pat yra juodojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172); IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtose tabletėse taip pat yra juodojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172); IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtose tabletėse taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

IMBRUVICA išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMBRUVICA 140 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonai žalios ar žalios apvalios (9 mm) tabletės, su užrašais vienoje pusėje „ibr“ ir „140“ kitoje pusėje. Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvele dengtų tablečių.

IMBRUVICA 280 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinės pailgos (15 mm ilgio ir 7 mm pločio), su užrašais vienoje pusėje „ibr“ ir „280“ kitoje pusėje. Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvele dengtų tablečių.

IMBRUVICA 420 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonai žalios ar žalios pailgos (17,5 mm ilgio ir 7,4 mm pločio) tabletės, su užrašais vienoje pusėje „ibr“ ir „420“ kitoje pusėje. Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvele dengtų tablečių.

IMBRUVICA 560 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos ar oranžinės pailgos (19 mm ilgio ir 8,1 mm pločio) tabletės, su užrašais vienoje pusėje „ibr“ ir „560“ kitoje pusėje. Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą ibrutinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie odos vaskulitą, paskelbtus mokslinėje literatūroje ir gautus iš spontaninių pranešimų, įskaitant atvejus su teigiamu gydymo nutraukimo poveikiu ir reiškinių pasikartojimu atnaujinus gydymą, *PRAC* pranešėjas nusprendė, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp ibrutinibo ir odos vaskulito galimybė.

PRAC pranešėjas priėjo išvados, kad reikia atitinkamai atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibrutinibo, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ibrutinibo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ibrutinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.