

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMBRUVICA 140 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebša fiha 140 mg ta' ibrutinib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebša (kapsula).

Kapsula iebša, bajda, opaka, twila 22 mm, immarkata b'“ibr 140 mg” b'linka sewda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - *mantle cell lymphoma*) rikaduta jew refrattarja.

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' rituximab jew obinutuzumab jew venetoclax huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) li qatt ma kienet ġiet ittrattata qabel (ara sezzjoni 5.1).

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' bendamustine u rituximab (BR) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL li rċievew mill-inqas terapija waħda oħra qabel.

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'makroglobulinemija ta' Waldenström (WM - *Waldenström's macroglobulinaemia*) li rċievew mill-inqas terapija waħda oħra qabel, jew bħala trattament tal-ewwel preferenza għall-pazjenti li mhumie x adattati għal kimo-immunoterapija. IMBRUVICA flimkien ma' rituximab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'WM.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jinbada u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

#### Pożoloġija

##### MCL

Id-doża rrakkomandata għat-trattament ta' MCL hija 560 mg (erba' kapsuli) darba kuljum.

##### CLL u WM

Id-doża rrakkomandata għat-trattament ta' CLL u WM, jew bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra, hija 420 mg (tliet kapsuli) darba kuljum (għal dettatalji dwar l-iskedi b'sustanzi kombinati, ara sezzjoni 5.1).

It-trattament b'IMBRUVICA għandu jitkompla sakemm il-marda tinfirex jew sakemm ma jibqax ikun ittollerat mill-pazjent. F'kombinazzjoni ma' venetoclax għat-trattament ta' CLL, IMBRUVICA għandu jkun mogħti bħala sustanza waħedha għal 3 ċikli (ċiklu 1 huwa ta' 28 jum), segwit minn

12-il ċiklu ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) għal informazzjoni shiha dwar id-dożaġġ ta' venetoclax.

Meta tagħti IMBRUVICA flimkien ma' terapija kontra CD20, huwa rrakkomandat li tagħti IMBRUVICA qabel it-terapija kontra CD20 meta jingħataw fl-istess jum.

#### Agġustamenti fid-doża

Impedituri moderati u qawwijin ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment għal ibrutinib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Id-doża ta' ibrutinib għandha titnaqqas għal 280 mg darba kuljum (żewġ kapsuli) meta jintuża flimkien ma' impedituri moderati ta' CYP3A4.

Id-doża ta' ibrutinib għandha titnaqqas għal 140 mg darba kuljum (kapsula waħda) jew ma tingħatax sa 7 ijiem meta jintuża flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4.

Terapija b'IMBRUVICA m'għandhiex tingħata meta jkun hemm insuffiċjenza tal-qalb ta' grad 2 ġdida jew li tmur għall-aġġar, aritmija kardijaka ta' grad 3, tossiċità mhux ematoloġika ġdida jew ta' grad  $\geq 3$  li tmur għall-aġġar, newtopenija ta' grad 3 jew aktar b'infezzjoni jew bid-deni, jew tossiċitajiet ematoloġiċi ta' grad 4. Ladarba s-sintomi ta' tossiċità imorru lura għal grad 1 jew għall-linja bażi (irkupru), erġa' ibda t-terapija b'IMBRUVICA bid-doża rakkomandata skont it-tabelli ta' hawn taht.

Tibdiliet rakkomandati fid-doża għal avvenimenti mhux kardijaċi huma deskritti taht:

| Avvenimenti <sup>†</sup>                           | Okkorrenza tat-tossiċità | Tibdil fid-doża għal MCL wara l-irkupru | Tibdil fid-doża għal CLL/WM wara l-irkupru |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4    | L-ewwel*                 | erġa' ibda b'560 mg kuljum              | erġa' ibda b'420 mg kuljum                 |
| Newtopenija b'infezzjoni jew deni ta' Grad 3 jew 4 | It-tieni                 | erġa' ibda b'420 mg kuljum              | erġa' ibda b'280 mg kuljum                 |
|                                                    | It-tielet                | erġa' ibda b'280 mg kuljum              | erġa' ibda b'140 mg kuljum                 |
| Tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4               | Ir-raba'                 | waqqaf IMBRUVICA                        | waqqaf IMBRUVICA                           |

<sup>†</sup> Il-gradazzjoni hija bbażata jew fuq il-kriterji tal-Istitut tal-Kanċer Nazzjonali-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events), jew il-kriterji tal-Workshop Internazzjonali dwar Lewkimja Limfoċitika Kronika (IWCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'CLL/SLL.

\* Meta terġa' tibda t-trattament, erġa' ibda bl-istess doża jew doża iżgħar fuq bażi ta' evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità, naqqas id-doża ta' kuljum b'140 mg.

Modifiki fid-doża rakkomandati għal avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb jew ta' aritmija kardijaka huma deskritti hawn taht:

| Avvenimenti                             | Okkorrenza tat-tossiċità | Tibdil fid-doża għal MCL wara l-irkupru | Tibdil fid-doża għal CLL/WM wara l-irkupru |
|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Insuffiċjenza tal-qalb ta' Grad 2       | L-ewwel                  | erġa' ibda b'420 mg kuljum              | erġa' ibda b'280 mg kuljum                 |
|                                         | It-tieni                 | erġa' ibda b'280 mg kuljum              | erġa' ibda b'140 mg kuljum                 |
|                                         | It-tielet                | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Arritmija kardijaka ta' Grad 3          | L-ewwel                  | erġa' ibda b'420 mg kuljum <sup>†</sup> | erġa' ibda b'280 mg kuljum <sup>†</sup>    |
|                                         | It-tieni                 | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Insuffiċjenza tal-qalb ta' Grad 3 jew 4 | L-ewwel                  | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Arritmija kardijaka ta' Grad 4          |                          |                                         |                                            |

<sup>†</sup> Evalwa l-benefiċċju u r-riskju qabel terġa' tibda t-trattament.

#### *Doża maqbuża*

Jekk doża ma tittihidx fil-ħin skedat, tista' tittiehed kemm jista' jkun malajr fl-istess jum u l-iskeda normali titkompla l-għada. Il-pazjenti m'għandux jieħu kapsuli żejda biex ipatti għand doża maqbuża.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Popolazzjoni anzjana*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża għall-pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma sar l-ebda studju kliniku speċifiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi kienu ttrattati fl-istudji kliniċi ta' IMBRUVICA. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (aktar minn 30 mL/min ta' tneħħija tal-kreatinina). Għandha tissorokta l-idratazzjoni u l-livelli tal-kreatinina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati kull tant żmien. Aġti IMBRUVICA lill-pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (< 30 mL/min ta' tneħħija tal-kreatinina) biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u mmonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Ma hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Ibrutinib jiġi mmetabolizzat fil-fwied. Fi studju dwar l-indeboliment tal-fwied, *data* preliminari wriet zieda fl-esponiment għal ibrutinib (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (klassi A ta' Child-Pugh), id-doża rrakkomandata hija 280 mg kuljum (żewġ kapsuli). Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassi B ta' Child-Pugh), id-doża rrakkomandata hija 140 mg kuljum (kapsula waħda). Immonitorja l-pazjenti għal sinjali ta' tossiċità ta' IMBRUVICA u segwi l-gwida ta' tibdiliet fid-doża kif meħtieġ. Mhuwiex irrakkomandat li IMBRUVICA jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied qawwi (klassi C ta' Child-Pugh).

##### *Mard kardijaku qawwi*

Pazjenti b'mard kardjovaskulari qawwi ġew esklużi minn studji kliniċi b'IMBRUVICA.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

IMBRUVICA mhux irrakkomadat għall-użu fit-tfal u l-adolesxenti minn età ta' 0 sa 18-il sena peress li l-effikaċja ma ġietx determinata. *Data* disponibbli bħalissa f'pazjenti b'Limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

##### *Metodu ta' kif għandu jingħata*

IMBRUVICA għandu jingħata mill-halq darba kuljum ma' tazza ilma bejn wiehed u iehor fl-istess ħin kuljum. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u m'għandhomx jinfetħu, jinqasmu, jew

jintmagħdu. IMBRUVICA m'għandux jittiehed mal-meraq tal-grejpfrut jew mal-laring ta' Sivilja (ara sezzjoni 4.5).

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort huwa kontraindikat f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

#### Każijiet marbuta ma' fsada

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' ħruġ ta' demm f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA, kemm bi tromboċitopenija kif ukoll mingħajrha. Dawn jinkludu każijiet ħfief ta' ħruġ ta' demm emorraġiċi żgħar bħal tbengil, epistassi u petekje; u każijiet serji ta' ħruġ ta' demm, xi wħud fatali, fosthom fsada gastrointestinali, emorraġija ġol-kranju, u ematurja.

Warfarin jew antagonisti oħra tal-vitamina K m'għandhomx jingħataw flimkien ma' IMBRUVICA.

L-użu ta' antikoagulanti jew prodotti mediċinali li jinibixxu l-funzjoni tal-plejtlets (sustanzi kontra l-plejtlets) flimkien ma' IMBRUVICA iżid ir-riskju ta' ħruġ kbir ta' demm. Riskju oghla għal ħruġ kbir ta' demm ġie osservat aktar b'antikoagulanti milli b'sustanzi kontra l-plejtlets. Qis ir-riskji u l-benefiċċji ta' terapija b'antikoagulanti jew kontra l-plejtlets meta tagħtihom flimkien ma' IMBRUVICA. Immonitorja għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm.

Supplimenti bħal preparazzjonijiet ta' żejt tal-ħuta u tal-vitamina E għandhom jiġu evitati.

IMBRUVICA m'għandux jingħata għal mill-inqas 3 sa 7 ijiem qabel u wara kirurġija skont it-tip ta' kirurġija u r-riskju ta' fsada.

Il-mekkaniżmu għal avvenimenti marbuta mal-fsada għadu mhuwiex mifhum kompletament Pazjenti bi predispożizzjoni kongenitali għall-fsada ma ġewx studjati.

#### Lewkostasi

Każijiet ta' lewkostasi ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Numru kbir ta' limfoċiti jiċċirkulaw ( $> 400\ 000/\text{mL}$ ) jistgħu jżidu r-riskju. Ikkunsidra twaqqaf IMBRUVICA għal ftit. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Aġti kura ta' sostenn fosthom idratazzjoni u/jew tnaqqis taċ-ċelluli skont kif ikun indikat.

#### Milsa mifqugħa

Ġew irrappuratati każijiet fejn infaqgħet il-milsa wara t-twaqqif tat-trattament b'IMBRUVICA. L-istat tal-marda u d-daqs tal-milsa għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (eż. eżami kliniku, ultrasound) meta t-trattament b'IMBRUVICA jitwaqqaf għal żmien temporanju jew jitwaqqaf għalkollox. Il-pazjenti li jiżviluppaw uġiġh fil-parti ta' fuq tan-naħa tax-xellug tal-addome jew uġiġh fit-tarf tal-ispalla għandhom jiġu evalwati u għandha titqies id-dijanjozi ta' milsa mifqugħa.

#### Infezzjonijiet

Infezzjonijiet (fosthom sepsi, sepsi newtrogenika, infezzjonijiet batterjali, virali jew fungali) ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu assoċjati ma' dħul l-isptar u mewt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'infezzjonijiet fatali kellhom ukoll newtrogenija. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal deni, testijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied, newtrogenija u infezzjonijiet u għandha tinbeda terapija xierqa kontra l-infezzjoni skont kif ikun indikat. Ikkunsidra profilassi skont l-istandard tal-kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Każijiet ta' infezzjonijiet invażivi bil-fungu, inklużi każijiet ta' Aspergilloşis, Cryptococcosis u Pneumocystis jiroveci ġew irrappurtati wara l-użu ta' ibrutinib. Każijiet irrappurtati ta' infezzjonijiet invażivi bil-fungu kienu assoċjati ma' riżultati fatali.

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML – progressive multifocal leucoencephalopathy) li jinkludu dawk fatali ġew rapportati wara l-użu ta' ibrutinib fi hdan il-kuntest ta' terapija immunosoppressiva li nġhatat qabel jew fl-istess waqt. It-tobba għandhom jikkonsidraw PML fid-dijanjozi divrenzjali f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konossittivi jew ta' mġieba godda jew li jiżżienu. Jekk PML tkun suspettata allura evalwazzjonijiet dijanjoziċi xierqa għandhom jittiehdu u t-trattament jiġi sospiż sakemm il-PML tiġi eskluża. Jekk jibqa' xi dubju, għandu jiġi kkonsidrat riferiment għand newroloġista u miżuri dijanjoziċi xierqa għal PML li jinkludu skansjoni bl-MRI preferibbilment b'testjar kuntrastanti, bil-fluwidu ċerebrospinali (CSF - cerebrospinal fluid) għal JC Viral DNA u ripetizzjonijiet ta' stimuli newroloġiċi għandhom jiġu konsidrati.

#### Avvenimenti epatiċi

Każijiet ta' tossiċità fil-fwied, riattivazzjoni tal-epatite B, u każijiet ta' epatite E, li jistgħu jkunu kroniċi, sehhew f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Insuffiċjenza tal-fwied, inkluż avvenimenti fatali, sehhew f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Qabel jinbeda t-trattament b'IMBRUVICA għandhom jiġu stmati l-funzjoni tal-fwied u l-istat tal-epatite virali. Minn żmien għal żmien matul it-trattament il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-parametri tal-funzjoni tal-fwied. Kif indikat b'mod kliniku, l-ammont virali u l-ittestjar seroloġiku għal epatite infettiva għandhom isiru skont il-linji gwida mediċi lokali. Għal pazjenti dijanjożikati b'avvenimenti epatiċi, ikkunsidra konsulta ma' espert fil-mard tal-fwied għall-immaniġġjar.

#### Ċitopeniji

Ċitopeniji ta' grad 3 jew 4 li jiġġu minhabba t-trattament (newtropenija, tromboċitopenija u anemija) kienu rrappurtati f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Immonitorja l-għadd sħiħ tad-demm kull xahar.

#### Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD, Interstitial Lung Disease)

Ġew irrappurtati każijiet ta' ILD f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Immonitorja l-pazjenti għal sintomi fil-pulmuni li jindikaw ILD. Jekk jiżviluppaw is-sintomi, waqqaf IMBRUVICA b'mod temporanju u mmaniġġja ILD kif ikun xieraq. Jekk is-sintomi jippersistu, qis ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'IMBRUVICA u segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni fid-doża.

#### Arritmija kardijaka u insuffiċjenza tal-qalb

Arritmija kardijaka u insuffiċjenza tal-qalb fatali u serji seħhu f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Pazjenti b'età avvanzata, bi stat ta' hila ta'  $\geq 2$  tal-Grupp tal-Onkoloġija ta' Koperattiva tal-Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group), jew b'mard tal-qalb fl-istess hin jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti li jinkludu avvenimenti fatali tal-qalb f'daqqa. Fibrillazzjoni tal-atriju, tferfir tal-atriju, takiarritmija tal-ventrikulu u insuffiċjenza tal-qalb kienu rrappurtati b'mod partikulari f'pazjenti b'infezzjonijiet akuti jew fatturi ta' riskju tal-qalb li jinkludu pressjoni għolja, dijabete mellitus, u storja preċedenti ta' aritmija kardijaka.

Qabel jinbeda IMBRUVICA għandha titwettaq evalwazzjoni klinika xierqa tal-istorja u l-funzjoni tal-qalb. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa matul it-trattament għal sinjali ta' deterjorament kliniku tal-funzjoni kardijaka u għandhom jiġu mmaniġġjati klinikament. Ikkunsidra aktar evalwazzjoni (e.g., ECG, ekokardjogramma), kif indikat għal pazjenti li għalihom hemm tħassib kardjovaskulari.

Qabel jinbeda t-trattament b'IMBRUVICA, iwwaluta bir-reqqa l-benefiċċju/riskju għal pazjenti b'fatturi ta' riskju rilevanti għal avvenimenti kardijaċi; trattament alternattiv jista' jiġi kkonsidrat.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali u/jew sintomi ta' takiarritmija tal-ventrikulu, IMBRUVICA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u għadha ssir valutazzjoni kompluta tal-benefiċċju u r-riskju qabel possibbilment tibda t-terapija mill-ġdid.

F'pazjenti li diġà għandhom fibrillazzjoni tal-atrju li teħtieġ terapija b'antikoagulant, għandhom jitqiesu għażliet ta' trattament alternattiv għal IMBRUVICA. F'pazjenti li żviluppaw fibrillazzjoni tal-atrju waqt li kienu fuq terapija b'IMBRUVICA għandha ssir stima fil-fond tar-riskju ta' mard tromboemboliku. F'pazjenti b'riskju għoli u fejn mhumiex adattati alternattivi għal IMBRUVICA, għandu jitqies trattament b'antikoagulanti kkontrollata b'mod strett.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb matul it-trattament b'IMBRUVICA. F'xi wħud minn minn dawn il-każijiet l-insuffiċjenza tal-qalb għaddiet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif jew tnaqqis fid-doża ta' IMBRUVICA.

#### Aċċidenti ċerebrovaskulari

Ġew irrappurtati każijiet ta' aċċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju u puplesija iskemika inkluż fatalitajiet f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA, ma' jew mingħajr fibrillazzjoni atrijali konkomitanti u/jew ipertensjoni. Fost każijiet fejn giet irrappurtata latenza, mill-bidu tat-trattament b'IMBRUVICA sal-bidu ta' kundizzjonijiet vaskulari nervużi ċentrali iskemiċi kien hemm, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, diversi xhur (aktar minn xahar fi 78% u aktar minn 6 xhur f'44% tal-każijiet) li enfasizzat il-ħtieġa għal monitoraġġ regolari tal-pazjenti (jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.4 Arritmija kardijaka u Pressjoni għolja u sezzjoni 4.8).

#### Sindrome tal-lisi tat-tumur

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, Tumour lysis syndrome) ġie rapportat b'terapija ta' IMBRUVICA. Pazjenti f'riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur huma daww b'tagħbija għolja ta' tumur qabel it-trattament. Immonitorja pazjenti mill-qrib u hu l-prekawzjonijiet xierqa.

#### Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA milli f'pazjenti ttrattati b'kumparaturi f'għabra ta' studji ta' fażi 3 fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju. Immonitorja l-pazjenti għad-dehra ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma.

#### Pressjoni għolja

Pressjoni għolja seħħet f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-pressjoni b'mod regolari f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA u ibda jew aġġusta l-medicina kontra l-pressjoni matul it-trattament kollu b'IMBRUVICA skont kif xieraq.

#### Limfoistoċitozi emofagoċitika (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Ġew irrappurtati każijiet ta' HLH (inkluż każijiet fatali) f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. HLH huwa sindrom ta' attivazzjoni immuni patoloġika ta' theddida għall-ħajja kkaratterizzat minn sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni sistemika estrema. HLH hija kkaratterizzata minn deni, tkabbir tal-fwied u tal-marrara, ipertrigliceridemija, ferritin għoli fis-serum u ċitopeniji. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi ta' HLH. Pazjenti li jiżviluppaw manifestazzjonijiet bikrija ta' attivazzjoni immuni patoloġika għandhom jiġu evalwati immedjatament, u għandha titqies id-dijanjozi ta' HLH.

#### Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

L-ġhoti ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 flimkien ma' IMBRUVICA jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal ibrutinib u konsegwenza ta' dan riskju akbar ta' tossiċità. Kuntrarju għal dan, l-ġhoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jwassal għal esponiment imnaqqas għal IMBRUVICA u konsegwenza ta' dan riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għalhekk, l-użu ta' IMBRUVICA fl-istess waqt ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 u indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 fejn huwa possibbli għandu jiġi evitat u l-ġhoti flimkien għandu jitqies biss meta l-benefiċċji li jista' jkun hemm ikunu b'mod ċar aktar mir-riskji possibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità ta' IMBRUVICA jekk ikollu jintuża impeditur ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Jekk ikollu jintuża induttur ta' CYP3A4, immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali ta' nuqqas ta' effikaċja ta' IMBRUVICA.

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qad jiehdu IMBRUVICA (ara sezzjoni 4.6).

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), u hija essenzzjalment ħielsa mis-sodium.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ibrutinib huwa mmetabolizzat primarjament mill-enzima 3A4 taċ-ċitokroma P450 (CYP3A4).

#### Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma

L-użu ta' IMBRUVICA flimkien ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4 b'mod qawwi jew b'mod moderat jista' jżid l-esponiment għal ibrutinib u impedituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat.

#### *Impedituri qawwija ta' CYP3A4*

L-ghoti flimkien ma' ketoconazole, impeditur qawwi hafna ta' CYP3A4, fi 18-il individwu f'saħħithom u sajma, zied l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) ta' ibrutinib b'29- u 24-darba aktar, rispettivament. Simulazzjonijiet li kienu qed jużaw kundizzjonijiet ta' sawm issuggerew li l-impeditur qawwi ta' CYP3A4 clarithromycin jista' jżid l-AUC ta' ibrutinib b'fattur ta' 14. F'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B li ħadu IMBRUVICA mal-ikel, l-ghoti fl-istess waqt tal-impeditur qawwi ta' CYP3A4 voriconazole zied is- $C_{max}$  b'6.7 darbiet u l-AUC b'5.7 darbiet. Impedituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone, cobicistat, voriconazole u posaconazole) għandhom jiġu evitati. Jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u jkollu jintuża impeditur qawwi ta' CYP3A4, naqqas id-doża ta' IMBRUVICA għal 140 mg (kapsula waħda) matul iż-żmien ta' użu tal-impeditur jew waqqaf IMBRUVICA b'mod temporanju (għal 7 ijiem jew inqas). Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida għal modifikazzjoni fid-doża skont il-htieġa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Impedituri moderati ta' CYP3A4*

F'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B li ħadu IMBRUVICA mal-ikel, l-ghoti fl-istess waqt tal-impeditur qawwi ta' CYP3A4 erythromycin zied is- $C_{max}$  bi 3.4 darbiet u l-AUC bi 3 darbiet. Jekk ikun indikat impeditur moderat ta' CYP3A4 (eż., fluconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone u dronedarone), naqqas id-doża ta' IMBRUVICA għal 280 mg (żewġ kapsuli) matul iż-żmien ta' użu tal-impeditur. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża skont il-htieġa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Impedituri ħfief ta' CYP3A4*

Simulazzjonijiet li kienu qed jużaw kundizzjonijiet ta' sawm issuggerew li l-impedituri ħfief ta' CYP3A4 azithromycin u fluvoxamine jistgħu jżidu l-AUC ta' ibrutinib b' inqas minn darbtejn aktar. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'ghoti flimkien ma' impedituri ħfief. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta' modifikazzjoni fid-doża skont il-htieġa.

L-ghoti flimkien mal-meraq tal-grejpfrut, li fih impedituri ta' CYP3A4, fi tmien individwi f'saħħithom, zied l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ibrutinib b'madwar 4 drabi u darbtejn aktar rispettivament. Il-grejpfrut u l-laring ta' Sivilja għandhom jiġu evitati waqt trattament b'IMBRUVICA, minhabba li dawn fihom impedituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

#### Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma

L-ghoti ta' IMBRUVICA flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma.

L-ghoti flimkien ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fi 18-il individwu f'saħħithom u sajma, naqqas l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ibrutinib bi 92 u 90%, rispettivament. Evita l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 fl-istess waqt (eż., carbamazepine, rifampicin, phenytoin). Preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort huma kontraindikati waqt trattament b'IMBRUVICA, minhabba li tista' tonqos l-effikaċja. Ikkunsidra sustanzi alternattivi b'inqas induzzjoni ta' CYP3A4. Jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u jkollu jintuża induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A4, immonitorja l-pazjenti mill-

qrib għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Indutturi ħfief jistgħu jintużaw flimkien ma' IMBRUVICA, madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-possibbiltà ta' nuqqas ta' effikaċja

Ibrutinib għandu solubilità li tiddependi fuq il-pH, b'solubilità inqas f'pH oghla. Għet osservata  $C_{max}$  aktar baxxa f'individwi f'saħħithom sajma li ngħataw doża waħda ta' 560 mg ibrutinib wara li ħadu omeprazole bid-doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem (ara sezzjoni 5.2). Ma hemm l-ebda xhieda li  $C_{max}$  aktar baxxa jkollha sinifikat kliniku, u prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku (eż., inibituri tal-pompa tal-proton) intużaw mingħajr restrizzjonijiet fl-istudji kliniċi l-aktar kruċjali.

Sustanzi li jista' jkollhom il-koncentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula minn ibrutinib  
*In vitro* ibrutinib huwa impeditur ta' P-gp u tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Minhabba li m'hemmx *data* klinika disponibbli dwar din l-interazzjoni, ma jistax jiġi eskluż li ibrutinib jista' jinibixxi P-gp tal-intestini u BCRP wara doża terapewtika. Biex tnaqqas il-possibbiltà ta' interazzjoni fil-passaġġ gastrointestinali (GI), sustrati ta' P-gp jew BCRP, li jittiehdu mill-ħalq, b'medda terapewtika stretta, bħal digoxin jew methotrexate għandhom jittiehdu mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara IMBRUVICA. Ibrutinib jista' jimpedixxi wkoll BCRP fil-fwied u jżid l-esponiment għal prodotti mediċinali li jgħaddu minn effluss medjat minn BCRP fil-fwied, bħal rosuvastatin.

Fi studji ta' ibrutinib (420 mg) f'kombinazzjoni ma' venetoclax (400 mg) f'pazjenti b'CLL, għet osservata żieda fl-esponiment għal venetoclax (bejn wieħed u ieħor 1.8 darbiet fuq bażi tal-AUC) meta mqabbla ma' *data* dwar monoterapija għal venetoclax.

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra f'pazjenti tumuri malinni taċ-ċelluli B, doża waħda ta' 560 mg ta' ibrutinib ma kelliex effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment tas-sustrat ta' CYP3A4 midazolam. Fl-istess studju, gimghatejn trattament b'ibrutinib bid-doża ta' 560 mg kuljum ma kellhom l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi mill-ħalq (ethinylestradiol u levonorgestrel), tas-sustrat ta' CYP3A4 midazolam, u lanqas tas-sustrat ta' CYP2B6 bupropion.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa  
Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, IMBRUVICA jista' jikkawża ħsara fil-fetu meta jingħata lil nisa tqal. In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qed jiehdu IMBRUVICA u sa 3 xhur wara li jispicċaw it-trattament. Għalhekk, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri effettivi ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qed jiehdu IMBRUVICA u għal tliet xhur wara li jwaqqfu t-trattament.

##### Tqala

IMBRUVICA m'għandux jingħata waqt it-tqala. Ma hemm l-ebda *data* mill-użu ta' IMBRUVICA f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk ibrutinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tfal li qed jitreddgħu mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'IMBRUVICA.

##### Fertilità

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-kapaċitajiet riproduttivi f'firien irġiel jew nisa sal-oghla doża ttestjata, 100 mg/kg/jum (Doża Ekwivalenti għall-Bniedem [HED - *Human Equivalent Dose*] 16-il mg/kg/kuljum) (ara sezzjoni 5.3). Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bniedem fuq l-effetti ta' ibrutinib fuq il-fertilità.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IMBRUVICA għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Gheja, sturdament u astenja kienu rrapportati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu IMBRUVICA u għandhom jitqiesu meta tkun qed tiġi stmata l-hila ta' pazjent biex isuk jew iħaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li seħħew bl-aktar mod komuni ( $\geq 20\%$ ) kienu dijarea, newtropsenja, uġiġħ muskuloskeletaliku, emorraġija (eż., tbenġil), raxx, nawsja, tromboċitopenija, artralġja, u infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) kienu newtropsenja, limfoċitożi, tromboċitopenija, pressjoni għolja, u pulmonite.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-profil ta' sigurtà huwa bbażat fuq għabra ta' data minn 1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA f'erba' studji kliniċi ta' fażi 2 u tmien studji arbitrari ta' fażi 3 u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti ttrattati għal MCL fi studji kliniċi rċew IMBRUVICA b'doża ta' 560 mg darba kuljum u pazjenti ttrattati għal CLL jew WM fi studji kliniċi rċew IMBRUVICA b'doża ta' 420 mg darba kuljum. Il-pazjenti kollha fl-istudji kliniċi rċew IMBRUVICA sakemm il-marda kompliet jew ma kienx ittollerat aktar, hliet għal studji b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax fejn il-pazjenti rċew trattament ta' dewmien fiss (Studji CLL3011 u PCYC-1142-CA). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament b'IMBRUVICA fil-għabra tas-sett kollu tad-data kien ta' 14.7 xhur. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal CLL/SLL kien 14.7 xhur (sa 52 xhar); għal MCL kien 11.7 xhur (sa 28 xhar); għal WM kien 21.6 xhur (sa 37 xhar).

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'ibrutinib għal tumuri malinni taċ-ċelluli B u reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati taht permezz tal-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-gruppi ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B<sup>†</sup>**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                     | Frekwenza (Il-grad kollha) | Reazzjonijiet avversi                             | Il-Gradi kollha (%) | Grad $\geq 3$ (%) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                  | Komuni ħafna               | Pulmunite <sup>*#</sup>                           | 12                  | 7                 |
|                                                     |                            | Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs | 21                  | 1                 |
|                                                     |                            | Infezzjoni fil-gilda <sup>*</sup>                 | 15                  | 2                 |
|                                                     | Komuni                     | Sepsi <sup>*#</sup>                               | 3                   | 3                 |
|                                                     |                            | Infezzjoni fl-apparat tal-awrina                  | 9                   | 1                 |
|                                                     |                            | Sinużite <sup>*</sup>                             | 9                   | 1                 |
|                                                     | Mhux komuni                | Infezzjonijiet Cryptococcal <sup>*</sup>          | <1                  | 0                 |
|                                                     |                            | Infezzjonijiet bi Pneumocystis <sup>*#</sup>      | <1                  | <1                |
|                                                     |                            | Infezzjonijiet b'Aspergillus <sup>*</sup>         | <1                  | <1                |
|                                                     |                            | Riattivazzjoni tal-epatite B <sup>@#</sup>        | <1                  | <1                |
| Neoplażmi beninni u malinni (inkluz ċesti u polipi) | Komuni                     | Kanċer tal-gilda mhux melanoma <sup>*</sup>       | 5                   | 1                 |
|                                                     |                            | Karċinoma taċ-ċelluli tal-baži                    | 3                   | <1                |
|                                                     |                            | Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi                    | 1                   | <1                |
|                                                     |                            |                                                   |                     |                   |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika          | Komuni ħafna               | Newtropsenja <sup>*</sup>                         | 39                  | 31                |
|                                                     |                            | Tromboċitopenija <sup>*</sup>                     | 29                  | 8                 |
|                                                     |                            | Limfoċitożi <sup>*</sup>                          | 15                  | 11                |
|                                                     | Komuni                     | Newtropsenja bid-deni                             | 4                   | 4                 |
|                                                     |                            | Lewkoċitosi                                       | 4                   | 4                 |
|                                                     | Rari                       | Sindrom ta' lewkostasi                            | <1                  | <1                |

|                                                        |              |                                                       |    |    |
|--------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|----|----|
| Disturbi fis-sistema immuni                            | Komuni       | Mard tal-interstizju tal-pulmun <sup>*,#</sup>        | 2  | <1 |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni               | Komuni       | Iperuriċemija                                         | 9  | 1  |
|                                                        | Mhux komuni  | Sindrome ta' lisi tat-tumur                           | 1  | 1  |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Komuni hafna | Sturdament                                            | 12 | <1 |
|                                                        |              | Ugħigh ta' ras                                        | 19 | 1  |
|                                                        | Komuni       | Newropatija periferali <sup>*</sup>                   | 7  | <1 |
|                                                        | Mhux komuni  | Aċċident ċerebrovaskulari <sup>#</sup>                | <1 | <1 |
|                                                        |              | Attakk iskemiku temporanju                            | <1 | <1 |
|                                                        |              | Puplesija iskemika <sup>#</sup>                       | <1 | <1 |
| Disturbi fl-ghajnejn                                   | Komuni       | Vista mċajpra                                         | 6  | 0  |
|                                                        | Mhux komuni  | Emorragija fl-ghajnejn <sup>†</sup>                   | <1 | 0  |
| Disturbi fil-qalb                                      | Komuni       | Insuffiċjenza tal-qalb <sup>*,#</sup>                 | 2  | 1  |
|                                                        |              | Fibrillazzjoni tal-atriju                             | 8  | 4  |
|                                                        | Mhux komuni  | Takiarritmija tal-ventrikulu <sup>*,#</sup>           | 1  | <1 |
|                                                        |              | Waqfien tal-qalb <sup>#</sup>                         | <1 | <1 |
| Disturbi vaskulari                                     | Komuni hafna | Emorragija <sup>*,#</sup>                             | 35 | 1  |
|                                                        |              | Tbengil <sup>*</sup>                                  | 27 | <1 |
|                                                        |              | Pressjoni għolja <sup>*</sup>                         | 18 | 8  |
|                                                        | Komuni       | Epistassi                                             | 9  | <1 |
|                                                        |              | Petekje                                               | 7  | 0  |
|                                                        | Mhux komuni  | Ematoma fl-ispazju taħt id-dura tal-moħħ <sup>#</sup> | 1  | <1 |
| Disturbi gastrointestinali                             | Komuni hafna | Dijarea                                               | 47 | 4  |
|                                                        |              | Rimettar                                              | 15 | 1  |
|                                                        |              | Stomatite <sup>*</sup>                                | 17 | 1  |
|                                                        |              | Nawsja                                                | 31 | 1  |
|                                                        |              | Stitikezza                                            | 16 | <1 |
|                                                        |              | Dispepsja                                             | 11 | <1 |
|                                                        |              |                                                       |    |    |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Mhux komuni  | Insuffiċjenza tal-fwied <sup>*,#</sup>                | <1 | <1 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda     | Komuni hafna | Raxx <sup>*</sup>                                     | 34 | 3  |
|                                                        |              |                                                       |    |    |
|                                                        | Komuni       | Urtikarja                                             | 1  | <1 |
|                                                        |              | Eritema                                               | 3  | <1 |
|                                                        |              | Onikoklasi                                            | 4  | 0  |
|                                                        | Mhux komuni  | Anġjoedima                                            | <1 | <1 |
|                                                        |              | Pannikulite <sup>*</sup>                              | <1 | <1 |
|                                                        |              | Dermatoži newtrofilika <sup>*</sup>                   | <1 | <1 |
|                                                        |              | Granuloma pijogenika                                  | <1 | 0  |
|                                                        |              | Vaskulite tal-ġilda                                   | <1 | 0  |
|                                                        | Rari         | Sindrome ta' Stevens-Johnson                          | <1 | <1 |
| Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi   | Komuni hafna | Artralġja                                             | 24 | 2  |
|                                                        |              | Spažmi fil-muskoli                                    | 15 | <1 |
|                                                        |              | Ugħigh muskuloskelettriku <sup>*</sup>                | 36 | 3  |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             | Komuni       | Ħsara akuta fil-kliewi <sup>#</sup>                   | <2 | <1 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni hafna | Deni                                                  | 19 | 1  |
|                                                        |              | Edima periferali                                      | 16 | 1  |
| Investigazzjonijiet                                    | Komuni hafna | Żieda fil-kreatinina fid-demm                         | 10 | <1 |

<sup>†</sup> Il-frekwenzi huma mqarribin għad-dritt sal-eqreb numru shih.

<sup>\*</sup> Tinkludi hafna termini ta' reazzjoni avversa.

<sup>†</sup> F'xi każijiet assoċjata ma' telf tal-vista.

<sup>#</sup> Jinkludu każijiet b'riżultat fatali.

<sup>@</sup> Għall-ghażla ntuża t-terminu fl-aktar livell baxx (LLT - Lower Level Term).

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Waqfien u tnaqqis tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi*

Mill-1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA għal tumuri malinni taċ-ċelluli-B, 6% waqqfu t-trattament primarjament minhabba reazzjonijiet avversi. Dawn kienu jinkludu pulmonite, fibrillazzjoni tal-atriju, newtropenija, raxx, tromboċitopenija, u emorraġija. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża sehhew f'madwar 8% tal-pazjenti.

#### *Anzjani*

Mill-1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA, 50% kellhom 65 sena jew aktar. Pulmonite ta' Grad 3 jew aktar (11% tal-pazjenti b'età ≥65 sena versus 4% tal-pazjenti b'età <65 sena) u tromboċitopenija (11% tal-pazjenti b'età ≥65 sena versus 5% tal-pazjenti b'età <65 sena) sehhew b'mod aktar frekwenti fost pazjenti anzjani ttrattati b'IMBRUVICA.

### Sigurtà fit-tul

Ġiet analizzata d-*data* dwar sigurtà minn trattament fit-tul b'IMBRUVICA fuq 5 snin minn 1 284 pazjent (CLL/SLL li qatt ma tkun giet ittrattata qabel n=162, CLL/SLL li tkun irkadiet/refrattarja n=646, u MCL li tkun irkadiet/refrattarja n=370, u WM n=106). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal CLL/SLL kien ta' 51 xahar (firxa, 0.2 sa 98 xahar) b'70% u 52% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal MCL kien 11-il xahar (firxa, 0 sa 87 xahar) b'31% u 17% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal WM kien 47 xahar (firxa, 0.3 sa 61 xhur) b'78% u 46% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-profil ta' sigurtà ġenerali magħruf ta' pazjenti esposti għal IMBRUVICA baqa' konsistenti, hlief għal żieda fil-prevalenza ta' pressjoni għolja, mingħajr ma gie identifikat l-ebda thassib ġdid dwar is-sigurtà. Il-prevalenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew aktar kien 4% (sena 0-1), 7% (sena 1-2), 9% (sena 2-3), 9% (sena 3-4), u 9% (sena 4-5); l-inċidenza totali għall-perjodu ta' 5 snin kienet ta' 11%.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-assessjar tas-sigurtà huwa bbażat fuq *data* minn studju ta' fażi 3 ta' IMBRUVICA flimkien ma' jew kors ta' rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, u dexamethasone (RICE), jew kors ta' rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, u dexamethasone (RVIC), bħala terapija fl-isfond jew terapija fl-isfond waħedha f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħar (b'età minn 3 snin sa 19-il sena) b'limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament (ara sezzjoni 5.1). L-ebda reazzjoni avversa ġdida ma giet osservata f'dan l-istudju.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm *data* limitata dwar l-effetti ta' doża eċċessiva ta' IMBRUVICA. Ma nlahqet l-ebda doża massima ttollerata fl-istudju ta' fażi 1 fejn il-pazjenti rċiew sa 12.5 mg/kg/kuljum (1 400 mg/kuljum). Fi studju separat, individwu wieħed f'saħħtu li rċieva doża ta' 1 680 mg kellu żidied reversibbli ta' grad 4 fl-enzimi tal-fwied [aspartate aminotransferase (AST) u alanine aminotransferase (ALT)]. Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal IMBRUVICA. Pazjenti li hađu aktar mid-doża rrakkomandata għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u mogħtija l-kura xierqa ta' sostenn.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĠI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, impedituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EL01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ibrutinib huwa impeditur b' molekula żgħira, potenti, ta' tyrosine kinase ta' Bruton (BTK - *Bruton's tyrosine kinase*). Ibrutinib jiffirma rabta kovalenti ma' *residue* ta' cysteine (Cys-481) fis-sit attiv ta' BTK, li twassal għal inibizzjoni sostnuta tal-attività enzimatika ta' BTK. BTK, membru tal-familja Tec kinase, hija molekula importanti, li tagħti sinjali, tar-riċettur tal-antigen taċ-ċellula B (BCR - *B-cell antigen receptor*) u tar-rotot tar-riċettur tas-cytokine. Ir-rotta BCR hija implikata fil-patoġenesi ta' diversi tumuri malinni taċ-ċellula-B, inkluż MCL, limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), limfoma follikulari, u CLL. Ir-rwol piviali ta' BTK li jagħti sinjali minn ġor-riċetturi tas-superfiċje taċ-ċellula B iwassal għall-attivazzjoni tar-rotot meħtieġa għat-traffikar, moviment lejn is-sustanza u adeżjoni taċ-ċelluli B. Studji qabel daww kliniċi urew li ibrutinib jinibixxi b'mod effettiv il-proliferazzjoni taċ-ċelluli B malinni u s-sopravivenza *in vivo* kif ukoll il-migrazzjoni taċ-ċellula u l-adeżjoni tas-sustrat *in vitro*.

F'mudelli tat-tumur qabel l-użu kliniku, il-kombinazzjoni ta' ibrutinib u venetoclax irriżultat f'żieda fl-apoptosi ċellulari u fl-attività ta' kontra t-tumur meta mqabbla ma' kull wieħed miż-żewġ sustanzi waħedhom. L-inibizzjoni ta' BTK b'ibrutinib iżżid id-dipendenza taċ-ċellula CLL fuq BCL-2, rotta ta' sopravivenza taċ-ċellula, filwaqt li venetoclax jinibixxi BCL-2 u jwassal għall-apoptosi.

#### Limfoċitosi

Malli jinbeda t-trattament ġiet osservata żieda reversibbli fl-għadd tal-limfoċiti (i.e., żieda ta'  $\geq 50\%$  mil-linja bażi u għadd assolut ta'  $> 5\,000/\text{mL}$ ), ta' spiss assoċjata ma' tnaqqis ta' limfadenopatija, f'madwar tliet kwarti tal-pazjenti b'CLL ttrattati b'IMBRUVICA. Dan l-effett ġie osservat ukoll f'madwar terz tal-pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja ttrattata b'IMBRUVICA. Din il-limfoċitosi osservata hija effett farmakodinamku u m'għandhiex tiġi meqjusa bħala mard progressiv fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra. Fiż-żewġ tipi ta' mard, limfoċitosi sseħħ b'mod tipiku waqt l-ewwel xahar ta' terapija b'IMBRUVICA u b'mod tipiku tghaddi fi żmien medjan ta' 8.0 ġimghat f'pazjenti b'MCL u f'14-il ġimgha f'pazjenti b'CLL. Żieda kbira fin-numru ta' limfoċiti li jiċċirkulaw (e.g.,  $> 400\,000/\text{mL}$ ) ġiet osservata f'xi pazjenti.

Limfoċitosi ma ġietx osservata f'pazjenti b'WM ittrattati b'IMBRUVICA.

#### Aggregazzjoni tal-plejtlets *in vitro*

Fi studju *in vitro*, ibrutinib wera inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets ikkaġunata mill-kollaġen. Ibrutinib ma weriex inibizzjoni sinifikanti ta' aggregazzjoni tal-plejtlets bl-użu ta' agonisti oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlets.

#### Effett fuq l-intervall QT/QTc u elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' ibrutinib fuq l-intervall QTc ġie vvalutat f'20 individwu raġel u mara f'saħħithom fi studju arbitrarju, bir-reqqa ta' QT bi placebo u kontrolli pożittivi fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Bid-doża sopraterapewtika ta' 1,680 mg, ibrutinib ma tawwalx l-intervall QTc tant li jkun rilevanti b'mod kliniku. L-akbar limitu massimu tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% bilaterali għad-differenzi medji aġġustati fil-linja bażi bejn ibrutinib u l-placebo kien inqas minn 10 ms. F'dan l-istess studju, ġie osservat taqsir tal-intervall QTc dipendenti mill-koncentrazzjoni (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] b' $C_{\text{max}}$  ta' 719 ng/mL wara d-doża sopraterapewtika ta' 1 680 mg).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *MCL*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja ġew stmati fi studju wieħed ta' fażi 2, b'hafna ċentri, *open-label* (PCYC-1104-CA) ta' 111-il pazjent. Il-medjan tal-età

kien ta' 68 sena (firxa: 40 sa 84 sena), 77% kienu rgjel u 92% kienu Kawkasiċi. Pazjenti bi stat ta' hila ta' 3 jew aktar ta' ECOG ġew esklużi mill-istudju. Il-medjan ta' żmien mid-dijanjosji kien 42 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti li ttiehdu qabel kien 3 (firxa: trattament 1 sa 5), inkluż 35% li qabel hađu kimoterapija b'doża għolja, 43% li qabel hađu bortezomib, 24% li qabel hađu lenalidomide, u 11% li qabel sarilhom trapjant awtologu jew alloġeniku taċ-ċelluli *stem*. Fil-linja bażi, 39% tal-pazjenti kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  ċm), 49% kellhom punteġġ ta' riskju għoli skont l-Indiċi ta' Pronjożi Internazzjonali Simplifikati għal MCL (MIPI - *MCL International Prognostic Index*), u 72% kellhom mard avvanzat ('il barra mill-għoqiedi u/jew b'involviment tal-mudullun tal-għadam) meta ġew eżaminati.

IMBRUVICA ngħata mill-ħalq b'doża ta' 560 mg darba kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-rispons għat-tumur ġie smat skont il-kriterji riveduti tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG - *International Working Group*) għal limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *non-Hodgkin's lymphoma*). Il-punt finali primarju f'dan l-istudju kien ir-rata ta' rispons totali (ORR - *overall response rate*) stmata mill-investigatur. Risponsi għal IMBRUVICA qed jintwerew f'Tabella 2.

**Tabella 2: ORR u DOR f'pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja (Studju PCYC-1104-CA)**

|                                                       | <b>Total<br/>N = 111</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| ORR (%)                                               | 67.6                     |
| 95% CI (%)                                            | (58.0; 76.1)             |
| CR (%)                                                | 20.7                     |
| PR (%)                                                | 46.8                     |
| Medjan ta' DOR (CR+PR) (xhur)                         | 17.5 (15.8, NR)          |
| Medjan ta' żmien għall-bidu tar-rispons, xhur (firxa) | 1.9 (1.4-13.7)           |
| Medjan ta' żmien għal CR, xhur (firxa)                | 5.5 (1.7-11.5)           |

CI = confidence interval; CR = rispons shiħ (complete response); DOR = tul tar-rispons; ORR = rata ta' rispons globali; PR = rispons parzjali (partial response); NR = ma ntlahaqx (not reached)

Id-data ta' effikaċja ġiet valutata aktar minn Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*) fejn intwera ORR ta' 69%, b'rata ta' rispons shiħ ta' 21% (CR - *complete response*) u rata ta' rispons parzjali ta' 48% (PR - *partial response*). Il-medjan ta' DOR smat mill-IRC kien 19.6 xhur.

Ir-rispons totali għal IMBRUVICA kien indipendenti minn trattament li ttiehed qabel inkluż bortezomib u lenalidomide jew fatturi ta' riskju diġà eżistenti/fatturi pronostiċi, mard ta' massa kbira, sess jew età.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA ntwerew fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri ta' fażi 3 fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li kien jinkludi 280 pazjent b'MCL li kienu rċievw mill-inqas terapija waħda oħra qabel (Studju MCL3001). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA mill-ħalq bid-doża ta' 560 mg darba kuljum għal 21 jum jew temsirolimus mill-vini bid-doża ta' 175 mg fil-Jiem 1, 8, 15 tal-ewwel ċiklu segwiti minn 75 mg fil-Jiem 1, 8, 15 ta' kull miċ-ċiklu sussegwenti ta' 21 jum. It-trattament fiż-żewġ fergħat kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-medjan tal-età kien ta' 68 sena (firxa, 34; 88 sena), 74% kienu rgjel u 87% kienu Kawkasiċi. Il-medjan taż-żmien mid-dijanjosji kien ta' 43 xahar, u n-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (firxa: minn trattament 1 sa 9 trattamenti), inkluż 51% li qabel kienu hađu kimoterapija b'doża qawwija, 18% li qabel kienu hađu bortezomib, 5% li qabel kienu hađu lenalidomide, u 24% li qabel sarilhom trapjant taċ-ċelluli *stem*. Fil-linja bażi, 53% tal-pazjenti kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  ċm), 21% kellhom punteġġ ta' riskju għoli skont l-MIPI Simplifikati, 60% kellhom mard 'il barra mill-għoqiedi u 54% kellhom involviment tal-mudullun tal-għadam meta ġew eżaminati.

Is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS Progression-free survival) ġiet ivvalutata mill-IRC skont il-kriterji revisti tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma (IWG International Working Group) dwar

limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL, non-Hodgkin's lymphoma). Ir-riżultati tal-effikaċja għall-Istudju MCL3001 qed jintwerew f'Tabella 3 u fil-kurva Kaplan-Meier għal PFS f'Figura 1.

**Tabella 3: Riżultati ta' Effikaċja f'pazjenti b'MCL li rkadiet jew li hija refrattarja għat-trattament (Studju MCL3001)**

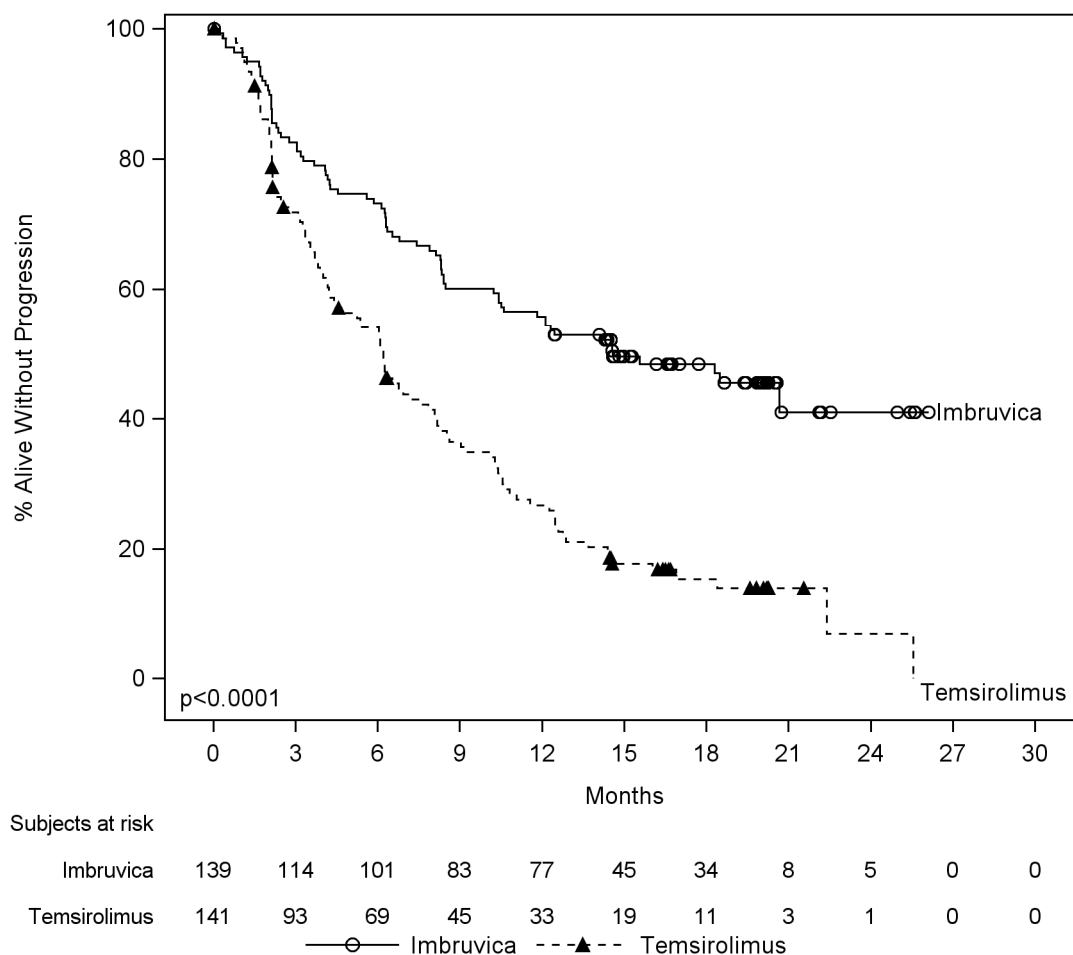
| Skop finali                  | IMBRUVICA<br>N = 139           | Temsirolimus<br>N = 141 |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>             |                                |                         |
| PFS medjana (95% CI), (xhur) | 14.6 (10.4, NE)                | 6.2 (4.2, 7.9)          |
|                              | HR = 0.43 [95% CI: 0.32, 0.58] |                         |
| ORR (%)                      | 71.9                           | 40.4                    |
| Valur p                      | p < 0.0001                     |                         |

NE = mhux stmat (not estimable); HR = proporzjon ta' periklu (hazard ratio); CI = intervall ta' kunfidenza (confidence interval); ORR = rata ta' rispons globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni

<sup>a</sup> Ivvallutata mill-IRC.

Proporzjon iżgħar ta' pazjenti ttrattati b'ibrutinib kellhom sintomi ta' limfoma li marru għall-aġar li kienu ta' sinifikat b'mod kliniku versus temsirolimus (27% versus 52%) u ż-żmien biex is-sintomi jmorru għall-aġar seħh aktar bil-mod b'ibrutinib versus temsirolimus (HR 0.27, p < 0.0001).

**Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju MCL3001**



## CLL

*Pazjenti li ma kinux ittrattati qabel għal CLL*

*Sustanza waħda*

Sar studju arbitrarju, b'haġna ċentri, ta' fażi 3 (PCYC-1115-CA) b'IMBRUVICA versus chlorambucil fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema medikament qiegħed tintuża f'pazjenti b'CLL li ma kinitx għet ittrattata qabel li kellhom 65 sena jew aktar. Pazjenti li kellhom bejn 65 u 70 sena kien

jehtieg li jkollhom mill-inqas komorbidità wahda li tipprekludi l-użu tal-aktar kimoimmunoterapija importanti bi fludarabine, cyclophosphamide, u rituximab. Il-pazjenti (n = 269) ntagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew chlorambucil bid-doża tal-bidu ta' 0.5 mg/kg fil-jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu, bil-permess għal żidiet fid-doża sa 0.8 mg/kg fl-istess pazjenti abbażi tat-tollerabbiltà. Wara konferma ta' progressjoni tal-marda, il-pazjenti fuq chlorambucil setgħu jaqilbu fuq ibrutinib.

Il-medjan tal-età kien 73 sena (firxa, 65 sa 90 sena), 63% kienu rġiel, u 91% kienu Kawkasiċi. Wiehed u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi u 9% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. L-istudju rreġistra fih 269 pazjent b'CLL. Fil-linja bażi, 45% kellhom stadju kliniku avanzat (Stadju Rai III jew IV), 35% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed  $\geq 5$  cm, 39% b'anemija fil-linja bażi, 23% bi tromboċitopenija fil-linja bażi, 65% kellhom livelli għoljin ta' mikroglobulina  $\beta_2 > 3$  500 mcg/L, 47% kellhom CrCL  $< 60$  mL/min, 20% tal-pazjenti kellhom del11q fil-kromosoma, 6% tal-pazjenti kellhom del17p/mutazzjoni tal-proteina 53 tat-tumor (TP53 - tumor protein 53), u 44% tal-pazjenti kellhom ir-reġjun varjabbli tas-sottounità l-kbira tal-poliptide tal-immunoglobulina (IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region) mingħajr mutazzjoni

Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS - *progression free survival*) kif stmat mill-IRC skont il-kriterji tal-*Workshop* Internazzjonali dwar CLL (IWCLL - *International Workshop on CLL*) indikat tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 84% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Riżultati ta' effikaja għall-Istudju PCYC-1115-CA qed jintwerew f'Tabella 4 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS qed jintwerew fil-Figuri 2 u 3, rispettivament.

Kien hemm titjib sinifikanti b'mod statistiku li nżamm fil-plejtlits jew l-emoglobina fil-popolazzjoni ITT favur ibrutinib versus chlorambucil. F'pazjenti b'ċitopeniji fil-linja bażi, titjib ematologiku li nżamm kien: plejtlits 77.1% versus 42.9%; emoglobina 84.3% versus 45.5% għal ibrutinib u chlorambucil, rispettivament.

**Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1115-CA**

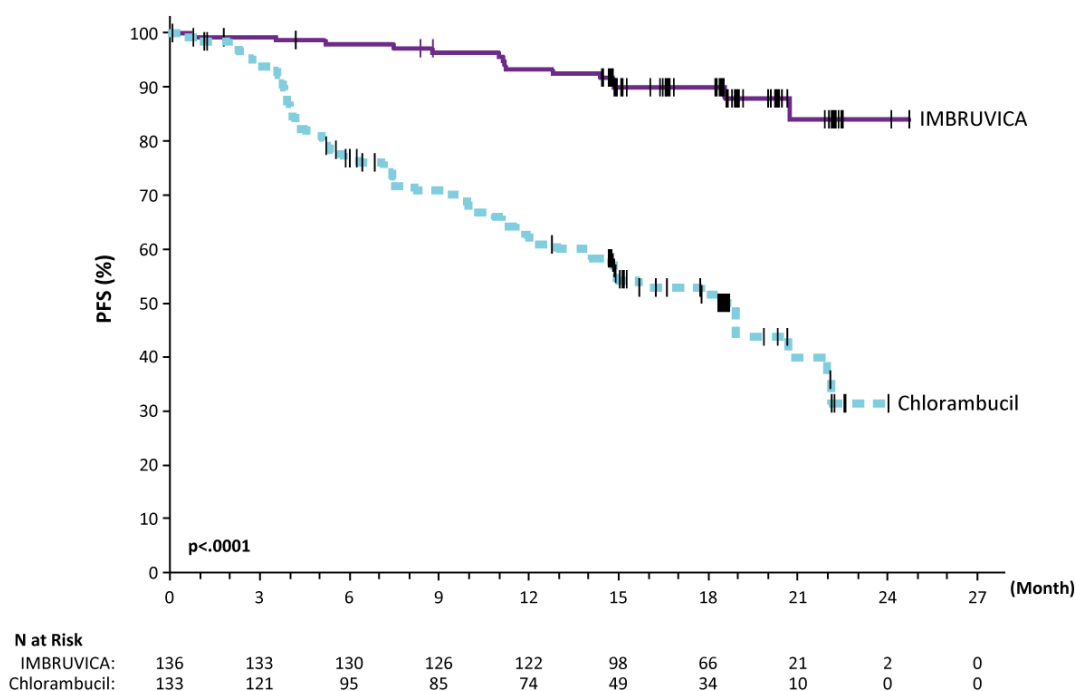
| Skop finali               | IMBRUVICA<br>N = 136 | Chlorambucil<br>N = 133 |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>          |                      |                         |
| Numru ta' avvenimenti (%) | 15 (11.0)            | 64 (48.1)               |
| Medjan (95% CI), xhur     | Ma ntlahaqx          | 18.9 (14.1, 22.0)       |
| HR (95% CI)               | 0.161 (0.091, 0.283) |                         |
| ORR <sup>a</sup> (CR +PR) | 82.4%                | 35.3%                   |
| Valur p                   | < 0.0001             |                         |
| OS <sup>b</sup>           |                      |                         |
| Numru ta' mwiet (%)       | 3 (2.2)              | 17 (12.8)               |
| HR (95% CI)               | 0.163 (0.048, 0.558) |                         |

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; CR = rispons komplut (complete response); ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza ħielsa mill-progressjoni; PR = rispons parzjali (partial response)

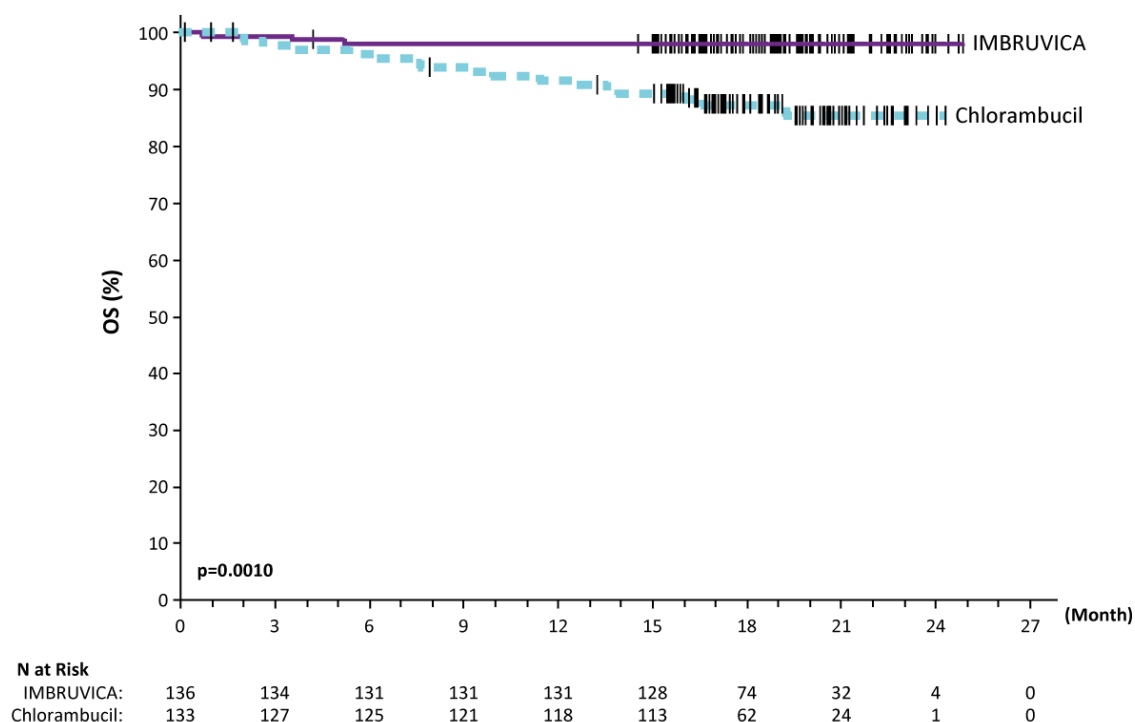
<sup>a</sup> Stmat mill-IRC, medjan ta' segwitu ta' 18.4 xahar;

<sup>b</sup> Medjan ta' OS ma ntlahaqx fiż-żewġ ferġat.  $p < 0.005$  għal OS.

**Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA**



**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' OS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA**



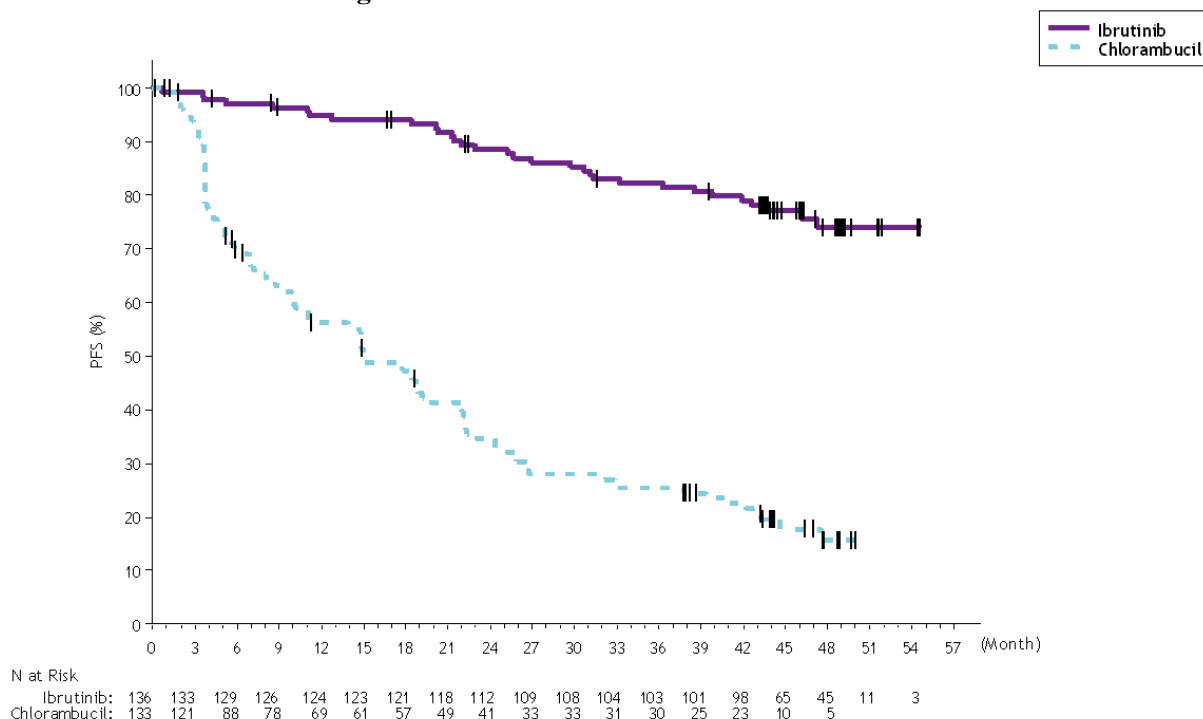
#### *Segwitu ta' 48 xahar*

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 48 xahar waqt l-Istudju PCYC-1115-CA u l-Istudju ta' estensjoni tiegħu, gie osservat tnaqqis ta' 86% fir-risku ta' mewt jew progressjoni tal-marda skont l-istima tal-investigatur għall-pazjenti fil-grupp ta' IMBRUVICA. Il-medjan ta' PFS stmat mill-investigatur ma ntlahaqx fil-grupp ta' IMBRUVICA u kien 15-il xahar [95% CI (10.22, 19.35)] fil-grupp ta' chlorambucil; (HR=0.14 [95% CI (0.09, 0.21)]). L-istima ta' PFS ta' 4 snin kienet 73.9% fil-grupp ta' IMBRUVICA u 15.5% fil-grupp ta' chlorambucil, rispettivament. Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS

aġġornata qed tintwera f'Figura 4. L-ORR stmat mill-investigatur kien 91.2% fil-grupp ta' IMBRUVICA versus 36.8% fil-grupp ta' chlorambucil. Ir-rata ta' CR skont il-kriterji IWCLL kienet 16.2% fil-grupp ta' IMBRUVICA versus 3.0% fil-grupp ta' chlorambucil. Fiż-żmien ta' segwitu fit-tul, total ta' 73 individwu (54.9%) li oriġinarjament kienu ntaġġu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' chlorambucil sussegwentement għaddew biex jirċievu ibrutinib bħala trattament. L-isitma Kaplan-Meier l-aktar importanti għal OS wara 48 xahar kienet 85.5% fil-fergħa ta' IMBRUVICA.

L-effett tat-trattament ta' ibrutinib fl-Istudju PCYC-1115-CA kien konsistenti għall-pazjenti kollha b'riskju għoli b'del17p/mutazzjoni TP53, del11q, u/jew IGHV mingħajr mutazzjoni.

**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA b'48 Xahar ta' Segwitu**



#### *Terapija b'kombinazzjoni ta' mediċini*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti b'CLL/SLL li ma kinitx għet ittrattata qabel ġew iwwalutati aktar fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ta' fażi 3 (PCYC-1130-CA) fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' obinutuzumab versus chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab. L-istudju rreġistra fih pazjenti li kellhom età ta' 65 sena jew aktar jew età ta' <65 sena b'kondizzjonijiet mediċi fl-istess waqt, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi mkejla bi tneħħija tal-kreatinina <70 mL/min, jew il-preżenza ta' del17p/mutazzjoni ta' TP53. Il-pazjenti (n=229) ntaġġu b'mod arbitrarju 1:1 biex jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli jew chlorambucil bid-doża ta' 0.5 mg/kg fil-Jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal 6 ċikli. Fiż-żewġ gruppi tal-istudju, il-pazjenti rċievu 1 000 mg ta' obinutuzumab fil-Jiem 1, 8 u 15 tal-ewwel ċiklu, segwiti minn trattament fl-ewwel jum tal-5 ċikli sussegwenti (total ta' 6 ċikli, 28 jum il-wieħed). L-ewwel doża ta' obinutuzumab inqasmet bejn jum 1 (100 mg) u jum 2 (900 mg).

Il-medjan tal-età kien 71 sena (firxa, 40 sa 87 sena), 64% kienu rġiel, u 96% kienu Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (48%) jew 1-2 (52%) fil-linja bażi. Fil-linja bażi, 52% kellhom stadju kliniku avanzat (Stadju Rai III jew IV), 32% tal-pazjenti kellhom marda ta' massa kbira ( $\geq 5$  cm), 44% b'anemija fil-linja bażi, 22% bi tromboċitopenija fil-linja bażi, 28% kellhom CrCL <60 mL/min, u l-medjan tal-Punteġġ Assenjat ta' Mard Kumulattiv għall-Pazjenti Ġerjatriċi (CIRS-G - Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) kien 4 (firxa, 0 sa 12). Fil-linja bażi, 65% tal-pazjenti kellhom CLL/SLL b'fatturi għolja ta' riskju (del17p/mutazzjoni TP53 [18%], del11q [15%], jew IGHV mingħajr mutazzjoni [54%]).

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - Progression-free survival) ġiet stmata permezz tal-IRC skont il-kriterji IWCLL indikat tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 77% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni fil-grupp ta' IMBRUVICA. B'medjan ta' żmien ta' 31 xahar ta' segwitu matul l-istudju, il-PFS medjan ma ntlahaqx fil-gupp ta' IMBRUVICA+obinutuzumab u kien ta' 19-il xahar fil-grupp ta' chlorambucil+obinutuzumab. Ir-risultati ta' effikaċja għall-Istudju PCYC-1130-CA qed jintwerew f'Tabella 5 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 5.

**Tabella 5: Rizultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1130-CA**

| Skop finali                                           | IMBRUVICA+Obinutuzumab<br>N=113 | Chlorambucil+Obinutuzumab<br>N=116 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni<sup>a</sup></b> |                                 |                                    |
| Numru ta' avvenimenti (%)                             | 24 (21.2)                       | 74 (63.8)                          |
| Medjan (95% CI), xhur                                 | Ma ntlahaqx                     | 19.0 (15.1, 22.1)                  |
| HR (95% CI)                                           | 0.23 (0.15, 0.37)               |                                    |
| <b>Rata ta' Rispons Totali<sup>a</sup></b>            | 88.5                            | 73.3                               |
| CR <sup>b</sup>                                       | 19.5                            | 7.8                                |
| PR <sup>c</sup>                                       | 69.0                            | 65.5                               |

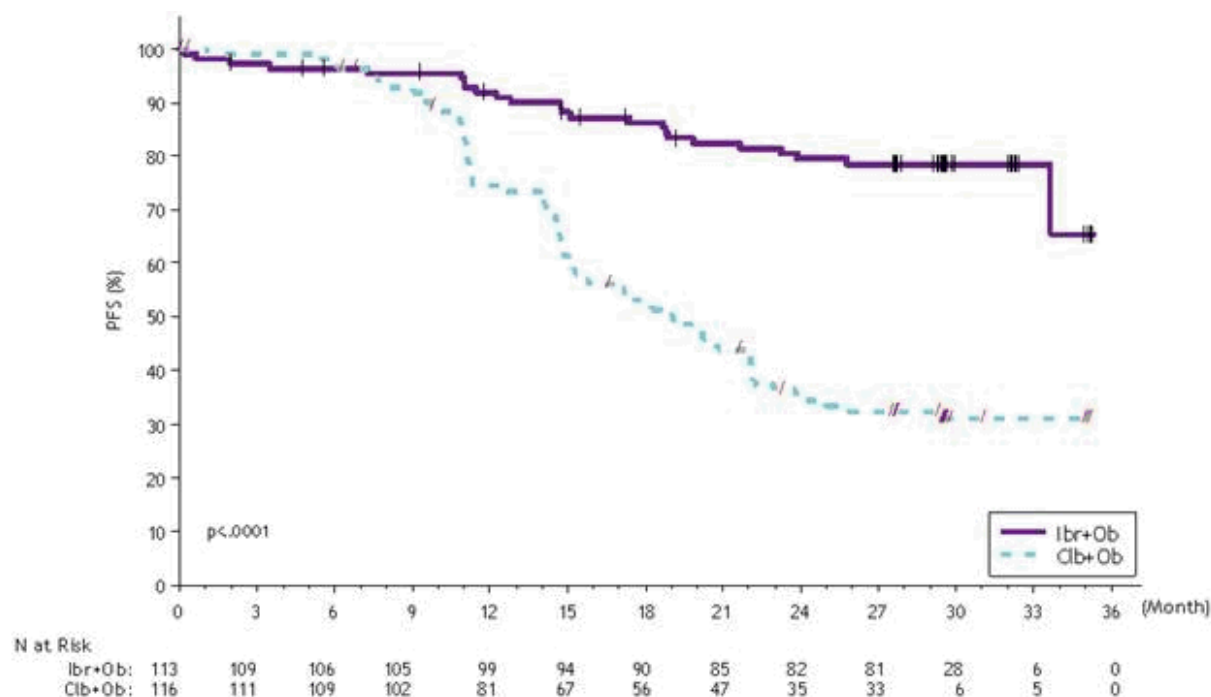
CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; HR, hazard ratio = proporzjon ta' periklu; CR, complete response = rispons sħih; PR, partial response = rispons parzjali.

<sup>a</sup> Evalwat permezz ta' IRC.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjent 1 fil-grupp ta' IMBRUVICA+obinutuzumab b'rispons komplut bi rkupru mhux komplut tal-mudullun tal-għadam (CRi).

<sup>c</sup> PR=PR+nPR.

**Figura 5: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolzzjoni ITT Population) fl-Istudju PCYC-1130-CA**



L-effett tat-trattament ta' ibrutinib kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' CLL/SLL b'riskju għoli (del17p/mutazzjoni TP53, del11q, jew IGHV mingħajr mutazzjoni), b'HR għal PFS ta' 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)], kif muri fit-Tabella 6. L-istimi tar-rati ta' PFS ta' sentejn għall-popolazzjoni ta' CLL/SLL b'riskju għoli kienu 78.8% [95% CI (67.3, 86.7)] u 15.5% [95% CI (8.1, 25.2)] fil-gruppi ta' IMBRUVICA+obinutuzumab u chlorambucil+obinutuzumab, rispettivament.

**Tabella 6: Analizi tas-Sottogrupp ghal PFS (Studju PCYC-1130-CA)**

|                                                                    | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI       |
|--------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|--------------|
| L-individwi kollha                                                 | 229 | 0.231                  | 0.145, 0.367 |
| <b>Riskju gholi (del17p/TP53/ del11q/IGHV mingħajr mutazzjoni)</b> |     |                        |              |
| Iva                                                                | 148 | 0.154                  | 0.087, 0.270 |
| Le                                                                 | 81  | 0.521                  | 0.221, 1.231 |
| <b>Del17p/TP53</b>                                                 |     |                        |              |
| Iva                                                                | 41  | 0.109                  | 0.031, 0.380 |
| Le                                                                 | 188 | 0.275                  | 0.166, 0.455 |
| <b>FISH</b>                                                        |     |                        |              |
| del17p                                                             | 32  | 0.141                  | 0.039, 0.506 |
| del11q                                                             | 35  | 0.131                  | 0.030, 0.573 |
| Ohrajn                                                             | 162 | 0.302                  | 0.176, 0.520 |
| <b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>                                    |     |                        |              |
| Iva                                                                | 123 | 0.150                  | 0.084, 0.269 |
| Le                                                                 | 91  | 0.300                  | 0.120, 0.749 |
| <b>Età</b>                                                         |     |                        |              |
| <65                                                                | 46  | 0.293                  | 0.122, 0.705 |
| ≥65                                                                | 183 | 0.215                  | 0.125, 0.372 |
| <b>Mard ta' massa kbira</b>                                        |     |                        |              |
| <5 cm                                                              | 154 | 0.289                  | 0.161, 0.521 |
| ≥5 cm                                                              | 74  | 0.184                  | 0.085, 0.398 |
| <b>Stadju Rai</b>                                                  |     |                        |              |
| 0/I/II                                                             | 110 | 0.221                  | 0.115, 0.424 |
| III/IV                                                             | 119 | 0.246                  | 0.127, 0.477 |
| <b>ECOG ghal kull CRF</b>                                          |     |                        |              |
| 0                                                                  | 110 | 0.226                  | 0.110, 0.464 |
| 1-2                                                                | 119 | 0.239                  | 0.130, 0.438 |

Proporzjon ta' periklu ibbażat fuq analizi mhux stratifikata

Reazzjonijiet ta' kwalunkwe grad marbuta mal-infużjoni kienu osservati f'25% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+obinutuzumab u 58% tal-pazjenti ttrattati bi chlorambucil+obinutuzumab.

Reazzjonijiet ta' grad 3 jew aktar jew reazzjonijiet serji marbuta mal-infużjoni ġew osservati fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+obinutuzumab u 9% tal-pazjenti ttrattati bi chlorambucil+obinutuzumab.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti li kellhom CLL jew SLL li ma kinitx giet trattata qabel ġew evalwati aktar fi studju arbitrarju, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' Fażi 3 (E1912) ta' IMBRUVICA flimkien ma' rituximab (IR) versus kimoimmunoterapija standard b'fludarabine, cyclophosphamide, u rituximab (FCR). L-istudju rreġistra pazjenti b'CLL jew SLL li ma kinux ġew ittrattati qabel li kellhom 70 sena jew anqas. Pazjenti b'del17p ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti (n=529) ntagħżlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jew jircievu IR jew inkella FCR. IMBRUVICA ingħata bid-doża ta' 420 mg kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Fludarabine ingħata bid-doża ta' 25 mg/m<sup>2</sup>, u cyclophosphamide ingħata bid-doża ta' 250 mg/m<sup>2</sup>, it-tnejn li huma fil-Jiem 1, 2, u 3 ta' Ċikli 1-6. Rituximab inbeda fiċ-Ċiklu 2 għall-grupp ta' IR u fiċ-Ċiklu 1 għall-grupp ta' FCR u ingħata bid-doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 tal-ewwel ċiklu, 325 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 2 tal-ewwel ċiklu, u 500 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 tal-5 ċikli sussegwenti, għal total ta' 6 ċikli. Kull ċiklu kien 28 jum.

Il-medjan tal-età kien 58 sena (firxa, 28 sa 70 sena), 67% kienu rġiel, u 90% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 (98%) jew 2 (2%). Fil-linja bażi, 43% tal-pazjenti pprezentaw b'Rai Stadju III jew IV, u 59% tal-pazjenti pprezentaw b'CLL/SLL b'fatturi ta' riskju gholi (mutazzjoni TP53 [6%], del11q [22%], jew IGHV mingħajr mutazzjoni [53%]).

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 37 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal E1912 qed jintwerew f'Tabella 7. Il-kurvi Kaplan-Meier għal PFS, stmati skont il-kriterji IWCLL, u OS qed jintwerew fil-Figuri 6 u 7, rispettivament.

**Tabella 7: Riżultati ta' effikaċja tal-Istudju E1912**

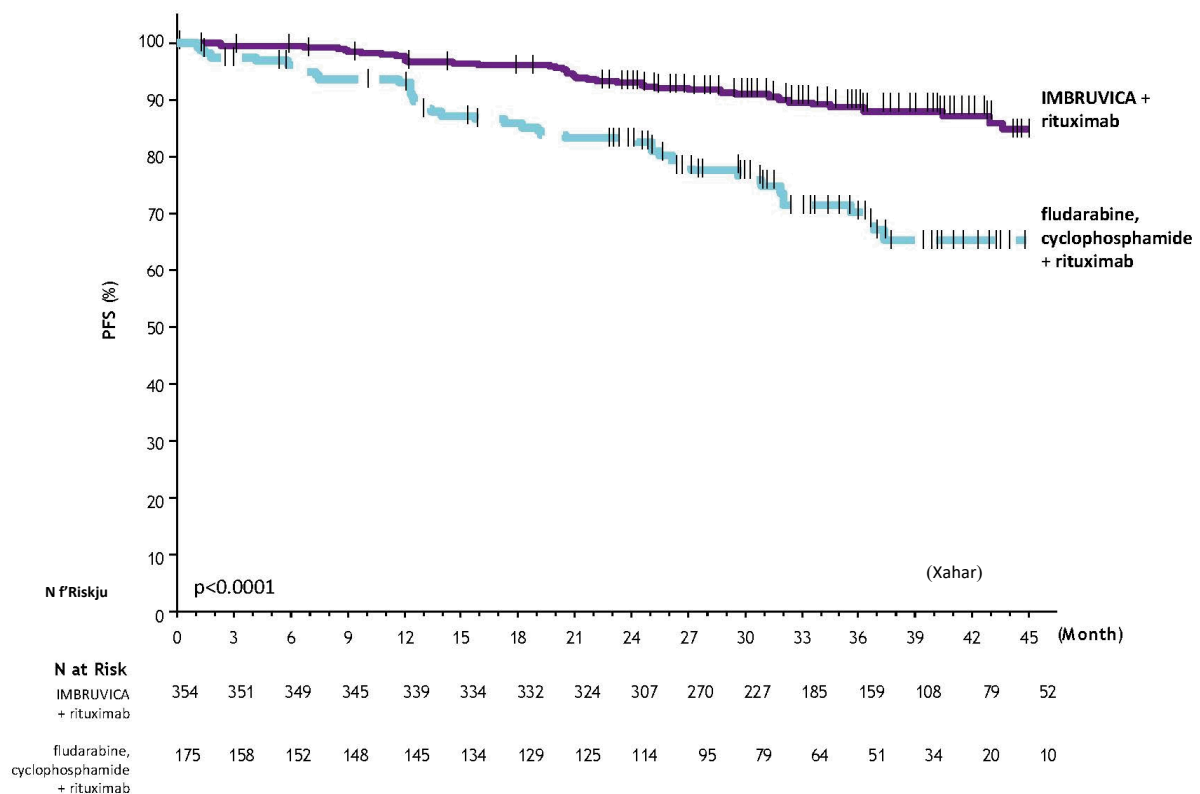
| Skop finali                              | Ibrutinib+rituximab<br>(IR)<br>N=354 | Fludarabine,<br>Cyclophosphamide, u<br>Rituximab (FCR)<br>N=175 |
|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Sopravivenza Minghajr Progressjoni       |                                      |                                                                 |
| Numru ta' avvenimenti (%)                | 41 (12)                              | 44 (25)                                                         |
| Progressjoni tal-marda                   | 39                                   | 38                                                              |
| Avvenimenti ta' mewt                     | 2                                    | 6                                                               |
| Medjan (95% CI), xhur                    | NE (49.4, NE)                        | NE (47.1, NE)                                                   |
| HR (95% CI)                              | 0.34 (0.22, 0.52)                    |                                                                 |
| Valur p <sup>a</sup>                     | <0.0001                              |                                                                 |
| Sopravivenza totali                      |                                      |                                                                 |
| Numru ta' mwiet (%)                      | 4 (1)                                | 10 (6)                                                          |
| HR (95% CI)                              | 0.17 (0.05, 0.54)                    |                                                                 |
| Valur p <sup>a</sup>                     | 0.0007                               |                                                                 |
| Rata ta' Rispons Totali <sup>b</sup> (%) | 96.9                                 | 85.7                                                            |

<sup>a</sup> Valur-p huwa minn test log-rank mhux stratifikat.

<sup>b</sup> Evalwat mill-investigatur.

HR = proporzjona ta' periklu; NE = ma jistax jiġi evalwat

**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju E1912**



L-effett tat-trattament ta' ibrutinib kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' CLL/SLL b'riskju għoli (mutazzjoni TP53, del11q, jew IGHV minghajr mutazzjoni), b'HR ta' PFS ta' 0.23 [95% CI (0.13, 0.40)], p <0.0001, kif qed jintwera f'Tabella 8. Ir-rata tal-istimi ta' PFS fuq 3 snin għall-popolazzjoni

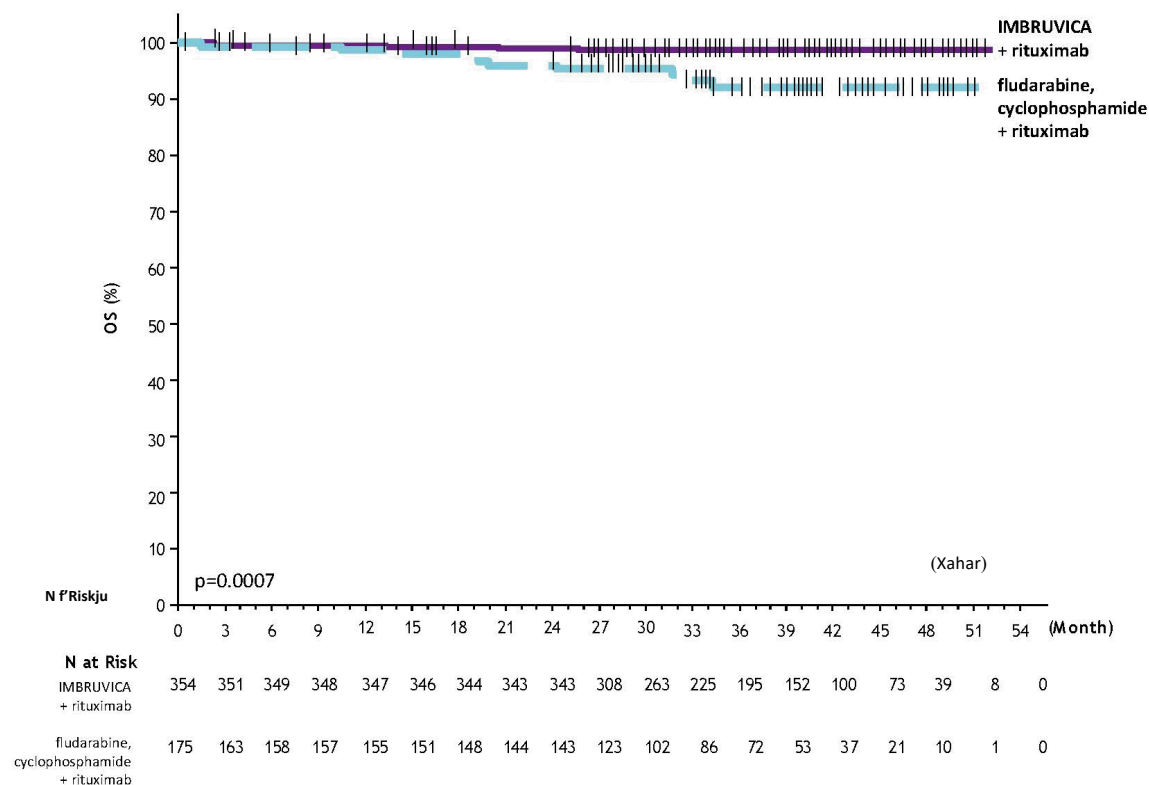
ta' CLL/SLL b'riskju għoli kienu 90.4% [95% CI (85.4, 93.7)] u 60.3% [95% CI (46.2, 71.8)] fil-gruppi ta' IR u FCR, rispettivament.

**Tabella 8: Analizi ta'Sottogrupp ta' PFS (Study E1912)**

|                                                            | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI       |
|------------------------------------------------------------|-----|------------------------|--------------|
| L-individwi kollha                                         | 529 | 0.340                  | 0.222, 0.522 |
| <b>Riskju għoli (TP53/del11q/IGHV minghajr mutazzjoni)</b> |     |                        |              |
| Iva                                                        | 313 | 0.231                  | 0.132, 0.404 |
| Le                                                         | 216 | 0.568                  | 0.292, 1.105 |
| <b>del11q</b>                                              |     |                        |              |
| Iva                                                        | 117 | 0.199                  | 0.088, 0.453 |
| Le                                                         | 410 | 0.433                  | 0.260, 0.722 |
| <b>IGHV minghajr mutazzjoni</b>                            |     |                        |              |
| Iva                                                        | 281 | 0.233                  | 0.129, 0.421 |
| Le                                                         | 112 | 0.741                  | 0.276, 1.993 |
| <b>Mard ta' massa kbira</b>                                |     |                        |              |
| <5 ċm                                                      | 316 | 0.393                  | 0.217, 0.711 |
| ≥5 ċm                                                      | 194 | 0.257                  | 0.134, 0.494 |
| <b>Stadju Rai</b>                                          |     |                        |              |
| 0/I/II                                                     | 301 | 0.398                  | 0.224, 0.708 |
| III/IV                                                     | 228 | 0.281                  | 0.148, 0.534 |
| <b>ECOG</b>                                                |     |                        |              |
| 0                                                          | 335 | 0.242                  | 0.138, 0.422 |
| 1-2                                                        | 194 | 0.551                  | 0.271, 1.118 |

Proporzjon ta' periklu bbażat fuq analizi mhux stratifikata

**Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ta' OS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju E1912**



#### Terapija kumbinata b'dewmien fiss

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'dewmien fiss b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax versus chlorambucil f'kombinazzjoni ma' obinutuzumab f'pazjenti b'CLL li ma kienux ittrattati minn qabel kienu evalwati fi studju arbitrarju, open-label, ta' fażi 3 (CLL3011). L-istudju rreġistra pazjenti

b'CLL li ma kienx ittrattat minn qabel li kellhom 65 sena jew aktar, u pazjenti adulti b'età <65 sena b'punteġġ CIRS >6 jew CrCL  $\geq 30$  sa <70 mL/min. Pazjenti b'del 17p jew mutazzjonijiet ta' TP53 magħrufa kienu esklużi. Il-pazjenti (n=211) ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jirċievu jew IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax jew chlorambucil f'kombinazzjoni ma' obinutuzumab. Il-pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax irċievew IMBRUVICA bħala sustanza waħedha għal 3 ċikli segwiti minn IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax għal 12-il ċiklu (li jinkludi skeda ta' titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimgħat). Kull ċiklu kien ta' 28 jum. IMBRUVICA kien mogħti f'doża ta' 420 mg kuljum. Venetoclax kien mogħti kuljum, b'bidu ta' 20 mg għal ġimgħa, segwit b'ġimgħa f'kull livell ta' doża ta' 50 mg, 100 mg u 200 mg, imbagħad id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 400 mg. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab irċievew trattament għal 6 ċikli. Obinutuzumab kien mogħti f'doża ta' 1 000 mg f'Jiem 1, 8 u 15 f'Ċiklu 1. F'Ċiklu 2 sa 6, 1 000 mg obinutuzumab kien mogħti f'Jum 1. Chlorambucil kien mogħti f'doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem f'Jiem 1 u 15 ta' Ċikli 1 sa 6. Il-pazjenti bi progress ikkonfermat bil-kriterji IWCLL wara t-tlestija ta' kull kors b'dewmien fiss setgħu jiġu ttrattati b'IMBRUVICA bħala sustanza waħedha.

Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena (firxa, 47 sa 93 sena), 58% kienu rġiel, u 96% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 (35%), 1 (53%), jew 2 (12%). Fil-linja bażi, 18% tal-pazjenti pprezentaw b'CLL b'del 11q u 52% b'IGHV mingħajr mutazzjoni.

Fl-assessjar tal-linja bażi għar-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur, 25% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Wara 3 ċikli ta' terapija li tintroduċi b'IMBRUVICA bħala sustanza waħedha, 2% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Piż għoli tat-tumur kien definit bħala kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 10$  cm; jew kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 5$  cm u għadd assolut tal-limfoċiti  $\geq 25 \times 10^9/L$ .

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 28 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju CLL3011 assessjat b'IRC skont il-kriterji IWCLL qed jintwerew f'Tabella 9, Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 8, u r-rati tan-negattività tal-marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) huma murija f'Tabella 10.

**Tabella 9: Riżultati tal-Effikaċja fi Studju CLL3011**

| Skop finali <sup>a</sup>                        | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106 | Chlorambucil +<br>Obinutuzumab<br>N=105 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>       |                                 |                                         |
| Numru ta' avvenimenti (%)                       | 22 (20.8)                       | 67 (63.8)                               |
| Medjan (95% CI), xhur                           | NE (31.2, NE)                   | 21.0 (16.6, 24.7)                       |
| HR (95% CI)                                     | 0.22 (0.13, 0.36)               |                                         |
| Valur P <sup>b</sup>                            | <0.0001                         |                                         |
| <b>Rata ta' Rispons Komplut (%)<sup>c</sup></b> | 38.7                            | 11.4                                    |
| 95% CI                                          | (29.4, 48.0)                    | (5.3, 17.5)                             |
| Valur P <sup>d</sup>                            | <0.0001                         |                                         |
| <b>Rata ta' Rispons Globali (%)<sup>e</sup></b> | 86.8                            | 84.8                                    |
| 95% CI                                          | (80.3, 93.2)                    | (77.9, 91.6)                            |

<sup>a</sup> Abbażi ta' assessjar IRC

<sup>b</sup> Il-valur P huwa minn log-rank test stratifikat

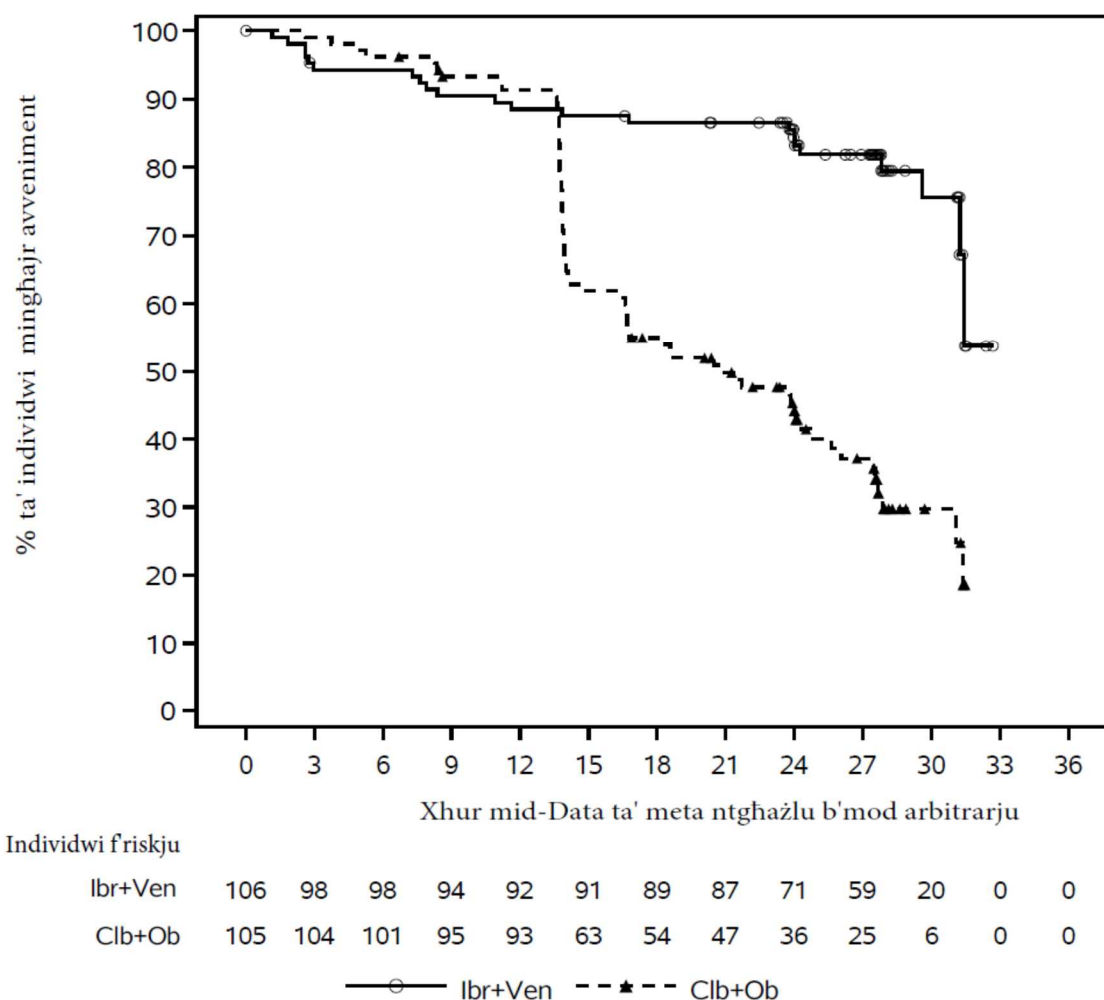
<sup>c</sup> Jinkludi 3 pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA + venetoclax b'rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut (CRi, complete response with incomplete marrow recovery)

<sup>d</sup> Il-valur P huwa minn Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

<sup>e</sup> Rispons globali = CR+CRi+nPR+PR

CR = rispons komplut; CRi = rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut; HR = proporzjon ta' periklu; NE = ma jistax jiġi evalwat; nPR = rispons parzjali nodulari; PR = rispons parzjali

**Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni (Popolazzjoni ITT) f'Pazjenti b'CLL fi Studju CLL3011**



L-effett ta' trattament ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' riskju għoli għal CLL (mutazzjoni TP53, del 11q, jew IGHV bla mutazzjoni), b'HR ta' PFS ta' 0.23 [95% CI (0.13, 0.41)].

Id-data ta' sopravivenza globali ma kienux maturi. B'segwitu medjan ta' 28 xahar, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn il-fergħat ta' trattament b'total ta' 23 mewta: 11 (10.4%) fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 12 (11.4%) fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab b' HR ta' OS ta' 1.048 [95% CI (0.454, 2.419)]. Wara segwitu addizzjonali ta' 6 xhur, 11 (10.4%) u 16 (15.2%) mewta kienu rappurtati fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab, rispettivament b'HR ta' OS stmat ta' 0.760 [95% CI (0.352, 1.642)].

**Tabella 10: Rati ta' Negattività tal-Marda Residwa Minima fi Studju CLL3011**

|                                     | Analizi NGS <sup>a</sup>        |                                      | Citometrija tal-fluss <sup>b</sup> |                                      |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                                     | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106 | Chlorambucil + Obinutuzumab<br>N=105 | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106    | Chlorambucil + Obinutuzumab<br>N=105 |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD</b> |                                 |                                      |                                    |                                      |
| Mudullun, n (%)                     | 59 (55.7)                       | 22 (21.0)                            | 72 (67.9)                          | 24 (22.9)                            |
| 95% CI                              | (46.2, 65.1)                    | (13.2, 28.7)                         | (59.0, 76.8)                       | (14.8, 30.9)                         |
| Valur P                             | <0.0001                         |                                      |                                    |                                      |
| Demm Periferali, n (%)              | 63 (59.4)                       | 42 (40.0)                            | 85 (80.2)                          | 49 (46.7)                            |

|                                                                                  |              |              |              |              |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 95% CI                                                                           | (50.1, 68.8) | (30.6, 49.4) | (72.6, 87.8) | (37.1, 56.2) |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD Tliet Xhur Wara li t-Trattament ikun Komplut</b> |              |              |              |              |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 55 (51.9)    | 18 (17.1)    | 60 (56.6)    | 17 (16.2)    |
| 95% CI                                                                           | (42.4, 61.4) | (9.9, 24.4)  | (47.2, 66.0) | (9.1, 23.2)  |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 58 (54.7)    | 41 (39.0)    | 65 (61.3)    | 43 (41.0)    |
| 95% CI                                                                           | (45.2, 64.2) | (29.7, 48.4) | (52.0, 70.6) | (31.5, 50.4) |

Il-valuri P ġejjin minn Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test. Il-valur P għar-rata ta' negattività fil-mudullun minn NGS kien l-analiżi MRD primarja.

<sup>a</sup> Fuq bażi ta' limitu ta'  $10^{-4}$  bl-użu ta' analiżi ta' sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (clonoSEQ)

<sup>b</sup> L-MRD kien evalwat b'ċitometrija tal-fluss tad-demmi periferali jew tal-mudullun għal kull laboratorju ċentrali.

Id-definizzjoni ta' stat negattiv kien <1 ċellula CLL għal kull 10 000 lewkoċit ( $<1 \times 10^4$ ).

CI = intervall ta' kunfidenza; NGS = sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss

Tnax-il xahar wara li t-trattament jiġi komplut, Ir-rati ta' negattività fid-demmi periferali kienu 49.1% (52/106) b'analiżi NGS u 54.7% (58/106) b'ċitometrija tal-fluss f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u, fil-punt ta' żmien li jikkorrispondi, kien 12.4% (13/105) b'analiżi NGS u 16.2% (17/105) b'ċitometrija tal-fluss f'pazjenti trattati b'chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab.

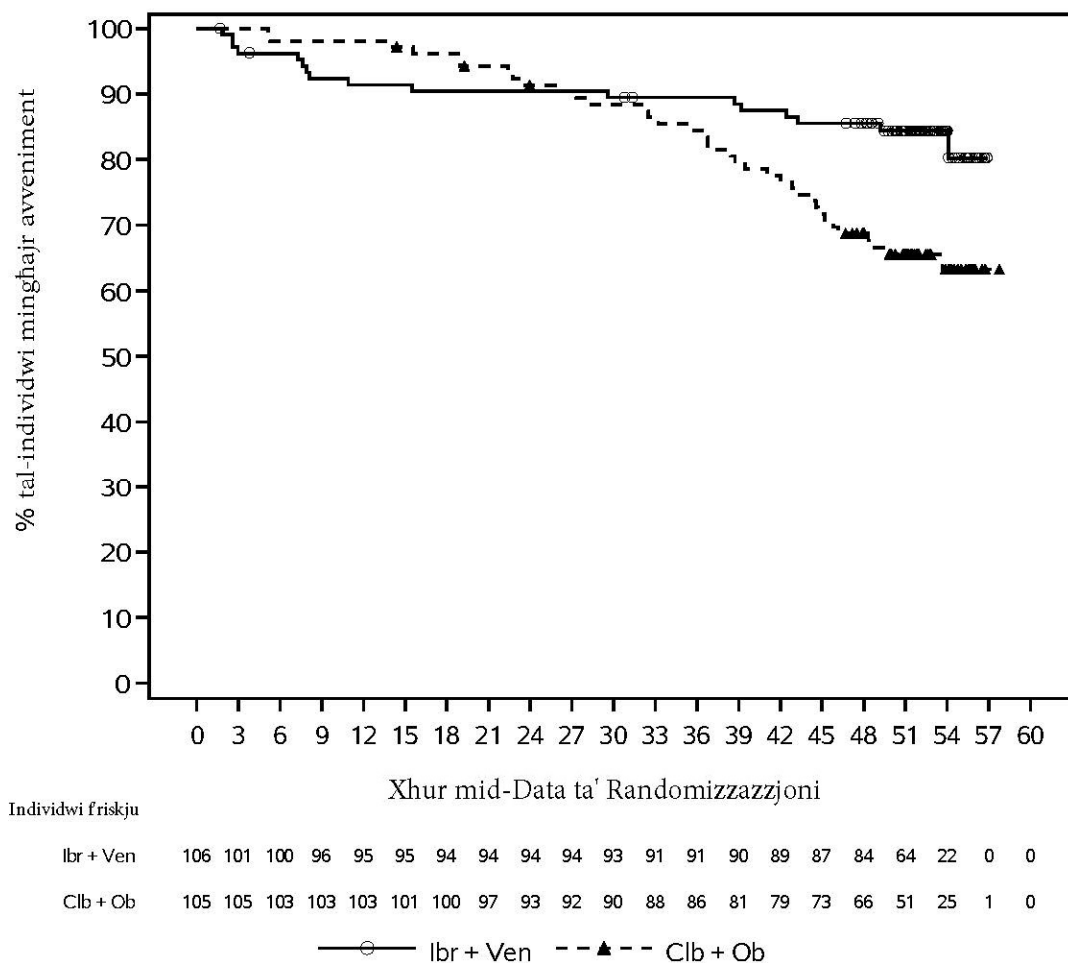
TLS kien irrappurtat f'6 pazjenti trattati b'chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab u l-ebda TLS ma kienet irrappurtata b'IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax.

Segwitu totali ta' 58 xahar (medjan ta' 52 xahar)

B'segwitu totali ta' 58 xahar (żmien medjan ta' segwitu fuq l-istudju ta' 52 xahar) fi Studju CLL3011, ġie osservat tnaqqis ta' 77% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni b'assessjar tal-investigatur għal pazjenti fil-fergħa tal-IMBRUVICA. Il-proporzjon ta' periklu totali kien ta' 0.458 [95% CI (0.257, 0.818),  $p=0.0068$  nominali, mhux tip 1 żball ikkontrollat]. Kien hemm 17 (16.0%) imwiet fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 36 (34.3%) fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab. Żmien medjan għat-trattament li jmiss ma ntlahaqx fl-ebda fergħa (HR=0.164; 95% CI: 0.081, 0.330) b'9.4% tal-individwi fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 41% tal-individwi fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab li kienu bdew terapija sussegwenti kontra l-kanċer.

Il-kurva Kaplan-Meier għal-OS hija murija f'Figura 9.

**Figura 9: Kurva Kaplan-Meier għal Sopravivenza Totali (Popolazzjoni ITT) f'Pazjenti b'CLL/SLL fi Studju CLL3011 b'Segwitu ta' 58 Xahar**



Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'dewmien fiss b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax f'pazjenti b'CLL li ma kienx trattat qabel kienu evalwati iktar f'kohort tal-istudju ta' fażi 2 b'hafna ċentri ta' 2 kohorti (PCYC-1142-CA). L-istudju rreġistra pazjenti b'CLL li ma kienx ittrattat minn qabel li kellhom 70 sena jew inqas. L-istudju rreġistra 323 pazjent, li minn dawn, 159 pazjent kienu rreġistrati għal terapija b'dewmien fiss li jikkonsisti minn 3 ċikli ta' IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha segwiti minn IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax għal 12-il ċiklu (li jinkludi skeda ta' titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimġhat). Kull ċiklu kien ta' 28 jum. IMBRUVICA kien mogħti f'doża ta' 420 mg kuljum. Venetoclax kien mogħti kuljum, b'bidu ta' 20 mg għal ġimġha, segwit b'ġimġha f'kull livell ta' doża ta' 50 mg, 100 mg u 200 mg, imbagħad id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 400 mg. Il-pazjenti bi progress ikkonfermat bil-kriterji IWCLL wara t-tlestija ta' kors b'dewmien fiss setgħu jiġu ttrattati mill-ġdid b'IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha.

Il-medjan tal-età kien ta' 60 sena (firxa, 33 sa 71 sena), 67% kienu rġiel, u 92% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 (69%) jew 1 (31%). Fil-linja bażi, 13% tal-pazjenti kellhom del 17p, 18% b'del 11q, 17% bil-mutazzjoni del 17p/TP53, 56% b'IGHV mhux immutat u 19% b'karjotip kumpless. F'analizi fil-linja bażi għar-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur, 21% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur.

Wara 3 ċikli ta' terapija li tintroduċi b'IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha, 1% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Piż għoli tat-tumur kien definit b'hala kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 10$  cm; jew kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 5$  cm u għadd assolut tal-limfoċiti  $\geq 25 \times 10^9/L$ .

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 28 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal PCYC-1142-CA assessjat b'IRC skont il-kriterji IWCLL qed jintwerew f'Tabella 11 u r-rati tan-negattività tal-marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) huma muriġa f'Tabella 12.

**Table 11: Efficacy Results in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)**

| Skop finali <sup>a</sup>                           | IMBRUVICA + Venetoclax      |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                                    | Mingħajr Del 17p<br>(N=136) | Kollha<br>(N=159) |
| <b>Rata ta' Rispons Globali, n (%)<sup>b</sup></b> | 130 (95.6)                  | 153 (96.2)        |
| 95% CI (%)                                         | (92.1, 99.0)                | (93.3, 99.2)      |
| <b>Rata ta' Rispons Komplut, n (%)<sup>c</sup></b> | 83 (61.0)                   | 95 (59.7)         |
| 95% CI (%)                                         | (52.8, 69.2)                | (52.1, 67.4)      |
| Dewmien medjan ta' CR, xhur (medda) <sup>d</sup>   | NE (0.03+, 24.9+)           | NE (0.03+, 24.9+) |

<sup>a</sup> Abbażi ta' assessjar IRC

<sup>b</sup> Rispons globali = CR + CRi + nPR + PR

<sup>c</sup> Jinkludi 3 pazjenti b'rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut (Cri, complete response with incomplete marrow recovery)

<sup>d</sup> Sinjal '+' jindika osservazzjoni ċensurata

CR = rispons komplut; CRi = rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut; nPR = rispons parzjali nodulari; PR = rispons parzjali; NE = ma jistax jiġi evalwat

**Tabella 12: Rati ta' Negattività tal-Marda Residwa Minima fi Studju PCYC 1142-CA (Kohort ta' Dewmien Fiss)**

| Skop finali                                                                      | IMBRUVICA + Venetoclax      |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                                                                  | Mingħajr Del 17p<br>(N=136) | Kollha<br>(N=159) |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD</b>                                              |                             |                   |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 84 (61.8)                   | 95 (59.7)         |
| 95% CI                                                                           | (53.6, 69.9)                | (52.1, 67.4)      |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 104 (76.5)                  | 122 (76.7)        |
| 95% CI                                                                           | (69.3, 83.6)                | (70.2, 83.3)      |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD Tliet Xhur Wara li t-Trattament ikun Komplut</b> |                             |                   |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 74 (54.4)                   | 83 (52.2)         |
| 95% CI                                                                           | (46.0, 62.8)                | (44.4, 60.0)      |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 78 (57.4)                   | 90 (56.6)         |
| 95% CI                                                                           | (49.0, 65.7)                | (48.9, 64.3)      |

L-MRD kien evalwat b'ċitometrija tal-fluss tad-demmm periferali jew tal-mudullun għal kull laboratorju ċentrali.

Id-definizzjoni ta' stat negattiv kien <1 ċellula CLL għal kull 10 000 lewkoċit (<1×10<sup>4</sup>).

CI = intervall ta' kunfidenza

F'pazjenti bil-mutazzjoni 17p/TP53 (n=27) fi PCYC-1142-CA, ir-rata globali ta' rispons fuq bażi ta' assessjar tal-IRC kien 96.3%; ir-rata ta' rispons komplut kienet 55.6% u d-dewmien medjan ta' rispons komplut ma ntlahaqx (medda, 4.3 sa 22.6 xhur). Ir-rata ta' negattività tal-MRD f'pazjenti bil-mutazzjoni del 17p/TP53 3 xhur wara li t-trattament ġie komplut fil-mudullun u fid-demmm periferali kienet 40.7% u 59.3%, rispettivament.

L-ebda TLS ma kien irrappurtat f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax.

*Pazjenti b'CLL li mill-inqas irċiew terapija wahda qabel*

*Sustanza wahda*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti b'CLL intweriet fi studju wiehed mhux ikkontrollat u fi studju wiehed arbitrarju kkontrollat. L-istudju *open-label*, b'hafna ċentri (PCYC-1102-CA) kien jinkludi 51 pazjent b'CLL rikaduta jew refrattarja, li rċiew 420 mg darba kuljum. IMBRUVICA ngħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-medjan tal-età kien 68 sena (firxa: 37 sa 82 sena), medjan ta' żmien mid-dijanjosji kien 80 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 4 (medda: 1 sa 12-il trattament), inkluż 92.2% li qabel hađu analoġu ta' nukleosajd, 98.0% li qabel hađu rituximab, 86.3% li qabel hađu alkylator, 39.2% li qabel hađu

bendamustine u 19.6% li qabel hađu ofatumumab. Fil-linja bażi, 39.2% tal-pazjenti kellhom Rai Stadju IV, 45.1% kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  cm), 35.3% kellhom del17p u 31.4% kellhom del11q mill-kromosoma.

ORR ġie stmat skont il-kriterji IWCLL tal-2008 minn investigaturi u IRC. Fil-medjan ta' tul ta' żmien ta' segwitu ta' 16.4 xhur, l-ORR ta' IRC għall-51 pazjent li rkadew jew li kienu refrattarji għat-trattament kien 64.7% (95% CI: 50.1%; 77.6%), kollha kemm huma PRs. L-ORR inkluż PR b'limfoċitosi kien 70.6%. Il-medjan ta' żmien għar-rispons kien 1.9 xhur. Id-DOR kienet fuq firxa minn 3.9 sa 24.2+ xhur. Il-medjan ta' DOR ma' ntlahaqx.

Sar studju ta' fażi 3, arbitrarju, b'hafna ċentri, *open-label*, ta' IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) f'pazjenti b'CLL rikaduta jew refrattarja. Il-pazjenti (n = 391) ntagħżlu kif inżerta 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew ofatumumab sa 12-il doża (300/2 000 mg). Sebgha u hamsin pazjent li kienu ntgħażlu kif inżerta biex jiehdu ofatumumab inqalbu fuq IMBRUVICA wara li kellhom progressjoni. Il-medjan tal-età kien 67 sena (firxa: 30 sa 88 sena), 68% kienu rġiel, u 90% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' hila ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-medjan ta' żmien mid-dijanjosi kien 91 xahar u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 2 (firxa: 1 sa 13-il trattament). Fil-linja bażi, 58% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed  $\geq 5$  cm. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom del17p (b'50% tal-pazjenti li kellhom del17p/mutazzjoni TP53, 24% kellhom del11q mill-kromosoma u 47% tal-pazjenti kellhom IGHV mingħajr mutazzjoni.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) kif stmata minn IRC skont il-kriterji IWCLL kienet tindika tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 78% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni għal pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Analizi ta' OS uriet tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 57% fir-riskju ta' mewt għal pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Riżultati ta' effikaċja għall-Istudju PCYC-1112-CA qed jntwerew f'Tabella 13.

**Tabella 13: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'CLL (Studju PCYC-1112-CA)**

| Punt finali                                  | IMBRUVICA<br>N = 195                                                                             | Ofatumumab<br>N = 196 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PFS medjana                                  | Ma ntlahaqx                                                                                      | 8.1 xhur              |
|                                              | HR = 0.215 [95% CI: 0.146; 0.317]                                                                |                       |
| OS <sup>a</sup>                              | HR = 0.434 [95% CI: 0.238; 0.789] <sup>b</sup><br>HR = 0.387 [95% CI: 0.216; 0.695] <sup>c</sup> |                       |
| ORR <sup>d, e</sup> (%)                      | 42.6                                                                                             | 4.1                   |
| ORR inkluż PR b'limfoċitosi <sup>d</sup> (%) | 62.6                                                                                             | 4.1                   |

HR = Proporzjon ta' periklu; CI= Interval ta' kunfidenza; ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni; PR = Rispons parzjali

<sup>a</sup> Medjan ta' OS ma ntlahaqx fiż-żewġ fergħat.  $p < 0.005$  għal OS.

<sup>b</sup> Pazjenti li ntgħażlu kif inżerta biex jiehdu ofatumumab ġew iċċensurati meta bdew IMBRUVICA jekk dan kien japplika.

<sup>c</sup> Analizi ta' sensitività li fiha l-pazjenti li nqalbu mill-fergħa ta' ofatumumab ma ġewx iċċensurati fid-data tal-ewwel doża ta' IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Skont IRC. Irrepeti l-iskans b'CT meħtieġa biex tikkonferma r-rispons.

<sup>e</sup> Il-PRs kollha miksuba;  $p < 0.0001$  għal ORR.

Medjan ta' żmien ta' segwitu fl-istudju=9 xhur

L-effikaċja kienet tixxiebah fis-sottogruppi kollha eżaminati, inkluż f'pazjenti b'del17p fil-kromożoma jew mingħajru, fattur ta' stratifikazzjoni speċifikat minn qabel (Tabella 14).

**Tabella 14: Analizi ta' PFS ta' sottogrupp (Studju PCYC-1112-CA)**

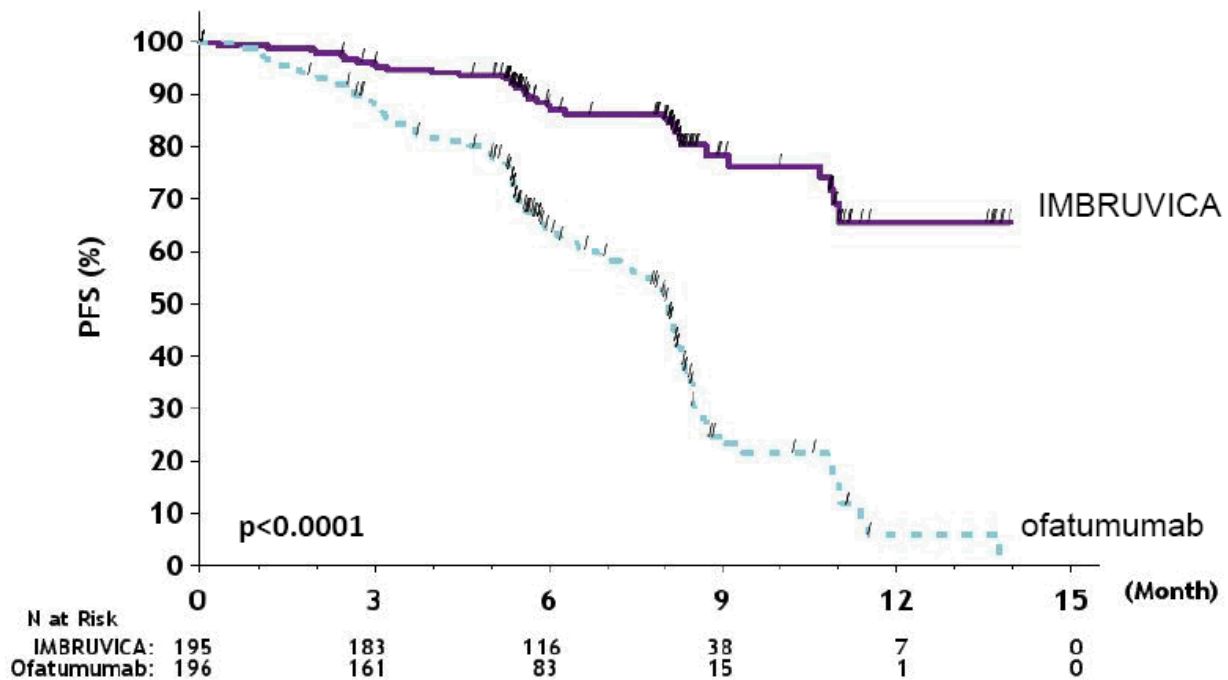
|                    | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI         |
|--------------------|-----|------------------------|----------------|
| L-individwi kollha | 391 | 0.210                  | (0.143; 0.308) |
| del17p             |     |                        |                |

|                                          |     |       |                |
|------------------------------------------|-----|-------|----------------|
| Iva                                      | 127 | 0.247 | (0.136; 0.450) |
| Le                                       | 264 | 0.194 | (0.117; 0.323) |
| Mard refrattarju għal analogu ta' purine |     |       |                |
| Iva                                      | 175 | 0.178 | (0.100; 0.320) |
| Le                                       | 216 | 0.242 | (0.145; 0.404) |
| Età                                      |     |       |                |
| < 65                                     | 152 | 0.166 | (0.088; 0.315) |
| ≥ 65                                     | 239 | 0.243 | (0.149; 0.395) |
| Numru ta' linji qabel                    |     |       |                |
| < 3                                      | 198 | 0.189 | (0.100; 0.358) |
| ≥ 3                                      | 193 | 0.212 | (0.130; 0.344) |
| Mard ta' massa kbira                     |     |       |                |
| < 5 cm                                   | 163 | 0.237 | (0.127; 0.442) |
| ≥ 5 cm                                   | 225 | 0.191 | (0.117; 0.311) |

Proporzjon ta' periklu abbaži ta' analiżi mhux stratifikata

Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 10.

**Figura 10: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1112- CA**

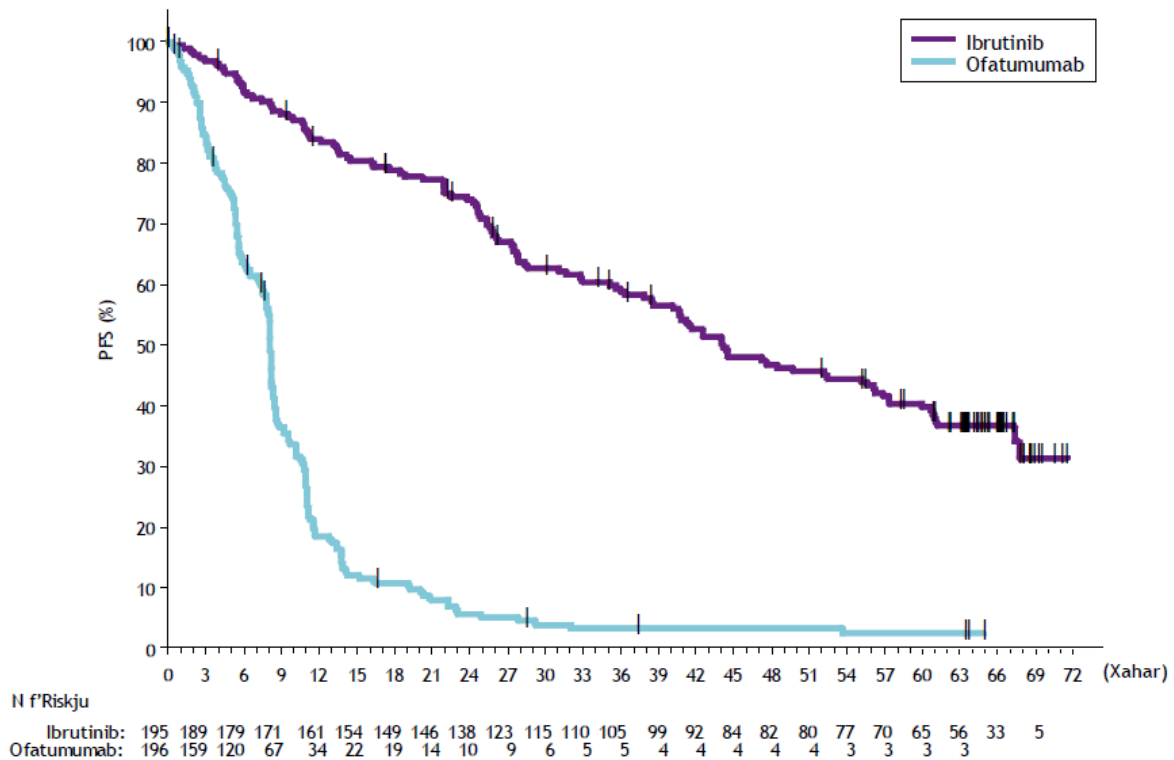


#### Analizi finali fil-65 xahar ta' segwitu

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 65 xahar waqt l-Istudju PCYC-1112-CA, gie osservat tnaqqis ta' 85% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni permezz ta' stima tal-investigatur għall-pazjenti fil-grupp ta' IMBRUVICA. Il-medjan ta' PFS stmat mill-investigatur skont il-kriterji IWCLL kien ta' 44.1 xhur [95% CI (38.47, 56.18)] fil-grupp ta' IMBRUVICA u 8.1 xhur [95% CI (7.79, 8.25)] fil-grupp ta' ofatumumab, rispettivament; HR=0.15 [95% CI (0.11, 0.20)]. Il-kurva Kaplan-Meier aġġornata ta' PFS qed tintwera f'Figura 11. L-ORR stmat mill-investigatur fil-grupp ta' IMBRUVICA kien 87.7% versus 22.4% fil-fergħa ta' ofatumumab. Fiż-żmien tal-analiżi finali, 133 (67.9%) mill-196 individwu li oriġinarjament kienu ntagħzlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' trattament b'ofatumumab kienu nqalbu fuq trattament b'ibrutinib. Il-medjan ta' PFS2 stmat mill-investigatur (żmien mill-għażla arbitrarja sal-avveniment ta' PFS wara l-ewwel terapija antineoplastika sussegwenti) skont il-kriterji ta' IWCLL kien ta' 65.4 xhur [95% CI (51.61, ma setgħux jiġu stmati)] fil-grupp ta' IMBRUVICA u 38.5 xhur [95% CI (19.98, 47.24)] fil-grupp ta' ofatumumab, rispettivament; HR=0.54 [95% CI (0.41, 0.71)]. Il-medjan ta' OS kien 67.7 xhur [95% CI (61.0, ma setgħux jiġu stmati)] fil-grupp ta' IMBRUVICA.

L-effett tat-trattament ta' ibrutinib fl-Istudju PCYC-1112-CA kien konsistenti għall-pazjenti kollha li kellhom riskju għoli b'del17p/mutazzjoni f'TP53, del11q, u/jew IGHVmingħajr mutazzjoni.

**Figura 11: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-istudju PCYC-1112-CA fl-Analiżi Finali b'65 xahar ta' Segwitu**



#### Terapija kkombinata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti li kienu ttrattati għal CLL qabel għew ivvalutati aktar fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri ta' fażi 3 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' BR versus placebo + BR (Studju CLL3001). Il-pazjenti (n = 578) ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jiew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum jew placebo flimkien ma' BR sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti kollha rċievu BR għal massimu ta' sitt ċikli ta' 28 jum. Bendamustine ingħata bid-doża ta' 70 mg/m<sup>2</sup> b'infużjoni mill-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Ċiklu 1, fil-Jiem 2 u 3, u f'Ċikli 2-6, fil-Jiem 1 u 2, sa 6 ċikli. Rituximab ingħata bid-doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ċiklu f'Jum 1, u 500 mg/m<sup>2</sup> fiċ-Ċikli 2 sa 6, f'Jum 1. Disgħin pazjent li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-placebo + BR qalbu u bdew jirċievu IMBRUVICA wara konferma ta' progressjoni minn IRC. Il-medjan tal-età kien ta' 64 sena (firxa, minn 31 sa 86 sena), 66% kienu rġiel, u 91% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' esekuzzjoni ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-hin medjan mid-dijanjosi kien 6 snin u n-numru medjan ta' trattamenti qabel kien ta' 2 (firxa, minn trattament 1 sa 11-il trattament). Fil-linja bażi, 56% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed ≥ 5 cm, 26% kellhom del11q mill-kromosoma.

Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS, Progression free survival) giet ivvalutata mill-IRC skont il-kriterji IWCLL. Ir-riżultati ta' effikaċja għall-Istudju CLL3001 qed jintwerew f'Tabella 15.

**Tabella 15: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'CLL (Studju CLL3001)**

| Skop finali           | IMBRUVICA + BR<br>N = 289         | Placebo + BR<br>N = 289 |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>      |                                   |                         |
| Medjan (95% CI), xhur | Ma ntlaħaqx                       | 13.3 (11.3, 13.9)       |
|                       | HR = 0.203 [95% CI: 0.150, 0.276] |                         |

|                    |                                   |      |
|--------------------|-----------------------------------|------|
| ORR <sup>b</sup> % | 82.7                              | 67.8 |
| OS <sup>c</sup>    | HR = 0.628 [95% CI: 0.385, 1.024] |      |

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni

<sup>a</sup> Ivvalutat permezz ta' IRC

<sup>b</sup> ORR (rispons shih, rispons shih b'irkupru inkomplut tal-mudullun, rispons nodulari parzjali, rispons parzjali) ivvalutat permezz ta' IRC

<sup>c</sup> Il-medjan ta' OS ma ntlahaqx fiz-żewġ ferġat

## WM

### Sustanza waħda

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'WM (limfoma limfoplasmaċitika li terhi IgM) ġew ivvalutati fi prova open-label, b'hafna ċentri, b'ferġa waħda ta' 63 pazjent li kienu ġew ittrattati qabel. Il-medjan tal-età kien 63 sena (firxa: 44 sa 86 sena), 76% kienu rġiel, u 95% kienu Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-medjan tal-hin minn meta saret id-dijanjosji kien ta' 74 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 2 (firxa minn: trattament wieħed sa 11-il trattament). Fil-linja bażi, il-medjan tal-valur ta' IgM fis-serum kien 3.5 g/dL, u 60% tal-pazjenti kienu anemiċi (emoglobina  $\leq$  11 g/dL jew 6.8 mmol/L).

IMBRUVICA nġhata mill-ħalq bid-doża ta' 420 mg darba kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-iskop finali primarju f'dan l-istudju kien ORR skont il-valutazzjoni tal-investigatur. L-ORR u d-DOR ġew ivvalutati bl-użu ta' kriterji adottati mit-Tielet Workshop Internazzjonali ta' WM. Risponsi għal IMBRUVICA qed jinwerew f'Tabella 16.

**Tabella 16: ORR u DOR f'pazjenti b'WM**

|                                 | <b>Total (N = 63)</b> |
|---------------------------------|-----------------------|
| ORR (%)                         | 87.3                  |
| 95% CI (%)                      | (76.5, 94.4)          |
| VGPR (%)                        | 14.3                  |
| PR (%)                          | 55.6                  |
| MR (%)                          | 17.5                  |
| Medjan ta' xhur ta' DOR (firxa) | NR (0.03+, 18.8+)     |

CI = confidence interval; DOR = tul tar-rispons; NR = ma ntlahaqx (not reached); MR = rispons żgħir (minor response);

PR = rispons parzjali (partial response); VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna (very good partial response);

ORR = MR+PR+VGPR

Żmien medjan ta' segwitu fl-istudju=14.8 xahar

Il-medjan tal-hin għar-rispons kien xahar (firxa: 0.7-13.4 xhur).

Ir-risultati ta' effikaċja ġew ivvalutati wkoll minn IRC fejn intwera ORR ta' 83%, b'rata ta' VGPR ta' 11% u rata ta' PR ta' 51%.

### Terapija kombinata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'WM ġew ivvalutati aktar f'pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel jew b'WM li kient ġiet ittrattata qabel fi studju arbitrarju, b'hafna ċentri, ta' fażi 3 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' rituximab versus placebo flimkien ma' rituximab (PCYC-1127-CA). Il-pazjenti (n=150) intagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum jew placebo flimkien ma' rituximab sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Rituximab inġhata darba fil-ġimgħa bid-doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> għal 4 ġimgħat konsekuttivi (ġimgħat 1-4) segwit minn tieni kors ta' rituximab fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat konsekuttivi (ġimgħat 17-20).

Il-medjan tal-età kien 69 sena (firxa, 36 sa 89 sena), 66% kienu rġiel, u 79% kienu Kawkasi. Tlieta u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, u 7% tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 fil-linja bażi. Hamsa u erbghin fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu trattament qabel, u 55% tal-pazjenti kienu ġew ittrattati qabel. Iż-żmien medjan mid-dijanjosji kien 52.6 xhur (pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel=6.5 xhur u pazjenti li kienu ttrattati qabel=94.3 xhur). Fost il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel, in-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (firxa, trattament 1 sa 6 trattamenti). Fil-linja bażi, il-medjan tal-valur ta' IgM fis-

serum fil-linja bażi kien 3.2 g/dL (firxa, 0.6 sa 8.3 g/dL), 63% tal-pazjenti kienu anemiċi (emoglobina  $\leq 11$  g/dL jew 6.8 mmol/L) u kien hemm preżenti mutazzjonijiet MYD88 L265P f'77% tal-pazjenti, assenti fi 13% tal-pazjenti, u 9% tal-pazjenti ma setgħux jiġu evalwati għall-istat ta' mutazzjoni.

Fl-analiżi primarja, b'segwitu medjan ta' 26.5 xhur, il-proporzjon ta' periklu ta' PFS stmat permezz ta' IRC kien 0.20 [95% CI (0.11, 0.38)]. Il-proporzjonijiet ta' periklu ta' PFS għal pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, pazjenti li kienu ttrattati qabel u pazjenti b'mutazzjonijiet MYD88 L265P jew mingħajrhom kienu konsistenti mal-proporzjon ta' periklu ta' PFS għall-popolazzjoni ITT.

Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 marbuta mal-infużjoni ġew osservati f'1% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+rituximab u f'16% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+rituximab.

Tumuri li jmorru għall-aġar f'daqqa f'għamla ta' zieda fl-IgM sehhew fi 8.0% tal-individwi fil-grupp ta' IMBRUVICA+rituximab u 46.7% tal-individwi fil-grupp ta' placebo+rituximab.

#### *Analizi finali fis-segwitu tat-63 xahar*

B'segwitu totali ta' 63 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja stmati permezz ta' IRC fiż-żmien tal-analiżi finali għal PCYC-1127-CA qed jintwerew f'Tabella 17 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera fil-Figura 12. Il-proporzjonijiet ta' periklu ta' PFS għal pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel (0.31 [95% CI (0.14, 0.69)]) u pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel (0.22 [95% CI (0.11, 0.43)]) kienu konsistenti mal-proporzjon ta' periklu ta' PFS għall-popolazzjoni ITT.

**Tabella 17: Riżultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1127-CA (Analizi Finali\*)**

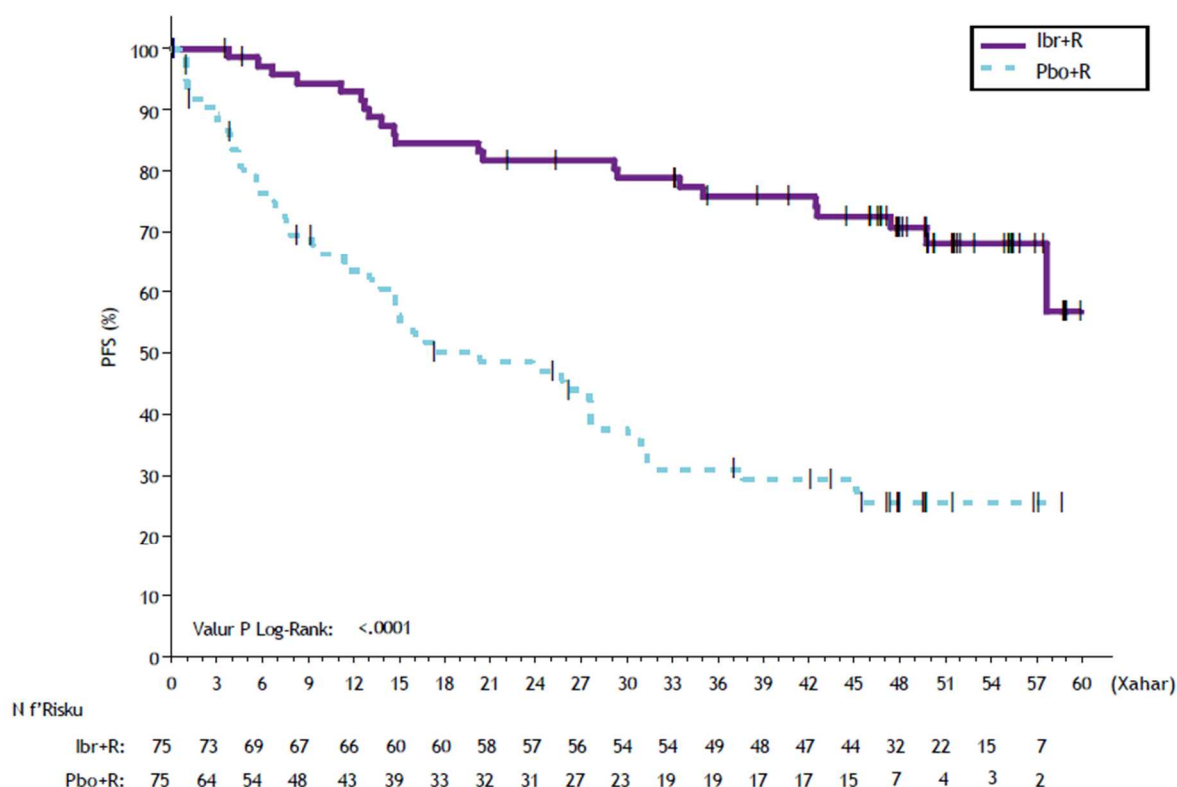
| Skop finali                                                 | IMBRUVICA + R<br>N=75     | Plaċebo + R<br>N=75      |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni <sup>a,b</sup>           |                           |                          |
| Numru ta' avvenimenti (%)                                   | 22 (29)                   | 50 (67)                  |
| Medjan (95% CI), xhur                                       | Ma ntlaħaqx               | 20.3 (13.0, 27.6)        |
| HR (95% CI)                                                 | 0.25 (0.15, 0.42)         |                          |
| Valur P                                                     | <0.0001                   |                          |
| Żmien għat-trattament li jmiss                              |                           |                          |
| Medjan (95% CI), xhur                                       | Ma ntlaħaqx               | 18.1 (11.1, 33.1)        |
| HR (95% CI)                                                 | 0.1 (0.05, 0.21)          |                          |
| L-Aħjar Rispons Totali (%)                                  |                           |                          |
| CR                                                          | 1.3                       | 1.3                      |
| VGPR                                                        | 29.3                      | 4.0                      |
| PR                                                          | 45.3                      | 25.3                     |
| MR                                                          | 16.0                      | 13.3                     |
| Rata ta' Rispons Totali <sup>c</sup> (CR, VGPR, PR, MR) (%) | 69 (92.0)                 | 33 (44.0)                |
| Medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons totali, xhur (firxa)   | Ma ntlaħaqx (2.7, 58.9+)  | 27.6 (1.9, 55.9+)        |
| Rata ta' rispons (CR, VGPR, PR) <sup>c,d</sup> (%)          | 57 (76.0)                 | 23 (30.7)                |
| Medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons, xhur (firxa)          | Ma ntlaħaqx (1.9+, 58.9+) | Ma ntlaħaqx (4.6, 49.7+) |
| Rata ta' Titjib Miżmum fl-Emoglobina <sup>c,e</sup> (%)     | 77.3                      | 42.7                     |

CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; CR, complete response = rispons sħih; HR, hazard ratio = proporzjon ta' periklu; MR, minor response = rispons żgħir; PR, partial response = rispons parzjali; R = Rituximab; VGPR, very good partial response = rispons parzjali tajjeb hafna

\* Żmien medjan ta' segwitu fl-istudju = 49.7 xhur.

- Ivvalutat permezz ta' IRC.
- Stimi ta' PFS għal 4 snin kienu 70.6% [95% CI (58.1, 80.0)] fil-grupp ta' IMBRUVICA + R versus 25.3% [95% CI (15.3, 36.6)] fil-grupp ta' placebo + R.
- Valur p assoċjat mar-rata ta' rispons kien <0.0001.
- Ir-rata ta' ripons kienet 76% vs 41% f'pazjenti li qatt ma kienu hađu trattament qabel u 76% vs 22% f'pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel għall-grupp ta' IMBRUVICA + R vs il-grupp ta' placebo + R, rispettivament.
- Ddefinita bħala żieda ta'  $\geq 2$  g/dL fuq il-linja bażi irrispettivament mill-valur fil-linja bażi, jew żieda sa  $>11$  g/dL b'titjib  $\geq 0.5$  g/dL jekk il-linja bażi kienet  $\leq 11$  g/dL.

**Figura 12: Kurva Kaplan-Meier Curve ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1127-CA (Analizi Finali)**



L-Istudju PCYC-1127-CA kellu grupp separat ta' monoterapija ta' 31 pazjent b'WM li kienet ġiet ittrattata qabel li ma kinitx ħadmet fuqhom terapija li kien fiha rituximab u rċivew IMBRUVICA waħdu. Il-medjan tal-età kien 67 sena (firxa, 47 sa 90 sena). Wiehed u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjonijiet ta' ECOG ta' 0 jew 1, u 19% kellhom stat ta' eżekuzzjonijiet ta' ECOG ta' 2 fil-linja bażi. In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 4 (firxa, trattament 1 sa 7 trattamenti). B'segwitu totali ta' 61 xahar, ir-rata ta' rispons osservata fl-Istudju PCYC-1127-CA fil-grupp ta' monoterapija skont l-istima ta' IRC kienet 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons kien 33 xahar (firxa, 2.4 sa 60.2+ xhur). Ir-rata ta' rispons totali skont l-IRC osservata fil-grupp ta' monoterapija kienet 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons totali kien 39 xahar (firxa, 2.07 sa 60.2+ xahar).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' IMBRUVICA f'pazjenti pedjatriki u adulti żgħar b'limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament kienu evalwati fi studju (LYM3003) ta' fażi 3 open-label, multicentriku b'żewġ partijiet ta' IMBRUVICA flimkien ma' jew kors ta' rituximab, ifosfamida, carboplatin, etoposide, u dexamethasone (RICE) jew kors ta' rituximab, vincristine, ifosfamida, carboplatin, idarubicin, u dexamethasone (RVICI), bħala terapija fl-isfond.

Parti 1 tal-istudju (21 pazjent b'età minn 3 snin sa 17-il sena) evalwa d-doża li għandha tintuża f'parti 2 (51 pazjent b'età minn 3 snin sa 19-il sena) (ara sezzjoni 5.2).

F'parti 2, il-pazjenti kienu randomizzati 2:1 biex jirċievu IMBRUVICA bħala 440 mg/m<sup>2</sup> kuljum (età taħt it-12-il sena) jew 329 mg/m<sup>2</sup> (età 12-il sena u akbar) ma' terapija fl-isfond, jew terapija fl-isfond waħdu sakemm it-3 ċikli ta' terapija jkunu kompluti, transplantazzjoni, progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-punti finali primarju ta' superjorità ta' sopravivenza mingħajr avveniment (EFS, event-free survival) ma kienx milħuq u dan jissegġerixxi li m'hemmx benefiċċju addizzjonali miż-żieda ta' ibrutinib ma' RICE jew RVICI (ara sezzjoni 4.2).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Ibrutinib jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq b'medjan ta' T<sub>max</sub> ta' siegħa sa sagħtejn. Il-bijodisponibbiltà assoluta f'kundizzjoni ta' sawm (n = 8) kienet 2.9% (90% CI = 2.1 – 3.9) u rduppjat meta tlaqqgħet ma' iġla. Il-farmakokinetika ta' ibrutinib mhijiex differenti b'mod sinifikanti f'pazjenti b'tumuri malinni differenti taċ-ċellula B. L-esponiment għal ibrutinib jiżdied b'doži sa 840 mg. L-AUC fl-istat fiss osservata f'pazjenti b'doża ta' 560 mg hija (medja ± devjazzjoni standard) 953 ± 705 ng siegħa/mL. L-għoti ta' ibrutinib f'kundizzjoni ta' sawm wasslet għal madwar 60% ta' esponiment (AUC<sub>last</sub>) meta mqabbla ma' 30 minuta qabel, jew 30 minuta wara (kundizzjoni ta' stat mitmugħ) jew sagħtejn wara kollazzjon b'livell għoli ta' xaham.

Ibrutinib għandu solubilità li tiddependi fuq il-pH, b'solubilità inqas f'pH oghla. F'individwi f'saħħithom sajma li ngħataw doża waħda ta' 560 mg ibrutinib wara li ħadu omeprazole bid-doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem, imqabbel ma' ibrutinib waħdu, il-proporzjonijiet geometriċi medji (90% CI) kienu 83% (68-102%), 92% (78-110%), u 38% (26-53%) għall-AUC<sub>0-24</sub>, għall-AUC<sub>last</sub>, u għas- C<sub>max</sub>, rispettivament.

### Distribuzzjoni

Irbrit riversibbli ta' ibrutinib mal-proteina tal-plażma tal-bniedem *in vitro* kien 97.3% mingħajr l-ebda dipendenza fuq il-konċentrazzjoni fuq il-medda ta' 50 sa 1 000 ng/mL. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (V<sub>d, ss</sub>/F) kien madwar 10 000 L.

### Metaboliżmu

Ibrutinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 biex jipproduċi metabolit dihydrodiol b'attività impeditorja għal BTK madwar 15-il darba inqas minn dik ta' ibrutinib. L-involvement ta' CYP2D6 fil-metaboliżmu ta' ibrutinib jidher li huwa minimu.

Għalhekk, ma huma meħtieġa l-ebda prekawzzjonijiet f'pazjenti b'ġenotipi differenti ta' CYP2D6.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija li tidher (CL/F) hija ta' madwar 1 000 L/siegħa. Il-half-life ta' ibrutinib hija minn 4 sa 13-il siegħa.

Wara għoti ta' doża waħda mill-ħalq ta' [<sup>14</sup>C]-ibrutinib radjutikkettat f'individwi f'saħħithom, madwar 90% tar-radjuattività tneħħiet fi żmien 168 siegħa, bil-maġġoranza (80%) mneħħija mal-ippurgar u < 10% rrapreżentata fl-awrina. Ibrutinib mhux mibdul kien jgħodd madwar 1% tat-tneħħija tal-prodott radjutikkettat fl-ippurgar u xejn fl-awrina.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-età ma tinfluwenzax it-tneħħija ta' ibrutinib miċ-ċirkulazzjoni b'mod sinifikanti.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Data farmakokinetika turi li l-esponimenti ta' ibrutinib fi tfal b'limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament, b'età ta' 12-il sena u akbar u li jirċievu doża ta' kuljum ta' 329 mg/m<sup>2</sup> u daww b'età minn 3 snin sa inqas minn 12-il sena li jirċievu doża kuljum ta'

440 mg/m<sup>2</sup>, kienu ġeneralment fil-medda tal-esponimenti osservati f'pazjenti adulti mogħtija doża ta' kuljum ta' 560 mg.

#### *Sess*

Data farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li s-sess ma jinfluwenzax it-tneħħija ta' ibrutinib miċ-ċirkulazzjoni b'mod sinifikanti.

#### *Razza*

M'hemmx data suffiċjenti biex tivvaluta l-effett tar-razza li jista' jkun hemm fuq il-farmakokinetika ta' ibrutinib.

#### *Piż tal-ġisem*

Data farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-piż tal-ġisem (firxa: 41-146 kg; medja [SD]: 83 [19 kg]) kellu effett żgħir hafna fuq it-tneħħija ta' ibrutinib.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Ibrutinib għandu tneħħija minima mill-kliwi; it-tneħħija tal-metaboliti mal-awrina hija ta' < 10% tad-doża. Sal-lum ma saru l-ebda studji speċifiċi f'individwi b'funzjoni tal-kliwi indebolita. Ma hemm l-ebda data f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ibrutinib jiġi metabolizzat fil-fwied. Prova ta' indeboliment tal-fwied saret fuq individwi li ma kellhomx kanċer li ngħataw doża waħda ta' 140 mg ta' prodott mediċinali taħt kundizzjonijiet ta' sawm. L-effett ta' funzjoni indebolita tal-fwied kienet tvarja sostanzjalment bejn individwi, imma żieda medja ta' 2.7, 8.2 u 9.8 darbiet fl-esponiment ta' ibrutinib (AUC<sub>l-ahhar</sub>) ġiet osservata f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (n = 6, Child-Pugh klassi A), moderat (n = 10, Child-Pugh klassi B) u qawwi (n = 8, Child-Pugh, klassi C), rispettivament. Il-porzjon hieles ta' ibrutinib żdied ukoll mal-grad ta' indeboliment, bi 3.0, 3.8 u 4.8% f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u qawwi, rispettivament, meta mqabbel ma' 3.3% fil-plażma minn kontrolli mqabbla f'saħħithom f'dan l-istudju. Iż-żieda korrispondenti fl-esponiment għal ibrutinib mhux marbut (AUC<sub>mhux marbut, l-ahhar</sub>) hija stmata li tkun 4.1, 9.8, u 13-il darba aktar f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u qawwi, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

#### *Għoti flimkien ma' sustrati/inibituri tat-trasport*

Studji *in vitro* indikaw li ibrutinib mhuwiex sustrat għal P-gp, lanqas għal trasportaturi importanti oħra, hliet OCT2. Il-metabolit dihydrodiol u metaboliti oħra huma sustrati ta' P-gp. Ibrutinib huwa inibitur ta' P-gp u BCRP *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

L-effetti avversi li ġejjin dehru fi studji li damu għaddejjin 13-il ġimgħa fil-firien u l-klieb. Ibrutinib instab li jinduċi effetti gastrointestinali (ippurgar artab/dijarea/u/jew infjammazzjoni) u tnaqqis fil-limfojd fil-firien u l-klieb b'livell ta' L-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta' 30 mg/kg/kuljum fiż-żewġ speċi. Abbażi tal-medja tal-esponiment (AUC) bid-doża klinika ta' 560 mg/kuljum, il-proporzjonijiet tal-AUC kienu 2.6 u 21 fin-NOAEL fil-firien irġiel u nisa, u 0.4 u 1.8 fin-NOAEL fil-klieb irġiel u nisa, rispettivament. Il-margini tal-Livell l-Aktar Baxx fejn jiġi Osservat Effett (LOEL - *Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/kuljum) fil-kelb huma 3.6 drabi (irġiel) u 2.3 drabi (nisa) aktar. Fil-firien, kienet osservata atrofiya moderata taċ-ċellula *acinar* tal-frixa (meqjusa bħala avversa) b'doži ta' ≥ 100 mg/kg fil-firien irġiel (margini ta' esponiment tal-AUC 2.6 drabi aktar) u ma kinitx osservata fin-nisa b'doži sa 300 mg/kg/kuljum (margini ta' esponiment tal-AUC ta' 21.3 drabi aktar). Għadam trabekulari u tal-kortiċi bi tnaqqis hafif deher fil-firien nisa mogħtija ≥ 100 mg/kg/kuljum (margini ta' esponiment tal-AUC ta' 20.3 darba). Is-sejbiet gastrointestinali, tal-limfojd, u tal-ghadam kollha rkupraw wara perjodi ta' rkupru ta' 6-13-il ġimgħa. Sejbiet tal-frixa rkupraw b'mod parzjali matul perjodi ta' revoka kumparabbli.

Ma sarux studji ta' tossiċità fiż-żgħażaġħ.

#### *Riskju ta' kanċer/effett tossiku fuq il-ġeni*

Ibrutinib ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fil-ġurdien transġeniku (Tg.rasH2) b'doża orali sa 2 000 mg/kg/kuljum b'margini ta' esponiment ta' madwar 23 (irġiel) sa 37 (nisa) drabi l-AUC ta' ibrutinib fil-bniedem bid-doża ta' 560 mg kuljum.

Ibrutinib ma kellu l-ebda proprjetajiet ta' tossiċità fuq il-ġeni meta kien ittestjat fil-batterji, fiċ-ċelluli mammiferi jew fil-ġrieden.

#### *Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva*

Fil-firien tqal, ibrutinib b'doża ta' 80 mg/kg/kuljum kien assoċjat ma' żieda fit-telf tat-tqala wara l-impjantazzjoni u żieda fil-formazzjonijiet difettużi tal-vixxri (qalb u kanali tad-demmm prinċipali) u varjazzjonijiet skeletriċi b'margini ta' esponiment 14-il darba aktar mill-AUC f'pazjenti b'doża kuljum ta' 560 mg. B'doża ta'  $\geq 40$  mg/kg/kuljum, ibrutinib kien assoċjat ma' tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu (proporzjon tal-AUC ta'  $\geq 5.6$  meta mqabbel ma' doża kuljum ta' 560 mg f'pazjenti). Konsegwenza ta' dan in-NOAEL tal-fetu kien 10 mg/kg/kuljum (madwar 1.3 drabi aktar mill-AUC ta' ibrutinib b'doża ta' 560 mg kuljum) (ara sezzjoni 4.6).

Fi fniek tqal, ibrutinib b'doża ta' 15-il mg/kg/jum jew aktar ġie assoċjat ma' formazzjonijiet difettużi fl-iskelettu (sternebrae magħqudin flimkien) u ibrutinib b'doża ta' 45 mg/kg/jum ġie assoċjat ma' żieda ta' telf tat-tqala wara l-impjantazzjoni. Ibrutinib ikkawża formazzjonijiet difettużi fil-fniek b'doża ta' 15-il mg/kg/jum (madwar darbtejn aktar mill-esponiment (AUC) f'pazjenti b'MCL mogħtija ibrutinib 560 mg kuljum u 2.8 drabi aktar mill-esponiment f'pazjenti b'CLL jew WM li jkunu qed jirċievu doża ta' 420 mg kuljum ta' ibrutinib). Konsegwenza ta' dan in-NOAEL tal-fetu kien 5 mg/kg/jum (madwar 0.7 drabi aktar mill-AUC ta' ibrutinib b'doża ta' 560 mg kuljum) (ara sezzjoni 4.6).

#### *Fertilità*

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-kapaċitajiet riproduttivi f'firien irġiel jew nisa sal-ogħla doża ttestjata, 100 mg/kg/jum (HED16 mg/kg/jum).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose

Sodium laurilsulfate (E487)

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

#### Linka tal-istampar

Shellac

Iron oxide iswed (E172)

Propylene glycol (E1520)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal.

Kull kartuna fiha fliexkun wieħed ta' 90 jew ta' 120 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ottubru 2014  
Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ġunju 2019

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita  
IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita  
IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita  
IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg ta' ibrutinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 140 mg fiha 28 mg ta' lactose monohydrate.

IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 280 mg ta' ibrutinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 280 mg fiha 56 mg ta' lactose monohydrate.

IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 420 mg ta' ibrutinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 420 mg fiha 84 mg ta' lactose monohydrate.

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 560 mg ta' ibrutinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 560 mg fiha 112 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi ħodor fl-isfar sa ħodor (9 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "140" fuq in-naħa l-oħra.

IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli oblung vjola (twal 15-il mm u wisgħin 7 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "280" fuq in-naħa l-oħra.

IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli oblung ħodor fl-isfar sa ħodor (twal 17.5 mm u wisgħin 7.4 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "420" fuq in-naħa l-oħra.

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli oblung sofor sa oranjjo (twal 19-il mm u wisgħin 8.1 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "560" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - *mantle cell lymphoma*) rikaduta jew refrattarja.

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' rituximab jew obinutuzumab jew venetoclax huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) li qatt ma kienet ġiet ittrattata qabel (ara sezzjoni 5.1).

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' bendamustine u rituximab (BR) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'CLL li rċievew mill-inqas terapija waħda oħra qabel.

IMBRUVICA bħala sustanza waħedha huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'makroglobulinemija ta' Waldenström (WM - *Waldenström's macroglobulinaemia*) li rċievew mill-inqas terapija waħda oħra qabel, jew bħala trattament tal-ewwel preferenza għall-pazjenti li mhumiex adattati għal kimo-immunoterapija. IMBRUVICA flimkien ma' rituximab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'WM.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jinbeda u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

#### Pożoloġija

##### MCL

Id-doża rrakkomandata għat-trattament ta' MCL hija 560 mg darba kuljum.

##### CLL u WM

Id-doża rrakkomandata għat-trattament ta' CLL u WM, jew bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra, hija 420 mg darba kuljum (għal dettatalji dwar l-iskedi b'sustanzi kombinati, ara sezzjoni 5.1).

It-trattament b'IMBRUVICA għandu jitkompla sakemm il-marda tinfirex jew sakemm ma jibqax ikun ittollerat mill-pazjent. F'kombinazzjoni ma' venetoclax għat-trattament ta' CLL, IMBRUVICA għandu jkun mogħti bħala sustanza waħedha għal 3 ċikli (ċiklu 1 huwa ta' 28 jum), segwit minn 12-il ċiklu ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) għal informazzjoni shiħa dwar id-dożaġġ ta' venetoclax.

Meta tagħti IMBRUVICA flimkien ma' terapija kontra CD20, huwa rrakkomandat li tagħti IMBRUVICA qabel it-terapija kontra CD20 meta jingħataw fl-istess jum.

#### Aġġustamenti fid-doża

Impedituri moderati u qawwijin ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment għal ibrutinib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Id-doża ta' ibrutinib għandha titnaqqas għal 280 mg darba kuljum meta jintuża flimkien ma' impedituri moderati ta' CYP3A4.

Id-doża ta' ibrutinib għandha titnaqqas għal 140 mg darba kuljum jew ma tingħatax sa 7 ijiem meta jintuża flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4.

Terapija b'IMBRUVICA m'għandhiex tingħata meta jkun hemm insuffiċjenza tal-qalb ta' grad 2 ġdida jew li tmur għall-aġġar, aritmija kardijaka ta' grad 3, tossiċità mhux ematoloġika ġdida jew ta' grad  $\geq 3$  li tmur għall-aġġar, newtopenija ta' grad 3 jew aktar b'infezzjoni jew bid-deni, jew

tossiċitajiet ematoloġiċi ta' grad 4. Ladarba s-sintomi ta' tossiċità imorru lura għal grad 1 jew għall-linja bażi (irkupru), erġa' ibda t-terapija b'IMBRUVICA bid-doża rakkomandata skont it-tabelli ta' hawn taht.

Tibdiliet rakkomandati fid-doża għal avvenimenti mhux kardijaċi huma deskritti taht:

| Avvenimenti <sup>†</sup>                           | Okkorrenza tat-tossiċità | Tibdil fid-doża għal MCL wara l-irkupru | Tibdil fid-doża għal CLL/WM wara l-irkupru |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3 jew 4    | L-ewwel*                 | erġa' ibda b'560 mg kuljum              | erġa' ibda b'420 mg kuljum                 |
| Newtopenija b'infezzjoni jew deni ta' Grad 3 jew 4 | It-tieni                 | erġa' ibda b'420 mg kuljum              | erġa' ibda b'280 mg kuljum                 |
|                                                    | It-tielet                | erġa' ibda b'280 mg kuljum              | erġa' ibda b'140 mg kuljum                 |
| Tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 4               | Ir-raba'                 | waqqaf IMBRUVICA                        | waqqaf IMBRUVICA                           |

<sup>†</sup> Il-gradazzjoni hija bbażata jew fuq il-kriterji tal-Istitut tal-Kanċer Nazzjonali-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events), jew il-kriterji tal-Workshop Internazzjonali dwar Lewkimiġja Limfoċitika Kronika (IWCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'CLL/SLL.

\* Meta terġa' tibda t-trattament, erġa' ibda bl-istess doża jew doża iżgħar fuq bażi ta' evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità, naqqas id-doża ta' kuljum b'140 mg.

Modifiki fid-doża rakkomandati għal avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb jew ta' aritmija kardijaka huma deskritti hawn taht:

| Avvenimenti                             | Okkorrenza tat-tossiċità | Tibdil fid-doża għal MCL wara l-irkupru | Tibdil fid-doża għal CLL/WM wara l-irkupru |
|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Insuffiċjenza tal-qalb ta' Grad 2       | L-ewwel                  | erġa' ibda b'420 mg kuljum              | erġa' ibda b'280 mg kuljum                 |
|                                         | It-tieni                 | erġa' ibda b'280 mg kuljum              | erġa' ibda b'140 mg kuljum                 |
|                                         | It-tielet                | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Arritmija kardijaka ta' Grad 3          | L-ewwel                  | erġa' ibda b'420 mg kuljum <sup>†</sup> | erġa' ibda b'280 mg kuljum <sup>†</sup>    |
|                                         | It-tieni                 | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Insuffiċjenza tal-qalb ta' Grad 3 jew 4 | L-ewwel                  | waqqaf IMBRUVICA                        |                                            |
| Arritmija kardijaka ta' Grad 4          |                          |                                         |                                            |

<sup>†</sup> Evalwa l-benefiċċju u r-riskju qabel terġa' tibda t-trattament.

#### *Doża maqbuża*

Jekk doża ma tittihidx fil-hin skedat, tista' tittiehed kemm jista' jkun malajr fl-istess jum u l-iskeda normali titkompla l-għada. Il-pazjenti m'għandux jiehu pilloli żejda biex ipatti għand doża maqbuża.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Popolazzjoni anzjana*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża għall-pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Ma sar l-ebda studju kliniku speċifiku f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi kienu ttrattati fl-istudji kliniċi ta' IMBRUVICA. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (aktar minn 30 mL/min ta' tneħħija tal-kreatinina). Għandha tissokta l-idratazzjoni u l-livelli tal-kreatinina fis-

serum għandhom jiġu mmonitorjati kull tant żmien. Agħti IMBRUVICA lill-pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi (< 30 mL/min ta' tneħħija tal-kreatinina) biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u mmonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Ma hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ibrutinib jiġi mmetabolizzat fil-fwied. Fi studju dwar l-indeboliment tal-fwied, *data* preliminari wriet zieda fl-esponiment għal ibrutinib (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (klassi A ta' Child-Pugh), id-doża rrakkomandata hija 280 mg kuljum. Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassi B ta' Child-Pugh), id-doża rrakkomandata hija 140 mg kuljum. Immonitorja l-pazjenti għal sinjali ta' tossiċità ta' IMBRUVICA u segwi l-gwida ta' tibdiliet fid-doża kif meħtieġ. Mhuwiex irrakkomanadat li IMBRUVICA jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied qawwi (klassi C ta' Child-Pugh).

#### *Mard kardijaku qawwi*

Pazjenti b'mard kardjovaskulari qawwi ġew esklużi minn studji kliniċi b'IMBRUVICA.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

IMBRUVICA mhux irrakkomadat għall-użu fit-tfal u l-adolesxenti minn età ta' 0 sa 18-il sena peress li l-effikaċja ma ġietx determinata. *Data* disponibbli bħalissa f'pazjenti b'Limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

IMBRUVICA għandu jingħata mill-halq darba kuljum ma' tazza ilma bejn wiehed u ieħor fl-istess ħin kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u m'għandhomx jinqasmu, jew jintmagħdu. IMBRUVICA m'għandux jittiehed mal-meraq tal-grejpfrut jew mal-laring ta' Sivilja (ara sezzjoni 4.5).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort huwa kontraindikat f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

#### Każijiet marbuta ma' fsada

Kien hemm rapporti ta' każijiet ta' ħruġ ta' demm f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA, kemm bi tromboċitopenija kif ukoll mingħajrha. Dawn jinkludu każijiet ħfief ta' ħruġ ta' demm emorraġiċi żgħar bħal tbengil, epistassi u petekje; u każijiet serji ta' ħruġ ta' demm, xi wħud fatali, fosthom fsada gastrointestinali, emorraġija ġol-kranju, u ematurja.

Warfarin jew antagonisti ohra tal-vitamina K m'għandhomx jingħataw flimkien ma' IMBRUVICA.

L-użu ta' antikoagulanti jew prodotti mediċinali li jinibixxu l-funzjoni tal-plejtlets (sustanzi kontra l-plejtlets) flimkien ma' IMBRUVICA iżid ir-riskju ta' ħruġ kbir ta' demm. Riskju oġġla għal ħruġ kbir ta' demm ġie osservat aktar b'antikoagulanti milli b'sustanzi kontra l-plejtlets. Qis ir-riskji u l-benefiċċji ta' terapija b'antikoagulanti jew kontra l-plejtlets meta tagħtihom flimkien ma' IMBRUVICA. Immonitorja għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm.

Supplimenti bħal preparazzjonijiet ta' żejt tal-ħuta u tal-vitamina E għandhom jiġu evitati.

IMBRUVICA m'għandux jingħata għal mill-inqas 3 sa 7 ijiem qabel u wara kirurgija skont it-tip ta' kirurgija u r-riskju ta' fsada.

Il-mekkaniżmu għal avvenimenti marbuta mal-fsada għadu mhuwiex mifhum kompletament Pazjenti bi predispożizzjoni konġenitali għall-fsada ma ġewx studjati.

#### Lewkostasi

Każijiet ta' lewkostasi ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Numru kbir ta' limfoċiti jiċċirkulaw ( $> 400\,000/\text{mL}$ ) jistgħu jżidu r-riskju. Ikkunsidra twaqqaf IMBRUVICA għal ftit. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Agħti kura ta' sostenn fosthom idratazzjoni u/jew tnaqqis taċ-ċelluli skont kif ikun indikat.

#### Milsa mifqugħa

Ġew irrappurtati każijiet fejn infaqqgħet il-milsa wara t-twaqqif tat-trattament b'IMBRUVICA. L-istat tal-marda u d-daqs tal-milsa għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (eż. eżami kliniku, ultrasound) meta t-trattament b'IMBRUVICA jitwaqqaf għal żmien temporanju jew jitwaqqaf għalkollox. Il-pazjenti li jiżviluppaw uġiġh in-naħa ta' fuq tax-xellug tal-addome jew uġiġh fit-tarf tal-ispalla tax-xellug għandhom jiġu evalwati u għandha titqies id-dijanjozi ta' milsa mifqugħa.

#### Infezzjonijiet

Infezzjonijiet (fosthom sepsi, sepsi newtrogenika, infezzjonijiet batterjali, virali jew fungali) ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu assoċjati ma' dħul l-isptar u mewt. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'infezzjonijiet fatali kellhom ukoll newtrogenija. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal deni, testijiet ta' funzjoni anormali tal-fwied, newtrogenija u infezzjonijiet u għandha tinbeda terapija xierqa kontra l-infezzjoni skont kif ikun indikat. Ikkunsidra profilassi skont l-istandard tal-kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Każijiet ta' infezzjonijiet invażivi bil-fungu, inklużi każijiet ta' infezzjonijiet ta' Aspergillosis, Cryptococcosis u Pneumocystis jiroveci ġew irrappurtati wara l-użu ta' ibrutinib. Każijiet irrappurtati ta' infezzjonijiet invażivi bil-fungu kienu assoċjati ma' riżultati fatali.

Każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML – progressive multifocal leucoencephalopathy) li jinkludu dawk fatali ġew rapportati wara l-użu ta' ibrutinib fi hdan il-kuntest ta' terapija immunosoppressiva li nġatat qabel jew fl-istess waqt. It-tobba għandhom jikkonsidraw PML fid-dijanjozi divrenzjali f'pazjenti b'sinjali jew sintomi newroloġiċi, konsoxxittivi jew ta' mġieba godda jew li jhżienu. Jekk PML tkun suspettata allura evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa għandhom jittiehdu u t-trattament jiġi sospiż sakemm il-PML tiġi eskluża. Jekk jibqa' xi dubju, għandu jiġi kkonsidrat riferiment għand newroloġista u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML li jinkludu skansjoni bl-MRI preferibbilment b'testjar kuntrastanti, bil-fluwidu ċerebrospinali (CSF - cerebrospinal fluid) għal JC Viral DNA u ripetizzjonijiet ta' stimi newroloġiċi għandhom jiġu konsidrati.

#### Avvenimenti epatiċi

Każijiet ta' tossiċità fil-fwied, riattivazzjoni tal-epatite B, u każijiet ta' epatite E, li jistgħu jkunu kroniċi, sehhew f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Insuffiċjenza tal-fwied, inkluż avvenimenti fatali, sehhew f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA. Qabel jinbeda t-trattament b'IMBRUVICA għandhom jiġu stmati l-funzjoni tal-fwied u l-istat tal-epatite virali. Minn żmien għal żmien matul it-trattament il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-parametri tal-funzjoni tal-fwied. Kif indikat b'mod kliniku, l-ammont virali u l-ittestjar seroloġiku għal epatite infettiva għandhom isiru skont il-linji gwida mediċi lokali. Għal pazjenti dijanjostikati b'avvenimenti epatiċi, ikkunsidra konsulta ma' espert fil-mard tal-fwied għall-immaniġġjar.

#### Ċitopeniji

Ċitopeniji ta' grad 3 jew 4 li jfiġġu minhabba t-trattament (newtrogenija, tromboċitopenija u anemija) kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Immonitorja l-ghadd shiħ tad-demem kull xahar.

#### Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD, Interstitial Lung Disease)

Ġew irrappurtati każijiet ta' ILD f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Immonitorja l-pazjenti għal sintomi fil-pulmuni li jindikaw ILD. Jekk jiżviluppaw is-sintomi, waqqaf IMBRUVICA b'mod temporanju u mmaniġġja ILD kif ikun xieraq. Jekk is-sintomi jippersistu, qis ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'IMBRUVICA u segwi l-linji gwida għal modifikazzjoni fid-doża.

### Arritmija kardijaka u insuffiċjenza tal-qalb

Arritmija kardijaka u insuffiċjenza tal-qalb fatali u serji seħħu f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. Pazjenti b'età avvanzata, bi stat ta'  $\geq 2$  tal-Grupp tal-Onkoloġija ta' Koperattiva tal-Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group), jew b'mard tal-qalb fl-istess hin jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti li jinkludu avvenimenti fatali tal-qalb f'daqqa. Fibrillazzjoni tal-atriju, tferfir tal-atriju, takiarritmija tal-ventrikulu u insuffiċjenza tal-qalb kienu rrapportati b'mod partikulari f'pazjenti b'infezzjonijiet akuti jew fatturi ta' riskju tal-qalb li jinkludu pressjoni għolja, dijabete mellitus, u storja preċedenti ta' aritmija kardijaka.

Qabel jinbada IMBRUVICA għandha titwettaq evalwazzjoni klinika xierqa tal-istorja u l-funzjoni tal-qalb. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa matul it-trattament għal sinjali ta' deterjorament kliniku tal-funzjoni kardijaka u għandhom jiġu mmaniġġjati klinikament. Ikkunsidra aktar evalwazzjoni (e.g., ECG, ekokardjogramma), kif indikat għal pazjenti li għalihom hemm thassib kardjovaskulari.

Qabel jinbada t-trattament b'IMBRUVICA, iġvaluta bir-reqqa l-benefiċċju/riskju għal pazjenti b'fatturi ta' riskju rilevanti għal avvenimenti kardijaċi; trattament alternattiv jista' jiġi kkunsidrat.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali u/jew sintomi ta' takiarritmija tal-ventrikulu, IMBRUVICA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u għadha ssir valutazzjoni kompluta tal-benefiċċju u r-riskju qabel possibbilment tibda t-terapija mill-ġdid.

F'pazjenti li diġà għandhom fibrillazzjoni tal-atriju li teħtieġ terapija b'antikoagulant, għandhom jitqiesu għazliet ta' trattament alternattiv għal IMBRUVICA. F'pazjenti li żviluppaw fibrillazzjoni tal-atriju waqt li kienu fuq terapija b'IMBRUVICA għandha ssir stima fil-fond tar-riskju ta' mard tromboemboliku. F'pazjenti b'riskju għoli u fejn mhumiex adattati alternattivi għal IMBRUVICA, għandu jitqies trattament b'antikoagulanti kkontrollata b'mod strett.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb matul it-trattament b'IMBRUVICA. F'xi wħud minn minn dawn il-każijiet l-insuffiċjenza tal-qalb għaddiet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif jew tnaqqis fid-doża ta' IMBRUVICA.

### Aċċidenti ċerebrovaskulari

Ġew irrappurtati każijiet ta' aċċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju u puplesija iskemika inkluż fatalitajiet f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA, ma' jew mingħajr fibrillazzjoni atrijsali konkomitanti u/jew ipertensjoni. Fost każijiet fejn giet irrappurtata latenza, mill-bidu tat-trattament b'IMBRUVICA sal-bidu ta' kundizzjonijiet vaskulari nervużi ċentrali iskemiċi kien hemm, fil-bieċa l-kbira tal-każijiet, diversi xhur (aktar minn xahar fi 78% u aktar minn 6 xhur f'44% tal-każijiet) li enfasizzat il-hteġa għal monitoraġġ regolari tal-pazjenti (jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.4 Arritmija kardijaka u Pressjoni għolja u sezzjoni 4.8).

### Sindrome tal-lisi tat-tumur

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, Tumour lysis syndrome) ġie rapportat b'terapija ta' IMBRUVICA. Pazjenti f'riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur huma daww b'tagħbija għolja ta' tumur qabel it-trattament. Immonitorja pazjenti mill-qrib u hu l-prekawzjonijiet xierqa.

### Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA milli f'pazjenti ttrattati b'kumparaturi f'għabra ta' studji ta' fażi 3 fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju. Immonitorja l-pazjenti għad-dehra ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma.

### Pressjoni għolja

Pressjoni għolja seħħet f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-pressjoni b'mod regolari f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA u ibda jew aġġusta l-medicina kontra l-pressjoni matul it-trattament kollu b'IMBRUVICA skont kif xieraq.

#### Limfoistoċitożi emofagoċitika (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Ġew irrapportati każijiet ta' HLH (inkluż każijiet fatali) f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA. HLH huwa sindrom ta' attivazzjoni immuni patoloġika ta' theddida għall-hajja kkaratterizzat minn sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni sistemika estrema. HLH hija kkaratterizzata minn deni, tkabbir tal-fwied u tal-marrara, ipertrigliceridemija, ferritin għoli fis-serum u ċitopeniji. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi ta' HLH. Pazjenti li jiżviluppaw manifestazzjonijiet bikrija ta' attivazzjoni immuni patoloġika għandhom jiġu evalwati immedjatament, u għandha titqies id-dijanżosi ta' HLH.

#### Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

L-ghoti ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 flimkien ma' IMBRUVICA jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal ibrutinib u konsegwenza ta' dan riskju akbar ta' tossiċità. Kuntrarju għal dan, l-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jwassal għal esponiment imnaqqas għal IMBRUVICA u konsegwenza ta' dan riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għalhekk, l-użu ta' IMBRUVICA fl-istess waqt ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 u indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A4 fejn huwa possibbli għandu jiġi evitat u l-ghoti flimkien għandu jitqies biss meta l-benefiċċji li jista' jkun hemm ikunu b'mod ċar aktar mir-riskji possibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità ta' IMBRUVICA jekk ikollu jintuża impeditur ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5). Jekk ikollu jintuża induttur ta' CYP3A4, immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali ta' nuqqas ta' effikaċja ta' IMBRUVICA.

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jkun qed jieħdu IMBRUVICA (ara sezzjoni 4.6).

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Kull pillola miksija b'rita fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), u hija essenzjalment hielsa mis-sodium.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ibrutinib huwa mmetabolizzat primarjament mill-enzima 3A4 taċ-ċitokroma P450 (CYP3A4).

#### Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma

L-użu ta' IMBRUVICA flimkien ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4 b'mod qawwi jew b'mod moderat jista' jżid l-esponiment għal ibrutinib u impedituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat.

#### *Impedituri qawwija ta' CYP3A4*

L-ghoti flimkien ma' ketoconazole, impeditur qawwi ħafna ta' CYP3A4, fi 18-il individwu f'saħħithom u sajma, żied l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) ta' ibrutinib b'29- u 24-darba aktar, rispettivament. Simulazzjonijiet li kienu qed jużaw kundizzjonijiet ta' sawm issuġġerew li l-impeditur qawwi ta' CYP3A4 clarithromycin jista' jżid l-AUC ta' ibrutinib b'fattur ta' 14. F'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B li ħadu IMBRUVICA mal-ikel, l-ghoti fl-istess waqt tal-impeditur qawwi ta' CYP3A4 voriconazole żied is- $C_{max}$  b'6.7 darbiet u l-AUC b'5.7 darbiet. Impedituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone, cobicistat, voriconazole u posaconazole) għandhom jiġu evitati. Jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u jkollu jintuża impeditur qawwi ta' CYP3A4, naqqas id-doża ta' IMBRUVICA għal 140 mg matul iż-żmien ta' użu tal-impeditur jew waqqaf IMBRUVICA b'mod temporanju (għal 7 ijiem jew inqas). Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida għal modifikazzjoni fid-doża skont il-ħtieġa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Impedituri moderati ta' CYP3A4*

F'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċellula B li ħadu IMBRUVICA mal-ikel, l-ghoti fl-istess waqt tal-impeditur qawwi ta' CYP3A4 erythromycin żied is- $C_{max}$  bi 3.4 darbiet u l-AUC bi 3 darbiet. Jekk ikun

indikat impeditur moderat ta' CYP3A4 (eż., fluconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone u dronedarone), naqqas id-doża ta' IMBRUVICA għal 280 mg matul iż-żmien ta' użu tal-impeditur. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida għall-modifikazzjonijiet fid-doża skont il-ħtieġa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Impedituri ħfief ta' CYP3A4*

Simulazzjonijiet li kienu qed jużaw kundizzjonijiet ta' sawm issuggerew li l-impedituri ħfief ta' CYP3A4 azithromycin u fluvoxamine jistgħu jżidu l-AUC ta' ibrutinib b' inqas minn darbtejn aktar. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f' għoti flimkien ma' impedituri ħfief. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta' modifikazzjoni fid-doża skont il-ħtieġa.

L-għoti flimkien mal-meraq tal-grejpfrut, li fih impedituri ta' CYP3A4, fi tmien individwi f' saħħithom, zied l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ibrutinib b' madwar 4 drabi u darbtejn aktar rispettivament. Il-grejpfrut u l-laring ta' Sivilja għandhom jiġu evitati waqt trattament b'IMBRUVICA, minhabba li dawn fihom impedituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

#### Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma

L-għoti ta' IMBRUVICA flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fil-plażma.

L-għoti flimkien ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, fi 18-il individwu f' saħħithom u sajma, naqqas l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ibrutinib bi 92 u 90%, rispettivament. Evita l-użu ta' indutturi qawwi ta' CYP3A4 fl-istess waqt (eż., carbamazepine, rifampicin, phenytoin). Preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort huma kontraindikati waqt trattament b'IMBRUVICA, minhabba li tista' tonqos l-effikaċja. Ikkunsidra sustanzi alternattivi b' inqas induzzjoni ta' CYP3A4. Jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u jkollu jintuża induttur qawwi jew moderat ta' CYP3A4, immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Indutturi ħfief jistgħu jintużaw flimkien ma' IMBRUVICA, madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-possibbiltà ta' nuqqas ta' effikaċja.

Ibrutinib għandu solubilità li tiddependi fuq il-pH, b' solubilità inqas f' pH ogħla. Ġiet osservata  $C_{max}$  aktar baxxa f' individwi f' saħħithom sajma li ngħataw doża waħda ta' 560 mg ibrutinib wara li ħadu omeprazole bid-doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem (ara sezzjoni 5.2). Ma hemm l-ebda xhieda li  $C_{max}$  aktar baxxa jkollha sinifikat kliniku, u prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku (eż., inibituri tal-pompa tal-proton) intużaw mingħajr restrizzjonijiet fl-istudji kliniċi l-aktar kruċjali.

#### Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula minn ibrutinib

*In vitro* ibrutinib huwa impeditur ta' P-gp u tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Minhabba li m'hemmx *data* klinika disponibbli dwar din l-interazzjoni, ma jistax jiġi eskluż li ibrutinib jista' jinibixxi P-gp tal-intestini u BCRP wara doża terapewtika. Biex tnaqqas il-possibbiltà ta' interazzjoni fil-passaġġ gastrointestinali (GI), sustrati ta' P-gp jew BCRP, li jittieħdu mill-ħalq, b' medda terapewtika stretta, bħal digoxin jew methotrexate għandhom jittieħdu mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara IMBRUVICA. Ibrutinib jista' jimpedixxi wkoll BCRP fil-fwied u jżid l-esponiment għal prodotti mediċinali li jgħaddu minn effluss medjat minn BCRP fil-fwied, bħal rosuvastatin.

Fi studji ta' ibrutinib (420 mg) f' kombinazzjoni ma' venetoclax (400 mg) f' pazjenti b' CLL, ġiet osservata żieda fl-esponiment għal venetoclax (bejn wieħed u ieħor 1.8 darbiet fuq bażi tal-AUC) meta mqabbla ma' *data* dwar monoterapija għal venetoclax.

Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra f' pazjenti tumuri malinni taċ-ċelluli B, doża waħda ta' 560 mg ta' ibrutinib ma kelliex effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment tas-sustrat ta' CYP3A4 midazolam. Fl-istess studju, ġimghatejn trattament b' ibrutinib bid-doża ta' 560 mg kuljum ma kelliex l-ebda effett rilevanti b' mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi mill-ħalq (ethinylestradiol u levonorgestrel), tas-sustrat ta' CYP3A4 midazolam, u tas-sustrat ta' CYP2B6 bupropion.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, IMBRUVICA jista' jikkawża ħsara fil-fetu meta jinghata lil nisa tqal. In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jiehdu IMBRUVICA u sa 3 xhur wara li jispiċċaw it-trattament. Għalhekk, nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri effettivi ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiehdu IMBRUVICA u għal tliet xhur wara li jwaqqfu t-trattament.

### Tqala

IMBRUVICA m'għandux jinghata waqt it-tqala. Ma hemm l-ebda *data* mill-użu ta' IMBRUVICA f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ibrutinib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tfal li qed jitreddgħu mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'IMBRUVICA.

### Fertilità

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-kapaċitajiet riproduttivi f'firien irġiel jew nisa sal-ogħla doża ttestjata, 100 mg/kg/jum (Doża Ekwivalenti għall-Bniedem [HED - *Human Equivalent Dose*] 16-il mg/kg/kuljum) (ara sezzjoni 5.3). Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bniedem fuq l-effetti ta' ibrutinib fuq il-fertilità.

## 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

IMBRUVICA għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Għeja, sturdament u astenja kienu rrapportati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu IMBRUVICA u għandhom jitqiesu meta tkun qed tiġi stmata l-ħila ta' pazjent biex issuq jew iħaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li sehhew bl-aktar mod komuni ( $\geq 20\%$ ) kienu dijarea, newtropenija, uġiġ muskuluskelettriku, emorragija (eż., tbengil), raxx, nawsja, tromboċitopenija, artralġja, u infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) kienu newtropenija, limfocitożi, tromboċitopenija, pressjoni għolja, u pulmonite.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-profil ta' sigurtà huwa bbażat fuq ġabra ta' *data* minn 1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA f'erba' studji kliniċi ta' fażi 2 u tmien studji arbitrari ta' fażi 3 u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Pazjenti ttrattati għal MCL fi studji kliniċi rċievew IMBRUVICA b'doża ta' 560 mg darba kuljum u pazjenti ttrattati għal CLL jew WM fi studji kliniċi irċievew IMBRUVICA b'doża ta' 420 mg darba kuljum. Il-pazjenti kollha fl-istudji kliniċi rċievew IMBRUVICA sakemm il-marda kompliet jew ma kienx ittollerat aktar, ħlief għal studji b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax fejn il-pazjenti rċievew trattament ta' dewmien fiss (Studji CLL3011 u PCYC-1142-CA). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament b'IMBRUVICA fil-ġabra tas-sett kollu tad-*data* kien ta' 14.7 xhur. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal CLL/SLN kien 14.7 xhur (sa 52 xahar); għal MCL kien 11.7 xhur (sa 28 xahar); għal WM kien 21.6 xhur (sa 37 xahar).

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'ibrutinib għal tumuri malinni taċ-ċelluli B u reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati taht permezz tal-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-gruppi ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjeta' tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżża l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studji kliniċi jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B<sup>†</sup>**

| Klassi tas-sistemi u tal-organi                     | Frekwenza (Il-grad kollha) | Reazzjonijiet avversi                                 | Il-Gradi kollha (%) | Grad ≥3 (%) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet                  | Komuni ħafna               | Pulmunite <sup>*#</sup>                               | 12                  | 7           |
|                                                     |                            | Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs     | 21                  | 1           |
|                                                     |                            | Infezzjoni fil-ġilda <sup>*</sup>                     | 15                  | 2           |
|                                                     | Komuni                     | Sepsi <sup>*#</sup>                                   | 3                   | 3           |
|                                                     |                            | Infezzjoni fl-apparat tal-awrina                      | 9                   | 1           |
|                                                     |                            | Sinużite <sup>*</sup>                                 | 9                   | 1           |
|                                                     | Mhux komuni                | Infezzjonijiet Cryptococcal <sup>*</sup>              | <1                  | 0           |
|                                                     |                            | Infezzjonijiet bi Pneumocystis <sup>*#</sup>          | <1                  | <1          |
|                                                     |                            | Infezzjonijiet b'Aspergillus <sup>*</sup>             | <1                  | <1          |
|                                                     |                            | Riattivazzjoni tal-epatite B <sup>@#</sup>            | <1                  | <1          |
| Neoplażmi beninni u malinni (inkluż ċesti u polipi) | Komuni                     | Kanċer tal-ġilda mhux melanoma <sup>*</sup>           | 5                   | 1           |
|                                                     |                            | Karċinoma taċ-ċelluli tal-baži                        | 3                   | <1          |
|                                                     |                            | Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi                        | 1                   | <1          |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika          | Komuni ħafna               | Newtropenija <sup>*</sup>                             | 39                  | 31          |
|                                                     |                            | Tromboċitopenija <sup>*</sup>                         | 29                  | 8           |
|                                                     |                            | Limfoċitożi <sup>*</sup>                              | 15                  | 11          |
|                                                     | Komuni                     | Newtropenija bid-deni                                 | 4                   | 4           |
|                                                     |                            | Lewkoċitosi                                           | 4                   | 4           |
| Disturbi fis-sistema immuni                         | Rari                       | Sindrom ta' lewkostasi                                | <1                  | <1          |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni            | Komuni                     | Mard tal-interstizju tal-pulmun <sup>*#</sup>         | 2                   | <1          |
|                                                     | Komuni                     | Iperuriċemija                                         | 9                   | 1           |
| Disturbi fis-sistema nervuża                        | Mhux komuni                | Sindrome ta' lisi tat-tumur                           | 1                   | 1           |
|                                                     | Komuni ħafna               | Sturdament                                            | 12                  | <1          |
|                                                     |                            | Uġiġħ ta' ras                                         | 19                  | 1           |
|                                                     | Komuni                     | Newropatija periferali <sup>*</sup>                   | 7                   | <1          |
|                                                     | Mhux komuni                | Aċċident ċerebrovaskulari <sup>#</sup>                | <1                  | <1          |
| Disturbi fl-ġhajnejn                                | Komuni                     | Attakk iskemiku temporanju                            | <1                  | <1          |
|                                                     |                            | Puplesija iskemika <sup>#</sup>                       | <1                  | <1          |
|                                                     | Mhux komuni                | Vista mċajpra                                         | 6                   | 0           |
| Disturbi fil-qalb                                   | Mhux komuni                | Emorraġija fl-ġhajn <sup>†</sup>                      | <1                  | 0           |
|                                                     | Komuni                     | Insuffiċjenza tal-qalb <sup>*#</sup>                  | 2                   | 1           |
|                                                     |                            | Fibrillazzjoni tal-atrju                              | 8                   | 4           |
| Disturbi vaskulari                                  | Komuni ħafna               | Takiarritmija tal-ventrikulu <sup>*#</sup>            | 1                   | <1          |
|                                                     |                            | Waqfien tal-qalb <sup>#</sup>                         | <1                  | <1          |
|                                                     |                            | Emorraġija <sup>*#</sup>                              | 35                  | 1           |
|                                                     | Komuni                     | Tbengil <sup>*</sup>                                  | 27                  | <1          |
|                                                     |                            | Pressjoni għolja <sup>*</sup>                         | 18                  | 8           |
| Disturbi gastrointestinali                          | Komuni                     | Epistassi                                             | 9                   | <1          |
|                                                     |                            | Petekje                                               | 7                   | 0           |
|                                                     |                            | Ematoma fl-ispazju taħt id-dura tal-mohħ <sup>#</sup> | 1                   | <1          |
|                                                     | Komuni ħafna               | Dijarea                                               | 47                  | 4           |
|                                                     |                            | Rimettar                                              | 15                  | 1           |
|                                                     |                            | Stomatite <sup>*</sup>                                | 17                  | 1           |
|                                                     |                            | Nawsja                                                | 31                  | 1           |
|                                                     |                            | Stitikezza                                            | 16                  | <1          |
|                                                     |                            | Dispepsja                                             | 11                  | <1          |

|                                                        |              |                                       |    |    |
|--------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|----|----|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Mhux komuni  | Insuffiċjenza tal-fwied* <sup>#</sup> | <1 | <1 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Komuni ħafna | Raxx*                                 | 34 | 3  |
|                                                        | Komuni       | Urtikarja                             | 1  | <1 |
|                                                        |              | Eritema                               | 3  | <1 |
|                                                        |              | Onikoklasi                            | 4  | 0  |
|                                                        | Mhux komuni  | Angjoedima                            | <1 | <1 |
|                                                        |              | Pannikulite*                          | <1 | <1 |
|                                                        |              | Dermatozi newtrofilika*               | <1 | <1 |
|                                                        |              | Granuloma pijogenika                  | <1 | 0  |
|                                                        |              | Vaskulite tal-ġilda                   | <1 | 0  |
|                                                        | Rari         | Sindrome ta' Stevens-Johnson          | <1 | <1 |
| Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi   | Komuni ħafna | Artralġja                             | 24 | 2  |
|                                                        |              | Spažmi fil-muskoli                    | 15 | <1 |
|                                                        |              | Ugħigh muskoluskelettriku*            | 36 | 3  |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka             | Komuni       | Ħsara akuta fil-kliewi <sup>#</sup>   | <2 | <1 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna | Deni                                  | 19 | 1  |
|                                                        |              | Edima periferali                      | 16 | 1  |
| Investigazzjonijiet                                    | Komuni ħafna | Żieda fil-kreatinina fid-demm         | 10 | <1 |

† Il-frekwenzi huma mqarbin għad-dritt sal-eqreb numru shih.

\* Tinkludi ħafna termini ta' reazzjoni avversa.

† F'xi każijiet assoċjata ma' telf tal-vista.

# Jinkludu każijiet b'riżultat fatali.

@ Għall-ghażla ntuża t-terminu fl-aktar livell baxx (LLT - Lower Level Term).

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Waqfien u tnaqqis tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi*

Mill-1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA għal tumuri malinni taċ-ċelluli-B, 6% waqqfu t-trattament primarjament minhabba reazzjonijiet avversi. Dawn kienu jinkludu pulmonite, fibrillazzjoni tal-atriju, newtropenija, raxx, tromboċitopenija, u emorraġija. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża sehhew f'madwar 8% tal-pazjenti.

#### *Anzjani*

Mill-1 981 pazjent ttrattati b'IMBRUVICA, 50% kellhom 65 sena jew aktar. Pulmonite ta' Grad 3 jew aktar (11% tal-pazjenti b'età ≥65 sena versus 4% tal-pazjenti b'età <65 sena) u tromboċitopenija (11% tal-pazjenti b'età ≥65 sena versus 5% tal-pazjenti b'età <65 sena) sehhew b'mod aktar frekwenti fost pazjenti anzjani ttrattati b'IMBRUVICA.

### Sigurtà fit-tul

Giet analizzata d-*data* dwar sigurtà minn trattament fit-tul b'IMBRUVICA fuq 5 snin minn 1 284 pazjent (CLL/SLL li qatt ma tkun giet ittrattata qabel n=162, CLL/SLL li tkun irkadiet/refrattarja n=646, u MCL li tkun irkadiet/refrattarja n=370, u WM n=106). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal CLL/SLL kien ta' 51 xahar (firxa, 0.2 sa 98 xahar) b'70% u 52% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal MCL kien 11-il xahar (firxa, 0 sa 87 xahar) b'31% u 17% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament għal WM kien 47 xahar (firxa, 0.3 sa 61 xhur) b'78% u 46% tal-pazjenti li rċiew trattament għal aktar minn sentejn u 4 snin, rispettivament. Il-profil ta' sigurtà ġenerali magħruf ta' pazjenti esposti għal IMBRUVICA baqa' konsistenti, hlief għal żieda fil-prevalenza ta' pressjoni għolja, mingħajr ma gie identifikat l-ebda tħassib għid dwar is-sigurtà. Il-prevalenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 jew aktar kien 4% (sena 0-1), 7% (sena 1-2), 9% (sena 2-3), 9% (sena 3-4), u 9% (sena 4-5); l-inċidenza totali għall-perjodu ta' 5 snin kienet ta' 11%.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-assessjar tas-sigurtà huwa bbażat fuq *data* minn studju ta' fażi 3 ta' IMBRUVICA flimkien ma' jew kors ta' rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, u dexamethasone (RICE), jew kors ta'

rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, u dexamethasone (RVIC1), bħala terapija fl-isfond jew terapija fl-isfond wahedha f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħar (b'età minn 3 snin sa 19-il sena) b'limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament (ara sezzjoni 5.1). L-ebda reazzjoni avversa ġdida ma ġiet osservata f'dan l-istudju.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.**

### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm *data* limitata dwar l-effetti ta' doża eċċessiva ta' IMBRUVICA. Ma nlahqet l-ebda doża massima ttollerata fl-istudju ta' fażi 1 fejn il-pazjenti rċievu sa 12.5 mg/kg/kuljum (1 400 mg/kuljum). Fi studju separat, individwu wiehed f'saħħtu li rċieva doża ta' 1 680 mg kellu żidied reversibbli ta' grad 4 fl-enzimi tal-fwied [aspartate aminotransferase (AST) u alanine aminotransferase (ALT)]. Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal IMBRUVICA. Pazjenti li ħadu aktar mid-doża rrakkomandata għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u mogħtija l-kura xierqa ta' sostenn.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, impedituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EL01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ibrutinib huwa impeditur b'molekula żgħira, potenti, ta' tyrosine kinase ta' Bruton (BTK - *Bruton's tyrosine kinase*). Ibrutinib jiffurma rabta kovalenti ma' *residue* ta' cysteine (Cys-481) fis-sit attiv ta' BTK, li twassal għal inibizzjoni sostnuta tal-attività enzimatika ta' BTK. BTK, membru tal-familja Tec kinase, hija molekula importanti, li tagħti sinjali, tar-riċettur tal-antigen taċ-ċellula B (BCR - *B-cell antigen receptor*) u tar-rotot tar-riċettur tas-cytokine. Ir-rotta BCR hija implikata fil-patogenezi ta' diversi tumuri malinni taċ-ċellula-B, inkluż MCL, limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*), limfoma follikulari, u CLL. Ir-rwol piviali ta' BTK li jagħti sinjali minn ġor-riċetturi tas-superfiċje taċ-ċellula B iwassal għall-attivazzjoni tar-rotot meħtieġa għat-traffikar, moviment lejn is-sustanza u adeżjoni taċ-ċelluli B. Studji qabel daww kliniċi urew li ibrutinib jinibixxi b'mod effettiv il-proliferazzjoni taċ-ċelluli B malinni u s-sopravivenza *in vivo* kif ukoll il-migrazzjoni taċ-ċellula u l-adeżjoni tas-sustrat *in vitro*.

F'mudelli tat-tumur qabel l-użu kliniku, il-kombinazzjoni ta' ibrutinib u venetoclax irriżultat f'żieda fl-apoptosi ċellulari u fl-attività ta' kontra t-tumur meta mqabbla ma' kull wiehed miż-żewġ sustanzi wahedhom. L-inibizzjoni ta' BTK b'ibrutinib iżżid id-dipendenza taċ-ċellula CLL fuq BCL-2, rotta ta' sopravivenza taċ-ċellula, filwaqt li venetoclax jinibixxi BCL-2 u jwassal għall-apoptosi.

#### Limfoċitosi

Malli jinbeda t-trattament, ġiet osservata żieda reversibbli fl-għadd tal-limfoċiti (i.e., żieda ta'  $\geq 50\%$  mil-linja bażi u għadd assolut ta'  $> 5\,000/\text{mL}$ ), ta' spiss assoċjata ma' tnaqqis ta' limfadenopatiya, f'madwar tliet kwarti tal-pazjenti b'CLL ttrattati b'IMBRUVICA. Dan l-effett ġie osservat ukoll f'madwar terz tal-pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja ttrattata b'IMBRUVICA. Din il-limfoċitosi osservata hija effett farmakodinamku u m'għandhiex tiġi meqjusa bħala mard progressiv fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra. Fiż-żewġ tipi ta' mard, limfoċitosi sseħħ b'mod tipiku waqt l-ewwel xahar ta' terapija b'IMBRUVICA u b'mod tipiku tgħaddi fi żmien medjan ta' 8.0 ġimghat f'pazjenti b'MCL u f'14-il ġimgha f'pazjenti b'CLL. Żieda kbira fin-numru ta' limfoċiti li jiċċirkulaw (e.g.,  $> 400\,000/\text{mL}$ ) ġiet osservata f'xi pazjenti.

Limfoċitosi ma ġietx osservata f'pazjenti b'WM ittrattati b'IMBRUVICA.

#### Aggregazzjoni tal-plejtlets in vitro

Fi studju *in vitro*, ibrutinib wera inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets ikkaġunata mill-kollaġen. Ibrutinib ma weriex inibizzjoni sinifikanti ta' aggregazzjoni tal-plejtlets bl-użu ta' agonisti oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlets.

#### Effett fuq l-intervall QT/QTc u elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' ibrutinib fuq l-intervall QTc ġie vvalutat f'20 individwu raġel u mara f'saħħithom fi studju arbitrarju, bir-reqqa ta' QT bi placebo u kontrolli pożittivi fejn la l-investgaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Bid-doża sopraterapewtika ta' 1 680 mg, ibrutinib ma tawwalx l-intervall QTc tant li jkun rilevanti b'mod kliniku. L-akbar limitu massimu tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% bilaterali għad-differenzi medji aġġustati fil-linja bażi bejn ibrutinib u l-placebo kien inqas minn 10 ms. F'dan l-istess studju, ġie osservat taqsir tal-intervall QTc dipendenti mill-konċentrazzjoni (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] b'C<sub>max</sub> ta' 719 ng/mL wara d-doża sopraterapewtika ta' 1 680 mg).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *MCL*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja ġew stmata fi studju wiehied ta' fażi 2, b'hafna ċentri, *open-label* (PCYC-1104-CA) ta' 111-il pazjent. Il-medjan tal-età kien ta' 68 sena (firxa: 40 sa 84 sena), 77% kienu rġiel u 92% kienu Kawkasiċi. Pazjenti bi stat ta' hila ta' 3 jew aktar ta' ECOG ġew esklużi mill-istudju. Il-medjan ta' żmien mid-dijanjożi kien 42 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti li tiegħu qabel kien 3 (firxa: trattament 1 sa 5), inkluż 35% li qabel kien kimoterapija b'doża għolja, 43% li qabel kien borteomib, 24% li qabel kien lenalidomide, u 11% li qabel sarilhom trapjant awtologu jew alloġeniku taċ-ċelluli *stem*. Fil-linja bażi, 39% tal-pazjenti kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  cm), 49% kellhom punteġġ ta' riskju għoli skont l-Indiċi ta' Pronjożi Internazzjonali Simplifikati għal MCL (MIPI - *MCL International Prognostic Index*), u 72% kellhom mard avanzat ('il barra mill-għoqiedi u/jew b'involviment tal-mudullun tal-għadam) meta ġew eżaminati.

IMBRUVICA ngħata mill-halq b'doża ta' 560 mg darba kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabli. Ir-rispons għat-tumur ġie stmat skont il-kriterji riveduti tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG - *International Working Group*) għal limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL - *non-Hodgkin's lymphoma*). Il-punt finali primarju f'dan l-istudju kien ir-rata ta' rispons totali (ORR - *overall response rate*) stmata mill-investigatur. Risponsi għal IMBRUVICA qed jintwerew f'Tabella 2.

**Tabella 2: ORR u DOR f'pazjenti b'MCL rikaduta jew refrattarja (Studju PCYC-1104-CA)**

|                                                       | <b>Total<br/>N = 111</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| ORR (%)                                               | 67.6                     |
| 95% CI (%)                                            | (58.0; 76.1)             |
| CR (%)                                                | 20.7                     |
| PR (%)                                                | 46.8                     |
| Medjan ta' DOR (CR+PR) (xhur)                         | 17.5 (15.8, NR)          |
| Medjan ta' żmien għall-bidu tar-rispons, xhur (firxa) | 1.9 (1.4-13.7)           |
| Medjan ta' żmien għal CR, xhur (firxa)                | 5.5 (1.7-11.5)           |

CI = confidence interval; CR = rispons shih (complete response); DOR = tul tar-rispons; ORR = rata ta' rispons globali; PR = rispons parzjali (partial response); NR = ma ntlahaqx (not reached)

Id-data ta' effikaċja ġiet valutata aktar minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - *Independent Review Committee*) fejn intwera ORR ta' 69%, b'rata ta' rispons shih ta' 21% (CR - *complete response*) u rata ta' rispons parzjali ta' 48% (PR - *partial response*). Il-medjan ta' DOR smat mill-IRC kien 19.6 xhur.

Ir-rispons totali għal IMBRUVICA kien indipendenti minn trattament li ttiehed qabel inkluz borteomib u lenalidomide jew fatturi ta' riskju diġà eżistenti/fatturi pronostiċi, mard ta' massa kbira, sess jew età.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA ntwerew fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri ta' fażi 3 fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li kien jinkludi 280 pazjent b'MCL li kienu rċew mill-inqas terapija waħda oħra qabel (Studju MCL3001). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA mill-ħalq bid-doża ta' 560 mg darba kuljum għal 21 jum jew temsirolimus mill-vini bid-doża ta' 175 mg fil-Jiem 1, 8, 15 tal-ewwel ċiklu segwiti minn 75 mg fil-Jiem 1, 8, 15 ta' kull miċ-ċiklu sussegwenti ta' 21 jum. It-trattament fiż-żewġ ferġat kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-medjan tal-età kien ta' 68 sena (firxa, 34; 88 sena), 74% kienu rġiel u 87% kienu Kawkasiċi. Il-medjan taż-żmien mid-dijanji kien ta' 43 xahar, u n-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (firxa: minn trattament 1 sa 9 trattamenti), inkluz 51% li qabel kienu ħadu kimoterapija b'doża qawwiya, 18% li qabel kienu ħadu borteomib, 5% li qabel kienu ħadu lenalidomide, u 24% li qabel sarilhom trapjant taċ-ċelluli stem. Fil-linja bażi, 53% tal-pazjenti kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  cm), 21% kellhom punteġġ ta' riskju għoli skont l-MIPI Simplifikati, 60% kellhom mard 'il barra mill-għoqiedi u 54% kellhom involviment tal-mudullun tal-għadam meta ġew eżaminati.

Is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS Progression-free survival) ġiet ivvalutata mill-IRC skont il-kriterji revisti tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma (IWG International Working Group) dwar limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL, non-Hodgkin's lymphoma). Ir-riżultati tal-effikaċja għall-Istudju MCL3001 qed jintwerew f'Tabella 3 u fil-kurva Kaplan-Meier għal PFS f'Figura 1.

**Tabella 3: Riżultati ta' Effikaċja f'pazjenti b'MCL li rkadiet jew li hija refrattarja għat-trattament (Studju MCL3001)**

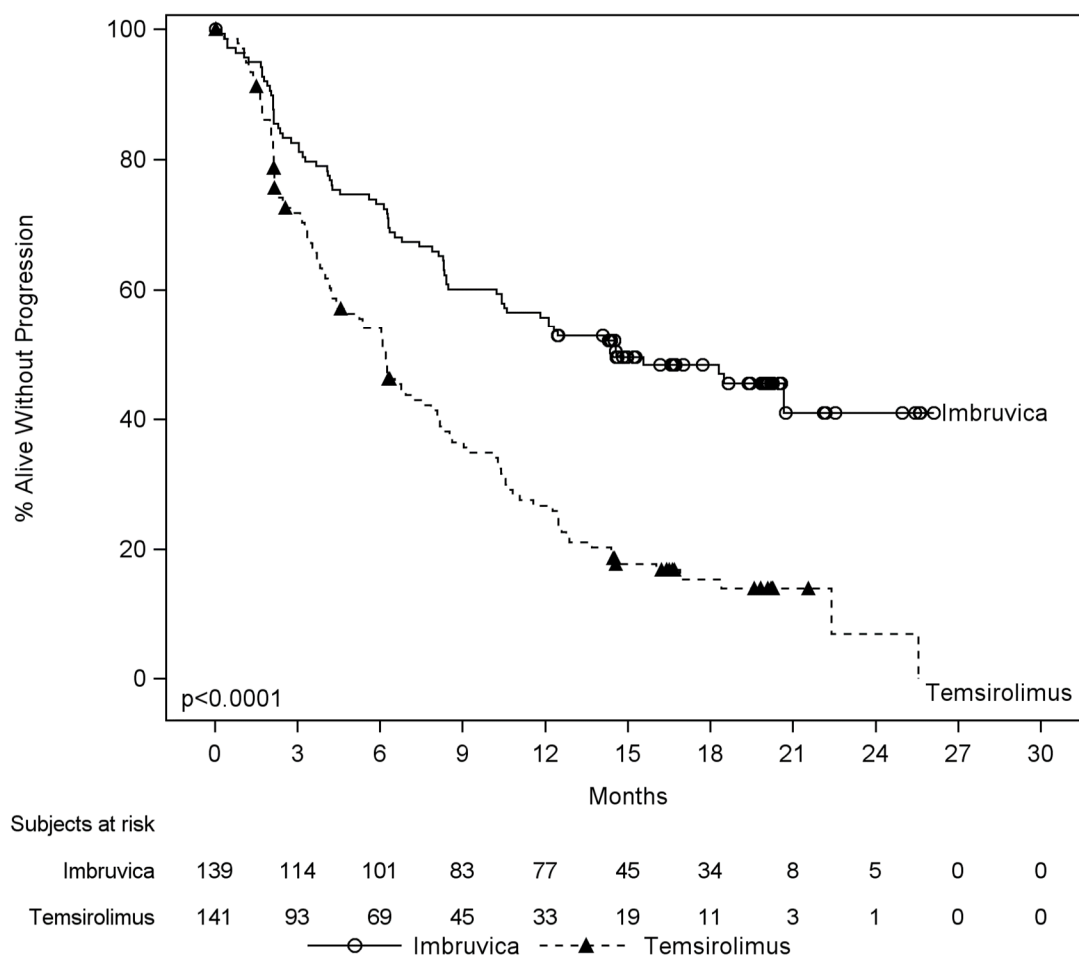
| Skop finali                  | IMBRUVICA<br>N = 139           | Temsirolimus<br>N = 141 |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>             |                                |                         |
| PFS medjana (95% CI), (xhur) | 14.6 (10.4, NE)                | 6.2 (4.2, 7.9)          |
|                              | HR = 0.43 [95% CI: 0.32, 0.58] |                         |
| ORR (%)                      | 71.9                           | 40.4                    |
| Valur p                      | p < 0.0001                     |                         |

NE = mhux stmat (not estimable); HR = proporzjon ta' periklu (hazard ratio); CI = intervall ta' kunfidenza (confidence interval); ORR = rata ta' rispons globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni

<sup>a</sup> Ivvalutata mill-IRC.

Proporzjon iżgħar ta' pazjenti ttrattati b'ibrutinib kellhom sintomi ta' limfoma li marru għall-aġħar li kienu ta' sinifikat b'mod kliniku versus temsirolimus (27% versus 52%) u ż-żmien biex is-sintomi jmorru għall-aġħar seħħ aktar bil-mod b'ibrutinib versus temsirolimus (HR 0.27, p < 0.0001).

**Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju MCL3001**



## CLL

*Pazjenti li ma kinix ittrattati qabel għal CLL*

*Sustanza waħda*

Sar studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ta' fażi 3 (PCYC-1115-CA) b'IMBRUVICA versus chlorambucil fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema mediċina qed tintuża f'pazjenti b'CLL li ma kinitx giet ittrattata qabel li kellhom 65 sena jew aktar. Pazjenti li kellhom bejn 65 u 70 sena kien jeħtieġ li jkollhom mill-inqas komorbidità waħda li tipprekludi l-użu tal-aktar kimoimmunoterapija importanti bi fludarabine, cyclophosphamide, u rituximab. Il-pazjenti (n = 269) ntagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew chlorambucil bid-doża tal-bidu ta' 0.5 mg/kg fil-jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu, bil-permess għal żidiet fid-doża sa 0.8 mg/kg fl-istess pazjenti abbażi tat-tollerabbiltà. Wara konferma ta' progressjoni tal-marda, il-pazjenti fuq chlorambucil setgħu jaqilbu fuq ibrutinib.

Il-medjan tal-età kien 73 sena (firxa, 65 sa 90 sena), 63% kienu rġiel, u 91% kienu Kawkasiċi. Wieħed u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi u 9% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. L-istudju rregistra fih 269 pazjent b'CLL. Fil-linja bażi, 45% kellhom stadju kliniku avanzat (Stadju Rai III jew IV), 35% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wieħed  $\geq 5$  cm, 39% b'anemija fil-linja bażi, 23% bi tromboċitopenija fil-linja bażi, 65% kellhom livelli għoljin ta' mikroglobulina  $\beta_2 > 3$  500 mcg/L, 47% kellhom CrCL  $< 60$  mL/min, 20% tal-pazjenti kellhom del11q fil-kromosoma, 6% tal-pazjenti kellhom del17p/mutazzjoni tal-proteina 53 tat-tumor (TP53 - tumor protein 53), u 44% tal-pazjenti kellhom ir-reġjun varjabbli tas-sottounità l-kbira tal-poliptide tal-immunoglobulina (IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region) mingħajr mutazzjoni

Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS - *progression free survival*) kif stmat mill-IRC skont il-kriterji tal-*Workshop* Internazzjonali dwar CLL (IWCLL - *International Workshop on CLL*) indikat tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 84% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Riżultati ta' effikaja għall-Istudju PCYC-1115-CA qed jintwerew f'Tabella 4 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS qed jintwerew fil-Figuri 2 u 3, rispettivament.

Kien hemm titjib sinifikanti b'mod statistiku li nżamm fil-plejtlits jew l-emoglobina fil-popolazzjoni ITT favur ibrutinib versus chlorambucil. F'pazjenti b'ċitopeniji fil-linja bażi, titjib ematologiku li nżamm kien: plejtlits 77.1% versus 42.9%; emoglobina 84.3% versus 45.5% għal ibrutinib u chlorambucil, rispettivament.

**Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1115-CA**

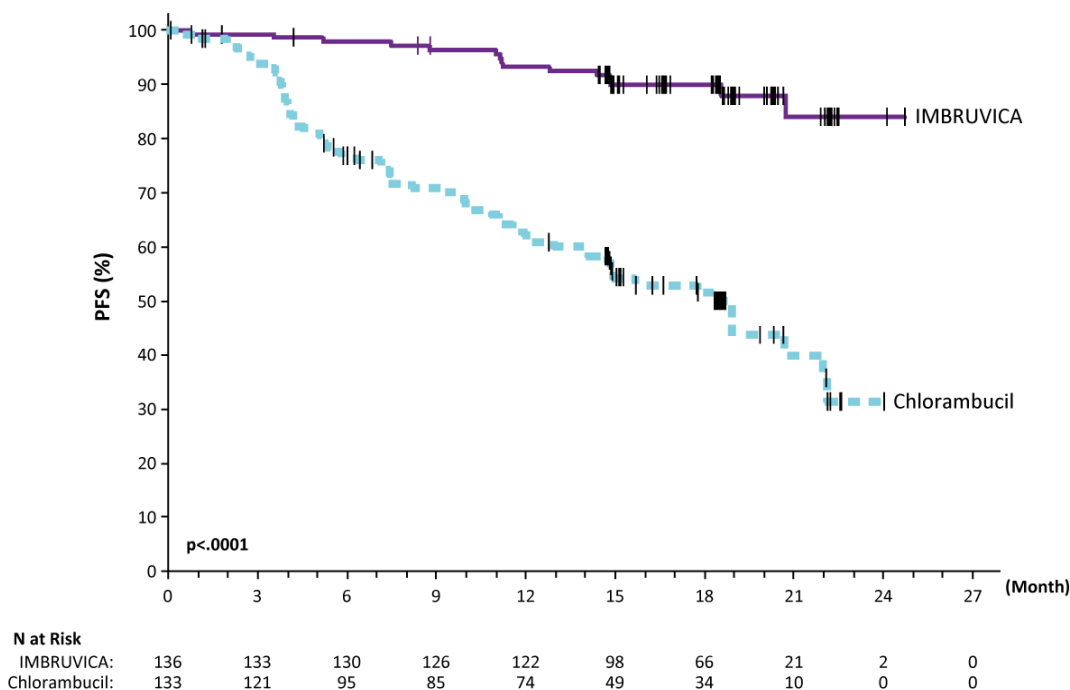
| Skop finali               | IMBRUVICA<br>N = 136 | Chlorambucil<br>N = 133 |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>          |                      |                         |
| Numru ta' avvenimenti (%) | 15 (11.0)            | 64 (48.1)               |
| Medjan (95% CI), xhur     | Ma ntlaħaqx          | 18.9 (14.1, 22.0)       |
| HR (95% CI)               | 0.161 (0.091, 0.283) |                         |
| ORR <sup>a</sup> (CR +PR) | 82.4%                | 35.3%                   |
| Valur p                   | < 0.0001             |                         |
| OS <sup>b</sup>           |                      |                         |
| Numru ta' mwiet (%)       | 3 (2.2)              | 17 (12.8)               |
| HR (95% CI)               | 0.163 (0.048, 0.558) |                         |

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; CR = rispons komplut (complete response); ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni; PR = rispons parzjali (partial response)

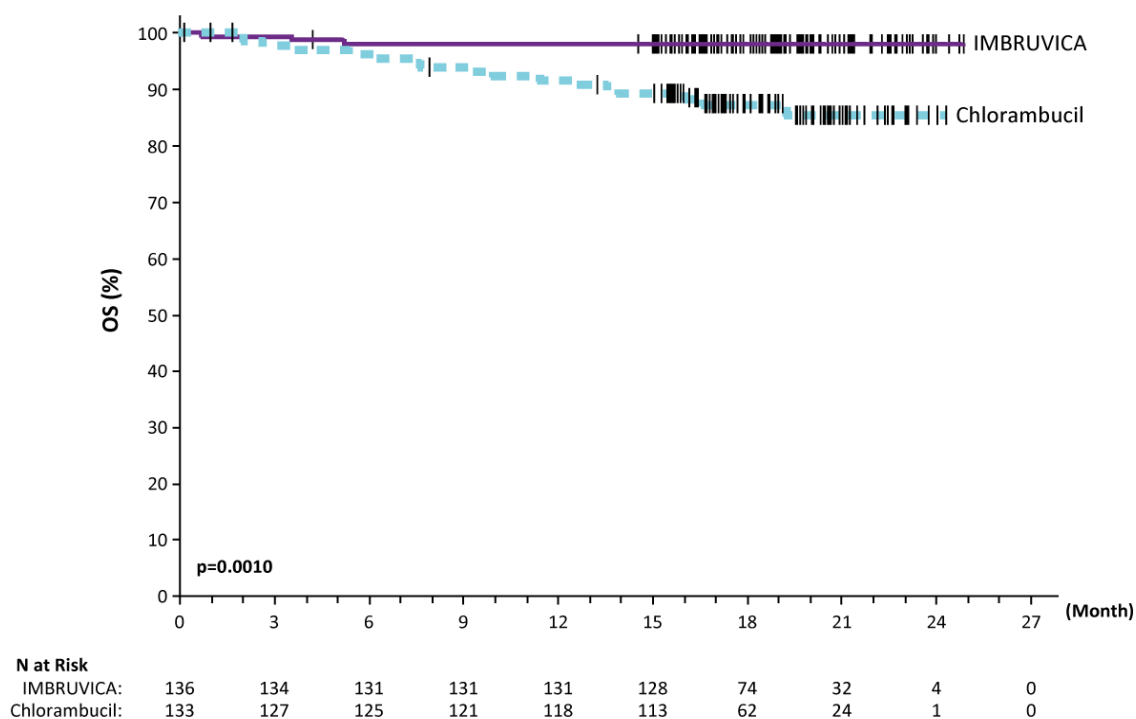
<sup>a</sup> Stmat mill-IRC, medjan ta' segwitu ta' 18.4 xahar;

<sup>b</sup> Medjan ta' OS ma ntlaħaqx fiż-żewġ ferġat.  $p < 0.005$  għal OS.

**Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA**



**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' OS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA**

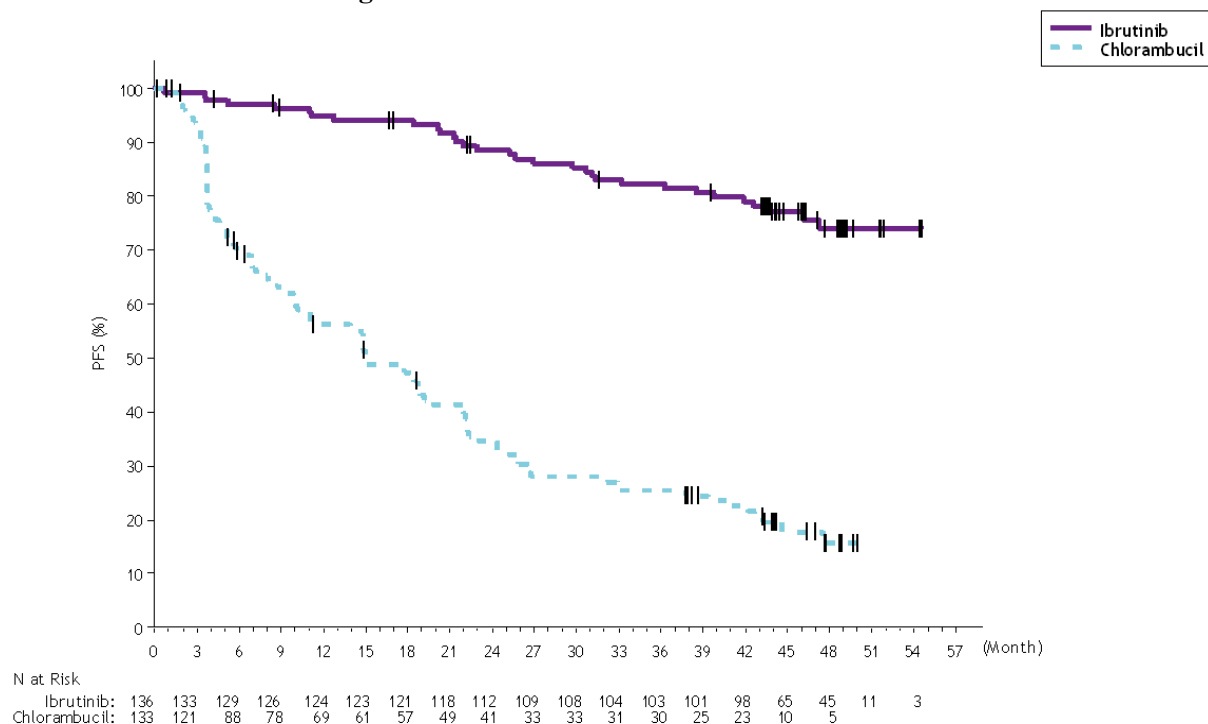


#### *Segwitu ta' 48 xahar*

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 48 xahar waqt l-Istudju PCYC-1115-CA u l-istudju ta' estensjoni tiegħu, gie osservat tnaqqis ta' 86% fir-risku ta' mewt jew progressjoni tal-marda skont l-istima tal-investigatur għall-pazjenti fil-grupp ta' IMBRUVICA. Il-medjan ta' PFS stmat mill-investigatur ma ntlahaqx fil-grupp ta' IMBRUVICA u kien 15-il xahar [95% CI (10.22, 19.35)] fil-grupp ta' chlorambucil; (HR=0.14 [95% CI (0.09, 0.21)]). L-istima ta' PFS ta' 4 snin kienet 73.9% fil-grupp ta' IMBRUVICA u 15.5% fil-grupp ta' chlorambucil, rispettivament. Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS aġġornata qed tintwera f'Figura 4. L-ORR stmat mill-investigatur kien 91.2% fil-grupp ta' IMBRUVICA versus 36.8% fil-grupp ta' chlorambucil. Ir-rata ta' CR skont il-kriterji IWCLL kienet 16.2% fil-grupp ta' IMBRUVICA versus 3.0% fil-grupp ta' chlorambucil. Fiż-żmien ta' segwitu fit-tul, total ta' 73 individwu (54.9%) li oriġinarjament kienu ntaġħzlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' chlorambucil sussegwentement għaddew biex jirċievu ibrutinib bħala trattament. L-isitma Kaplan-Meier l-aktar importanti għal OS wara 48 xahar kienet 85.5% fil-fergħa ta' IMBRUVICA.

L-effett tat-trattament ta' ibrutinib fl-Istudju PCYC-1115-CA kien konsistenti għall-pazjenti kollha b'riskju għoli b'del17p/mutazzjoni TP53, del11q, u/jew IGHV mingħajr mutazzjoni.

**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1115-CA b'48 Xahar ta' Segwitu**



#### *Terapija b'kombinazzjoni ta' mediċini*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti bCLL/SLL li ma kinitx giet ittrattata qabel ġew ivvalutati aktar fi studju arbitrarju, b'hafna ċentri, ta' fażi 3 (PCYC-1130-CA) fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' obinutuzumab versus chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab. L-istudju rreġistra fih pazjenti li kellhom età ta' 65 sena jew aktar jew età ta' <65 sena b'kondizzjonijiet mediċi fl-istess waqt, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi mkejla bi tneħħija tal-kreatinina <70 mL/min, jew il-preżenza ta' del17p/ mutazzjoni ta' TP53. Il-pazjenti (n=229) ntagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli jew chlorambucil bid-doża ta' 0.5 mg/kg fil-Jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal 6 ċikli. Fiz-żewġ gruppi tal-istudju, il-pazjenti rċievu 1 000 mg ta' obinutuzumab fil-Jiem 1, 8 u 15 tal-ewwel ċiklu, segwiti minn trattament fl-ewwel jum tal-5 ċikli sussegwenti (total ta' 6 ċikli, 28 jum il-wiehed). L-ewwel doża ta' obinutuzumab inqasmet bejn jum 1 (100 mg) u jum 2 (900 mg).

Il-medjan tal-età kien 71 sena (firxa, 40 sa 87 sena), 64% kienu rġiel, u 96% kienu Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (48%) jew 1-2 (52%) fil-linja bażi. Fil-linja bażi, 52% kellhom stadju kliniku avanzat (Stadju Rai III jew IV), 32% tal-pazjenti kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  ċm), 44% b'anemija fil-linja bażi, 22% bi tromboċitopenija fil-linja bażi, 28% kellhom CrCL <60 mL/min, u l-medjan tal-Puntegġ Assenjat ta' Mard Kumulattiv għall-Pazjenti Ġerjatriċi (CIRS-G - Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) kien 4 (firxa, 0 sa 12). Fil-linja bażi, 65% tal-pazjenti kellhom CLL/SLL b'fatturi għolja ta' riskju (del17p/mutazzjoni TP53 [18%], del11q [15%], jew IGHV mingħajr mutazzjoni [54%]).

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - Progression-free survival) giet stmata permezz tal-IRC skont il-kriterji IWCLL indikat tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 77% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni fil-grupp ta' IMBRUVICA. B'medjan ta' żmien ta' 31 xahar ta' segwitu matul l-istudju, il-PFS medjan ma ntlahaqx fil-gupp ta' IMBRUVICA+obinutuzumab u kien ta' 19-il xahar fil-grupp ta' chlorambucil+obinutuzumab. Ir-riżultati ta' effikaċja għall-Istudju PCYC-1130-CA qed jintwerew f'Tabella 5 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 5.

**Tabella 5: Risultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1130-CA**

| Skop finali                                           | IMBRUVICA+Obinutuzumab<br>N=113 | Chlorambucil+Obinutuzumab<br>N=116 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>Sopravivenza Minghajr Progressjoni<sup>a</sup></b> |                                 |                                    |
| Numru ta' avvenimenti (%)                             | 24 (21.2)                       | 74 (63.8)                          |
| Medjan (95% CI), xhur                                 | Ma ntlahaqx                     | 19.0 (15.1, 22.1)                  |
| HR (95% CI)                                           | 0.23 (0.15, 0.37)               |                                    |
| <b>Rata ta' Rispons Totali<sup>a</sup></b><br>(%)     | 88.5                            | 73.3                               |
| CR <sup>b</sup>                                       | 19.5                            | 7.8                                |
| PR <sup>c</sup>                                       | 69.0                            | 65.5                               |

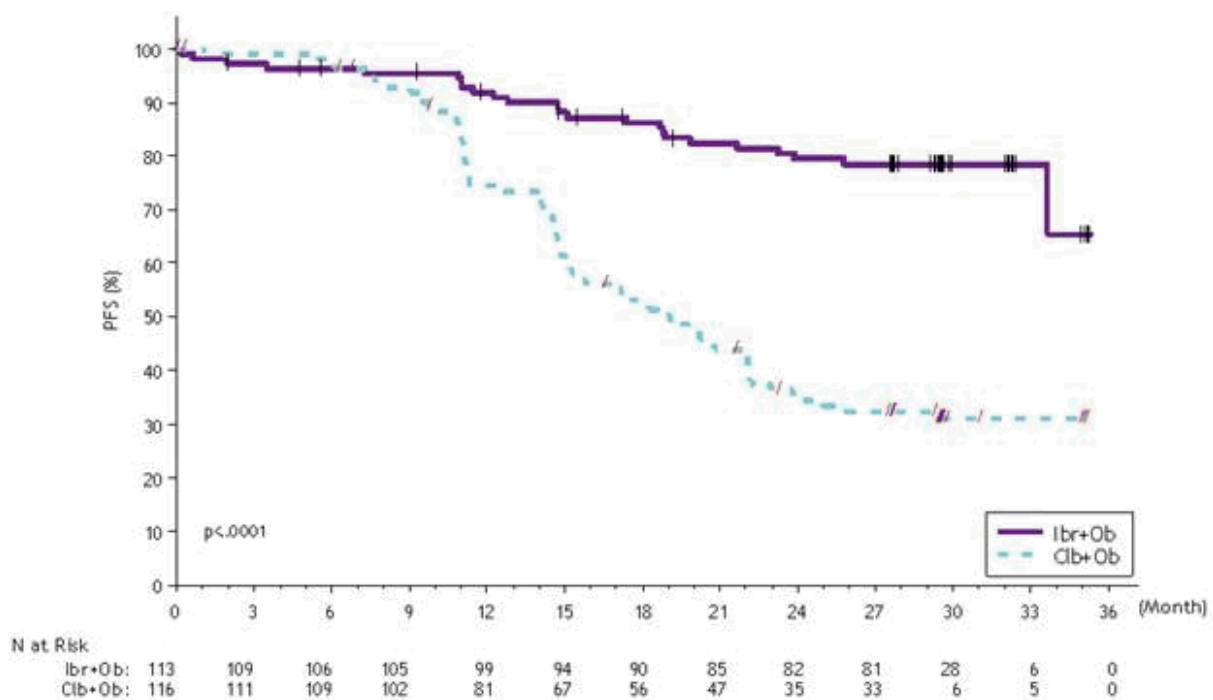
CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; HR, hazard ratio = proporzjon ta' periklu; CR, complete response = rispons shih; PR, partial response = rispons parzjali.

<sup>a</sup> Evalwat permezz ta' IRC.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjent 1 fil-grupp ta' IMBRUVICA+obinutuzumab b'rispons komplut bi rkupru mhux komplut tal-mudullun tal-ghadam (CRi).

<sup>c</sup> PR=PR+nPR.

**Figura 5: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolzzjoni ITT Population) fl-Istudju PCYC-1130-CA**



L-effett tat-trattament ta' ibrutinib kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' CLL/SLL b'riskju għoli (del17p/mutazzjoni TP53, del11q, jew IGHV minghajr mutazzjoni), b'HR għal PFS ta' 0.15 [95% CI (0.09, 0.27)], kif muri fit-Tabella 6. L-istimi tar-rati ta' PFS ta' sentejn għall-popolazzjoni ta' CLL/SLL b'riskju għoli kienu 78.8% [95% CI (67.3, 86.7)] u 15.5% [95% CI (8.1, 25.2)] fil-gruppi ta' IMBRUVICA+obinutuzumab u chlorambucil+obinutuzumab, rispettivament.

**Tabella 6: Analizi tas-Sottogrupp għal PFS (Studju PCYC-1130-CA)**

|                                                                   | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI       |
|-------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|--------------|
| L-individwi kollha                                                | 229 | 0.231                  | 0.145, 0.367 |
| <b>Riskju għoli (del17p/TP53/del11q/IGHV minghajr mutazzjoni)</b> |     |                        |              |
| Iva                                                               | 148 | 0.154                  | 0.087, 0.270 |
| Le                                                                | 81  | 0.521                  | 0.221, 1.231 |

|                                 |     |       |              |
|---------------------------------|-----|-------|--------------|
| <b>del17p/TP53</b>              |     |       |              |
| Iva                             | 41  | 0.109 | 0.031, 0.380 |
| Le                              | 188 | 0.275 | 0.166, 0.455 |
| <b>FISH</b>                     |     |       |              |
| del17p                          | 32  | 0.141 | 0.039, 0.506 |
| del11q                          | 35  | 0.131 | 0.030, 0.573 |
| Ohrajn                          | 162 | 0.302 | 0.176, 0.520 |
| <b>IGHV minghajr mutazzjoni</b> |     |       |              |
| Iva                             | 123 | 0.150 | 0.084, 0.269 |
| Le                              | 91  | 0.300 | 0.120, 0.749 |
| <b>Età</b>                      |     |       |              |
| <65                             | 46  | 0.293 | 0.122, 0.705 |
| ≥65                             | 183 | 0.215 | 0.125, 0.372 |
| <b>Mard ta' massa kbira</b>     |     |       |              |
| <5 ċm                           | 154 | 0.289 | 0.161, 0.521 |
| ≥5 ċm                           | 74  | 0.184 | 0.085, 0.398 |
| <b>Stadju Rai</b>               |     |       |              |
| 0/I/II                          | 110 | 0.221 | 0.115, 0.424 |
| III/IV                          | 119 | 0.246 | 0.127, 0.477 |
| <b>ECOG għal kull CRF</b>       |     |       |              |
| 0                               | 110 | 0.226 | 0.110, 0.464 |
| 1-2                             | 119 | 0.239 | 0.130, 0.438 |

Proporzjon ta' periklu ibbażat fuq analiżi mhux stratifikata

Reazzjonijiet ta' kwalunkwe grad marbuta mal-infużjoni kienu osservati f'25% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+obinutuzumab u 58% tal-pazjenti ttrattati bi chlorambucil+obinutuzumab.

Reazzjonijiet ta' grad 3 jew aktar jew reazzjonijiet serji marbuta mal-infużjoni ġew osservati fi 3% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+obinutuzumab u 9% tal-pazjenti ttrattati bi chlorambucil+obinutuzumab.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti li kellhom CLL jew SLL li ma kinitx ġiet trattata qabel ġew evalwati aktar fi studju arbitrarju, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' Fażi 3 (E1912) ta' IMBRUVICA flimkien ma' rituximab (IR) versus kimoimmunoterapija standard b'fludarabine, cyclophosphamide, u rituximab (FCR). L-istudju rreġistra pazjenti b'CLL jew SLL li ma kinux ġew ittrattati qabel li kellhom 70 sena jew anqas. Pazjenti b'del17p ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti (n=529) ntagħżlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jew jircievu IR jew inkella FCR. IMBRUVICA inġhata bid-doża ta' 420 mg kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Fludarabine inġhata bid-doża ta' 25 mg/m<sup>2</sup>, u cyclophosphamide inġhata bid-doża ta' 250 mg/m<sup>2</sup>, it-tnejn li huma fil-Jiem 1, 2, u 3 ta' Ċikli 1-6. Rituximab inbeda fiċ-Ċiklu 2 għall-grupp ta' IR u fiċ-Ċiklu 1 għall-grupp ta' FCR u inġhata bid-doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 tal-ewwel ċiklu, 325 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 2 tal-ewwel ċiklu, u 500 mg/m<sup>2</sup> f'Jum 1 tal-5 ċikli sussegwenti, għal total ta' 6 ċikli. Kull ċiklu kien 28 jum.

Il-medjan tal-età kien 58 sena (firxa, 28 sa 70 sena), 67% kienu rġiel, u 90% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 (98%) jew 2 (2%). Fil-linja bażi, 43% tal-pazjenti ppreżentaw b'Rai Stadju III jew IV, u 59% tal-pazjenti ppreżentaw b'CLL/SLL b'fatturi ta' riskju għoli (mutazzjoni TP53 [6%], del11q [22%], jew IGHV minghajr mutazzjoni [53%]).

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 37 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal E1912 qed jintwerew f'Tabella 7. Il-kurvi Kaplan-Meier għal PFS, stmati skont il-kriterji IWCLL, u OS qed jintwerew fil-Figuri 6 u 7, rispettivament.

**Tabella 7: Risultati ta' effikaċja tal-Istudju E1912**

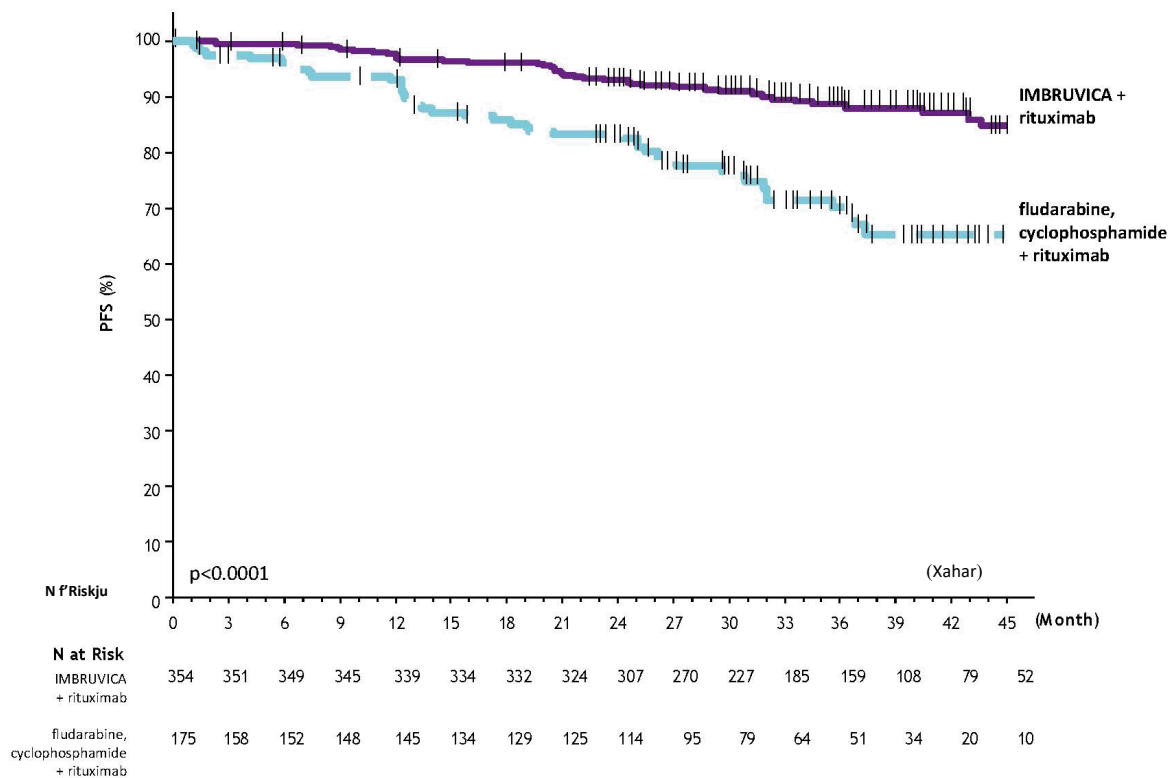
| Skop finali                              | Ibrutinib+rituximab<br>(IR)<br>N=354 | Fludarabine,<br>Cyclophosphamide, u<br>Rituximab (FCR)<br>N=175 |
|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Sopravivenza Minghajr Progressjoni       |                                      |                                                                 |
| Numru ta' avvenimenti (%)                | 41 (12)                              | 44 (25)                                                         |
| Progressjoni tal-marda                   | 39                                   | 38                                                              |
| Avvenimenti ta' mewt                     | 2                                    | 6                                                               |
| Medjan (95% CI), xhur                    | NE (49.4, NE)                        | NE (47.1, NE)                                                   |
| HR (95% CI)                              | 0.34 (0.22, 0.52)                    |                                                                 |
| Valur p <sup>a</sup>                     | <0.0001                              |                                                                 |
| Sopravivenza totali                      |                                      |                                                                 |
| Numru ta' mwiet (%)                      | 4 (1)                                | 10 (6)                                                          |
| HR (95% CI)                              | 0.17 (0.05, 0.54)                    |                                                                 |
| Valur p <sup>a</sup>                     | 0.0007                               |                                                                 |
| Rata ta' Rispons Totali <sup>b</sup> (%) | 96.9                                 | 85.7                                                            |

<sup>a</sup> Valur-p huwa minn test log-rank mhux stratifikat.

<sup>b</sup> Evalwat mill-investigatur.

HR = proporzjona ta' periklu; NE = ma jistax jiġi evalwat

**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju E1912**



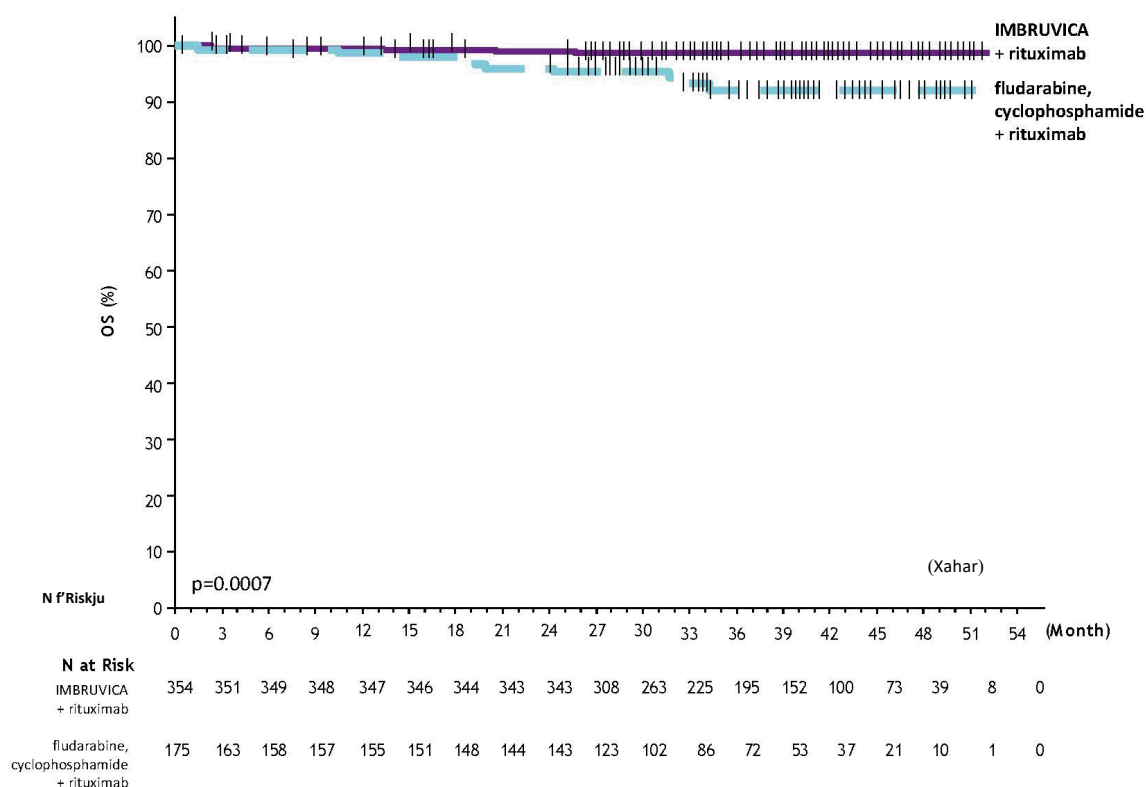
L-effett tat-trattament ta' ibrutinib kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' CLL/SLL b'riskju għoli (mutazzjoni TP53, dell 11q, jew IGHV mingħajr mutazzjoni), b'HR ta' PFS ta' 0.23 [95% CI (0.13, 0.40)],  $p < 0.0001$ , kif qed jintwera f' Tabella 8. Ir-rata tal-istimi ta' PFS fuq 3 snin għall-popolazzjoni ta' CLL/SLL b'riskju għoli kienu 90.4% [95% CI (85.4, 93.7)] u 60.3% [95% CI (46.2, 71.8)] fil-gruppi ta' IR u FCR, rispettivament.

**Tabella 8: Analizi ta' Sottogrupp ta' PFS (Study E1912)**

|                                                            | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI       |
|------------------------------------------------------------|-----|------------------------|--------------|
| L-individwi kollha                                         | 529 | 0.340                  | 0.222, 0.522 |
| <b>Riskju għoli (TP53/del11q/IGHV mingħajr mutazzjoni)</b> |     |                        |              |
| Iva                                                        | 313 | 0.231                  | 0.132, 0.404 |
| Le                                                         | 216 | 0.568                  | 0.292, 1.105 |
| <b>del11q</b>                                              |     |                        |              |
| Iva                                                        | 117 | 0.199                  | 0.088, 0.453 |
| Le                                                         | 410 | 0.433                  | 0.260, 0.722 |
| <b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>                            |     |                        |              |
| Iva                                                        | 281 | 0.233                  | 0.129, 0.421 |
| Le                                                         | 112 | 0.741                  | 0.276, 1.993 |
| <b>Mard ta' massa kbira</b>                                |     |                        |              |
| <5 ċm                                                      | 316 | 0.393                  | 0.217, 0.711 |
| ≥5 ċm                                                      | 194 | 0.257                  | 0.134, 0.494 |
| <b>Stadju Rai</b>                                          |     |                        |              |
| 0/I/II                                                     | 301 | 0.398                  | 0.224, 0.708 |
| III/IV                                                     | 228 | 0.281                  | 0.148, 0.534 |
| <b>ECOG</b>                                                |     |                        |              |
| 0                                                          | 335 | 0.242                  | 0.138, 0.422 |
| 1-2                                                        | 194 | 0.551                  | 0.271, 1.118 |

Proporzjon ta' periklu bbażat fuq analiżi mhux stratifikata

**Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ta' OS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju E1912**



### Terapija kumbinata b' dewmien fiss

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b' dewmien fiss b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax versus chlorambucil f'kombinazzjoni ma' obinutuzumab f'pazjenti b'CLL li ma kienux ittrattati minn qabel kienu evalwati fi studju arbitrarju, open-label, ta' fażi 3 (CLL3011). L-istudju rreġistra pazjenti b'CLL li ma kienx ittrattat minn qabel li kellhom 65 sena jew aktar, u pazjenti adulti b'età <65 sena b'puntegġ CIRS >6 jew CrCL ≥30 sa <70 mL/min. Pazjenti b'del 17p jew mutazzjonijiet ta' TP53

magħrufa kienu esklużi. Il-pazjenti (n=211) ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jirċievu jew IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax jew chlorambucil f'kombinazzjoni ma' obinutuzumab. Il-pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax irċievew IMBRUVICA bħala sustanza waħedha għal 3 ċikli segwiti minn IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax għal 12-il ċiklu (li jinkludi skeda ta' titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimgħat). Kull ċiklu kien ta' 28 jum. IMBRUVICA kien mogħti f'doża ta' 420 mg kuljum. Venetoclax kien mogħti kuljum, b'bidu ta' 20 mg għal ġimgħa, segwit b'ġimgħa f'kull livell ta' doża ta' 50 mg, 100 mg u 200 mg, imbagħad id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 400 mg. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għal fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab irċievew trattament għal 6 ċikli. Obinutuzumab kien mogħti f'doża ta' 1 000 mg f'Jiem 1, 8 u 15 f'Ċiklu 1. F'Ċiklu 2 sa 6, 1 000 mg obinutuzumab kien mogħti f'Jum 1. Chlorambucil kien mogħti f'doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem f'Jiem 1 u 15 ta' Ċikli 1 sa 6. Il-pazjenti bi progress ikkonfermat bil-kriterji IWCLL wara t-tlestija ta' kull kors b'dewmien fiss setgħu jiġu ttrattati b'IMBRUVICA bħala sustanza waħedha.

Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena (firxa, 47 sa 93 sena), 58% kienu rġiel, u 96% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 (35%), 1 (53%), jew 2 (12%). Fil-linja bażi, 18% tal-pazjenti pprezentaw b'CLL b'del 11q u 52% b'IGHV mingħajr mutazzjoni.

Fl-assessjar tal-linja bażi għar-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur, 25% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Wara 3 ċikli ta' terapija li tintroduċi b'IMBRUVICA bħala sustanza waħedha, 2% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Piż għoli tat-tumur kien definit bħala kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 10$  cm; jew kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 5$  cm u għadd assolut tal-limfoċiti  $\geq 25 \times 10^9/L$ .

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 28 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal Studju CLL3011 assessjat b'IRC skont il-kriterji IWCLL qed jintwerew f'Tabella 9, Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 8, u r-rati tan-negattività tal-marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) huma muriġa f'Tabella 10.

**Tabella 9: Riżultati tal-Effikaċja fi Studju CLL3011**

| Skop finali <sup>a</sup>                        | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106 | Chlorambucil +<br>Obinutuzumab<br>N=105 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>       |                                 |                                         |
| Numru ta' avvenimenti (%)                       | 22 (20.8)                       | 67 (63.8)                               |
| Medjan (95% CI), xhur                           | NE (31.2, NE)                   | 21.0 (16.6, 24.7)                       |
| HR (95% CI)                                     | 0.22 (0.13, 0.36)               |                                         |
| Valur P <sup>b</sup>                            | <0.0001                         |                                         |
| <b>Rata ta' Rispons Komplut (%)<sup>c</sup></b> | 38.7                            | 11.4                                    |
| 95% CI                                          | (29.4, 48.0)                    | (5.3, 17.5)                             |
| Valur P <sup>d</sup>                            | <0.0001                         |                                         |
| <b>Rata ta' Rispons Globali (%)<sup>e</sup></b> | 86.8                            | 84.8                                    |
| 95% CI                                          | (80.3, 93.2)                    | (77.9, 91.6)                            |

<sup>a</sup> Abbażi ta' assessjar IRC

<sup>b</sup> Il-valur P huwa minn log-rank test stratifikat

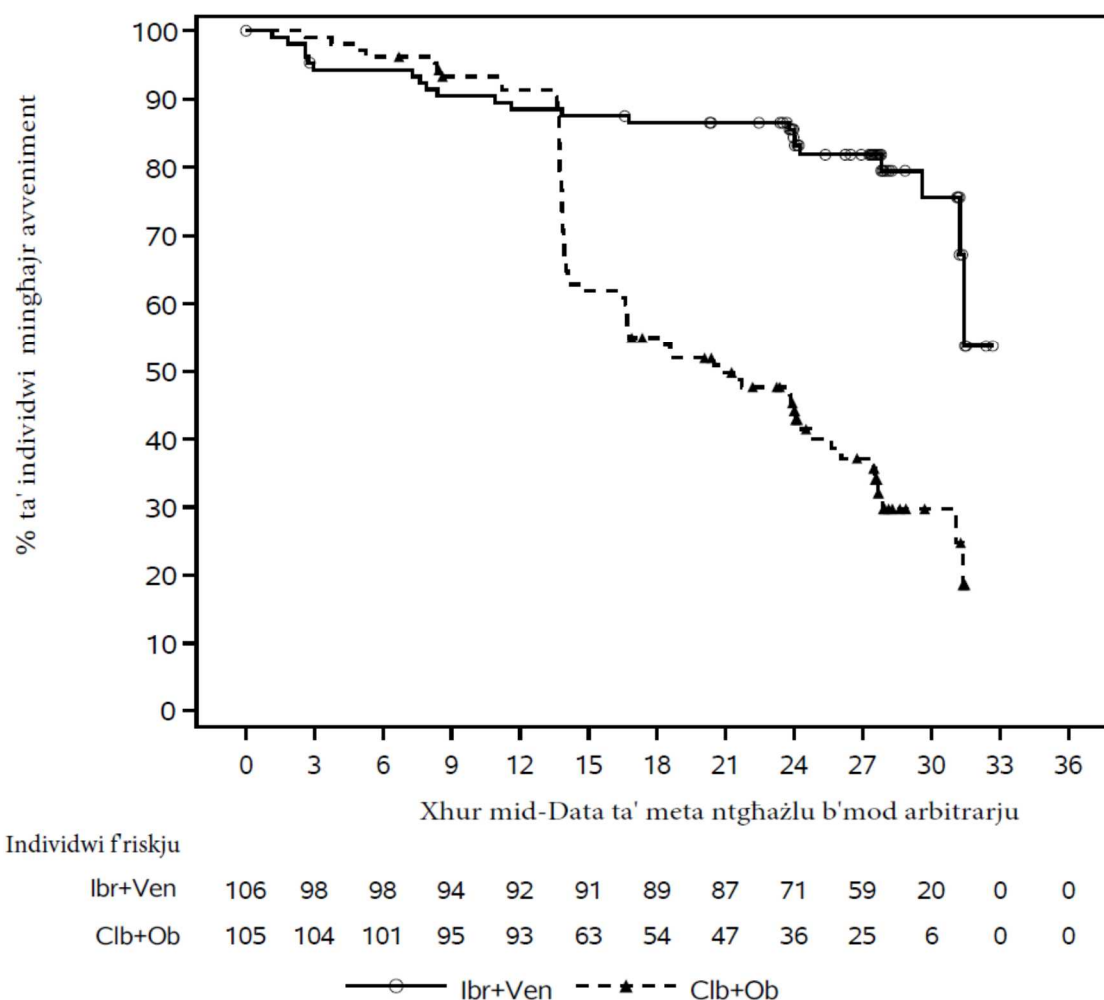
<sup>c</sup> Jinkludi 3 pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA + venetoclax b'rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut (CRi, complete response with incomplete marrow recovery)

<sup>d</sup> Il-valur P huwa minn Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test

<sup>e</sup> Rispons globali = CR+CRi+nPR+PR

CR = rispons komplut; CRi = rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut; HR = proporzjon ta' periklu; NE = ma jistax jiġi evalwat; nPR = rispons parzjali nodulari; PR = rispons parzjali

**Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni (Popolazzjoni ITT) f'Pazjenti b'CLL fi Studju CLL3011**



L-effett ta' trattament ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax kien konsistenti fil-popolazzjoni kollha ta' riskju għoli għal CLL (mutazzjoni TP53, del 11q, jew IGHV bla mutazzjoni), b'HR ta' PFS ta' 0.23 [95% CI (0.13, 0.41)].

Id-data ta' sopravivenza globali ma kienux maturi. B'segwitu medjan ta' 28 xahar, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn il-fergħat ta' trattament b'total ta' 23 mewta: 11 (10.4%) fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 12 (11.4%) fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab b' HR ta' OS ta' 1.048 [95% CI (0.454, 2.419)]. Wara segwitu addizzjonali ta' 6 xhur, 11 (10.4%) u 16 (15.2%) mewta kienu rappurtati fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab, rispettivament b'HR ta' OS stmat ta' 0.760 [95% CI (0.352, 1.642)].

**Tabella 10: Rati ta' Negattività tal-Marda Residwa Minima fi Studju CLL3011**

|                                     | Analizi NGS <sup>a</sup>        |                                      | Citometrija tal-fluss <sup>b</sup> |                                      |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                                     | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106 | Chlorambucil + Obinutuzumab<br>N=105 | IMBRUVICA + Venetoclax<br>N=106    | Chlorambucil + Obinutuzumab<br>N=105 |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD</b> |                                 |                                      |                                    |                                      |
| Mudullun, n (%)                     | 59 (55.7)                       | 22 (21.0)                            | 72 (67.9)                          | 24 (22.9)                            |
| 95% CI                              | (46.2, 65.1)                    | (13.2, 28.7)                         | (59.0, 76.8)                       | (14.8, 30.9)                         |
| Valur P                             | <0.0001                         |                                      |                                    |                                      |
| Demm Periferali, n (%)              | 63 (59.4)                       | 42 (40.0)                            | 85 (80.2)                          | 49 (46.7)                            |

|                                                                                  |              |              |              |              |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 95% CI                                                                           | (50.1, 68.8) | (30.6, 49.4) | (72.6, 87.8) | (37.1, 56.2) |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD Tliet Xhur Wara li t-Trattament ikun Komplet</b> |              |              |              |              |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 55 (51.9)    | 18 (17.1)    | 60 (56.6)    | 17 (16.2)    |
| 95% CI                                                                           | (42.4, 61.4) | (9.9, 24.4)  | (47.2, 66.0) | (9.1, 23.2)  |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 58 (54.7)    | 41 (39.0)    | 65 (61.3)    | 43 (41.0)    |
| 95% CI                                                                           | (45.2, 64.2) | (29.7, 48.4) | (52.0, 70.6) | (31.5, 50.4) |

Il-valuri P ġejjin minn Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test. Il-valur P għar-rata ta' negattività fil-mudullun minn NGS kien l-analiżi MRD primarja.

<sup>a</sup> Fuq bażi ta' limitu ta'  $10^{-4}$  bl-użu ta' analiżi ta' sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (clonoSEQ)

<sup>b</sup> L-MRD kien evalwat b'citometrija tal-fluss tad-demmi periferali jew tal-mudullun għal kull laboratorju ċentrali.

Id-definizzjoni ta' stat negattiv kien  $<1$  ċellula CLL għal kull 10 000 lewkoċit ( $<1 \times 10^4$ ).

CI = intervall ta' kunfidenza; NGS = sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss

Tnax-il xahar wara li t-trattament jiġi komplet, Ir-rati ta' negattività fid-demmi periferali kienu 49.1% (52/106) b'analiżi NGS u 54.7% (58/106) b'citometrija tal-fluss f'pazjenti trattati b'IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u, fil-punt ta' żmien li jikkorrispondi, kien 12.4% (13/105) b'analiżi NGS u 16.2% (17/105) b'citometrija tal-fluss f'pazjenti trattati b'chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab.

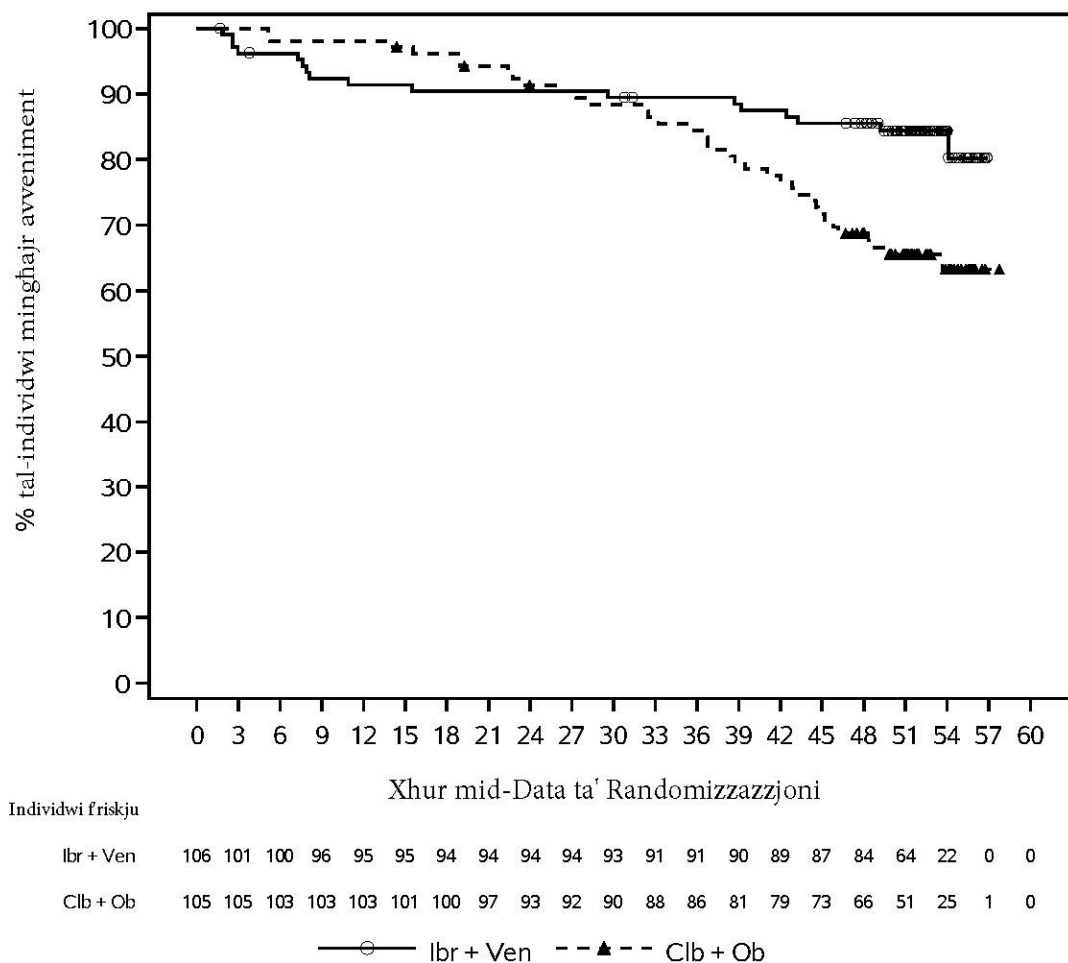
TLS kien irrappurtat f'6 pazjenti trattati b'chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab u l-ebda TLS ma kienet irrappurtata b'IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax.

Segwitu totali ta' 58 xahar (medjan ta' 52 xahar)

B'segwitu totali ta' 58 xahar (żmien medjan ta' segwitu fuq l-istudju ta' 52 xahar) fi Studju CLL3011, ġie osservat tnaqqis ta' 77% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni b'assessjar tal-investigatur għal pazjenti fil-fergħa tal-IMBRUVICA. Il-proporzjon ta' periklu totali kien ta' 0.458 [95% CI (0.257, 0.818),  $p=0.0068$  nominali, mhux tip 1 żball ikkontrollat]. Kien hemm 17 (16.0%) imwiet fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 36 (34.3%) fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab. Żmien medjan għat-trattament li jmiss ma ntlahaqx fl-ebda fergħa (HR=0.164; 95% CI: 0.081, 0.330) b'9.4% tal-individwi fil-fergħa ta' IMBRUVICA flimkien ma' venetoclax u 41% tal-individwi fil-fergħa ta' chlorambucil flimkien ma' obinutuzumab li kienu bdew terapija sussegwenti kontra l-kanċer.

Il-kurva Kaplan-Meier għal-OS hija murija f'Figura 9.

**Figura 9: Kurva Kaplan-Meier għal Sopravivenza Totali (Popolazzjoni ITT) f'Pazjenti b'CLL/SLL fi Studju CLL3011 b'Segwitu ta' 58 Xahar**



Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'dewmien fiss b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax f'pazjenti b'CLL li ma kienx trattat qabel kienu evalwati iktar f'kohort tal-istudju ta' fażi 2 b'hafna ċentri ta' 2 kohorti (PCYC-1142-CA). L-istudju rreġistra pazjenti b'CLL li ma kienx ittrattat minn qabel li kellhom 70 sena jew inqas. L-istudju rreġistra 323 pazjent, li minn dawn, 159 pazjent kienu rreġistrati għal terapija b'dewmien fiss li jikkonsisti minn 3 ċikli ta' IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha segwiti minn IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax għal 12-il ċiklu (li jinkludi skeda ta' titrazzjoni tad-doża ta' 5 ġimġhat). Kull ċiklu kien ta' 28 jum. IMBRUVICA kien mogħti f'doża ta' 420 mg kuljum. Venetoclax kien mogħti kuljum, b'bidu ta' 20 mg għal ġimġha, segwit b'ġimġha f'kull livell ta' doża ta' 50 mg, 100 mg u 200 mg, imbagħad id-doża ta' kuljum rakkomandata ta' 400 mg. Il-pazjenti bi progress ikkonfermat bil-kriterji IWCLL wara t-tlestija ta' kors b'dewmien fiss setgħu jiġu ttrattati mill-ġdid b'IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha.

Il-medjan tal-età kien ta' 60 sena (firxa, 33 sa 71 sena), 67% kienu rġiel, u 92% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 (69%) jew 1 (31%). Fil-linja bażi, 13% tal-pazjenti kellhom del 17p, 18% b'del 11q, 17% bil-mutazzjoni del 17p/TP53, 56% b'IGHV mhux immutat u 19% b'karjotip kumpless. F'analizi fil-linja bażi għar-riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur, 21% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur.

Wara 3 ċikli ta' terapija li tintroduċi b'IMBRUVICA b'hala sustanza waħedha, 1% tal-pazjenti kellhom piż għoli tat-tumur. Piż għoli tat-tumur kien definit b'hala kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 10$  cm; jew kwalunkwe għoqda tal-limfa  $\geq 5$  cm u għadd assolut tal-limfoċiti  $\geq 25 \times 10^9/L$ .

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 28 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja għal PCYC-1142-CA assessjat b'IRC skont il-kriterji IWCLL qed jintwerew f'Tabella 11 u r-rati tan-negattività tal-marda residwa minima (MRD, minimal residual disease) huma murija f'Tabella 12.

**Table 11: Efficacy Results in Study PCYC 1142-CA (Fixed Duration Cohort)**

| Skop finali <sup>a</sup>                           | IMBRUVICA + Venetoclax      |                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                                    | Mingħajr Del 17p<br>(N=136) | Kollha<br>(N=159) |
| <b>Rata ta' Rispons Globali, n (%)<sup>b</sup></b> | 130 (95.6)                  | 153 (96.2)        |
| 95% CI (%)                                         | (92.1, 99.0)                | (93.3, 99.2)      |
| <b>Rata ta' Rispons Komplut, n (%)<sup>c</sup></b> | 83 (61.0)                   | 95 (59.7)         |
| 95% CI (%)                                         | (52.8, 69.2)                | (52.1, 67.4)      |
| Dewmien medjan ta' CR, xhur (medda) <sup>d</sup>   | NE (0.03+, 24.9+)           | NE (0.03+, 24.9+) |

<sup>a</sup> Abbażi ta' assessjar IRC

<sup>b</sup> Rispons globali = CR + CRi + nPR + PR

<sup>c</sup> Jinkludi 3 pazjenti b'rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut (Cri, complete response with incomplete marrow recovery)

<sup>d</sup> Sinjal '+' jindika osservazzjoni ċensurata

CR = rispons komplut; CRi = rispons komplut bi rkupru tal-mudullun mhux komplut; nPR = rispons parzjali nodulari; PR = rispons parzjali; NE = ma jistax jiġi evalwat

**Tabella 12: Rati ta' Negattività tal-Marda Residwa Minima fi Studju PCYC 1142-CA (Kohort ta' Dewmien Fiss)**

| Skop finali                                                                      | IMBRUVICA + Venetoclax      |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                                                                  | Mingħajr Del 17p<br>(N=136) | Kollha<br>(N=159) |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD</b>                                              |                             |                   |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 84 (61.8)                   | 95 (59.7)         |
| 95% CI                                                                           | (53.6, 69.9)                | (52.1, 67.4)      |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 104 (76.5)                  | 122 (76.7)        |
| 95% CI                                                                           | (69.3, 83.6)                | (70.2, 83.3)      |
| <b>Rata ta' Negattività tal-MRD Tliet Xhur Wara li t-Trattament ikun Komplut</b> |                             |                   |
| Mudullun, n (%)                                                                  | 74 (54.4)                   | 83 (52.2)         |
| 95% CI                                                                           | (46.0, 62.8)                | (44.4, 60.0)      |
| Demm Periferali, n (%)                                                           | 78 (57.4)                   | 90 (56.6)         |
| 95% CI                                                                           | (49.0, 65.7)                | (48.9, 64.3)      |

L-MRD kien evalwat b'ċitometrija tal-fluss tad-demmm periferali jew tal-mudullun għal kull laboratorju ċentrali.

Id-definizzjoni ta' stat negattiv kien <1 ċellula CLL għal kull 10 000 lewkoċit (<1×10<sup>4</sup>).

CI = intervall ta' kunfidenza

F'pazjenti bil-mutazzjoni 17p/TP53 (n=27) fi PCYC-1142-CA, ir-rata globali ta' rispons fuq bażi ta' assessjar tal-IRC kien 96.3%; ir-rata ta' rispons komplut kienet 55.6% u d-dewmien medjan ta' rispons komplut ma ntlahaqx (medda, 4.3 sa 22.6 xhur). Ir-rata ta' negattività tal-MRD f'pazjenti bil-mutazzjoni del 17p/TP53 3 xhur wara li t-trattament ġie komplut fil-mudullun u fid-demmm periferali kienet 40.7% u 59.3%, rispettivament.

L-ebda TLS ma kien irrappurtat f'pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA f'kombinazzjoni ma' venetoclax.

*Pazjenti b'CLL li mill-inqas irċiew terapija wahda qabel*

*Sustanza wahda*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti b'CLL intweriet fi studju wiehed mhux ikkontrollat u fi studju wiehed arbitrarju kkontrollat. L-istudju *open-label*, b'hafna ċentri (PCYC-1102-CA) kien jinkludi 51 pazjent b'CLL rikaduta jew refrattarja, li rċiew 420 mg darba kuljum. IMBRUVICA ngħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-medjan tal-età kien 68 sena (firxa: 37 sa 82 sena), medjan ta' żmien mid-dijanjosji kien 80 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 4 (medda: 1 sa 12-il trattament), inkluż 92.2% li qabel hađu analoġu ta' nukleosajd, 98.0% li qabel hađu rituximab, 86.3% li qabel hađu alkylator, 39.2% li qabel hađu

bendamustine u 19.6% li qabel hađu ofatumumab. Fil-linja bażi, 39.2% tal-pazjenti kellhom Rai Stadju IV, 45.1% kellhom mard ta' massa kbira ( $\geq 5$  cm), 35.3% kellhom del17p u 31.4% kellhom del11q mill-kromosoma.

ORR ġie stmat skont il-kriterji IWCLL tal-2008 minn investigaturi u IRC. Fil-medjan ta' tul ta' żmien ta' segwitu ta' 16.4 xhur, l-ORR ta' IRC għall-51 pazjent li rkadew jew li kienu refrattarji għat-trattament kien 64.7% (95% CI: 50.1%; 77.6%), kollha kemm huma PRs. L-ORR inkluż PR b'limfoċitosi kien 70.6%. Il-medjan ta' żmien għar-rispons kien 1.9 xhur. Id-DOR kienet fuq firxa minn 3.9 sa 24.2+ xhur. Il-medjan ta' DOR ma' ntlahaqx.

Sar studju ta' fażi 3, arbitrarju, b'hafna ċentri, *open-label*, ta' IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) f'pazjenti b'CLL rikaduta jew refrattarja. Il-pazjenti (n = 391) ntagħżlu kif inzerata 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli, jew ofatumumab sa 12-il doża (300/2 000 mg). Sebgha u hamsin pazjent li kienu ntgħażlu kif inzerata biex jiehdu ofatumumab inqalbu fuq IMBRUVICA wara li kellhom progressjoni. Il-medjan tal-età kien 67 sena (firxa: 30 sa 88 sena), 68% kienu rġiel, u 90% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' hila ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-medjan ta' żmien mid-dijanjosi kien 91 xahar u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 2 (firxa: 1 sa 13-il trattament). Fil-linja bażi, 58% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed  $\geq 5$  cm. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom del17p (b'50% tal-pazjenti li kellhom del17p/mutazzjoni TP53, 24% kellhom del11q mill-kromosoma u 47% tal-pazjenti kellhom IGHV mingħajr mutazzjoni.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression free survival*) kif stmata minn IRC skont il-kriterji IWCLL kienet tindika tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 78% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni għal pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Analizi ta' OS uriet tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 57% fir-riskju ta' mewt għal pazjenti fil-fergħa ta' IMBRUVICA. Riżultati ta' effikaċja għall-Istudju PCYC-1112-CA qed jntwerew f'Tabella 13.

**Tabella 13: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'CLL (Studju PCYC-1112-CA)**

| Punt finali                                  | IMBRUVICA<br>N = 195                                                                             | Ofatumumab<br>N = 196 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PFS medjana                                  | Ma ntlahaqx                                                                                      | 8.1 xhur              |
|                                              | HR = 0.215 [95% CI: 0.146; 0.317]                                                                |                       |
| OS <sup>a</sup>                              | HR = 0.434 [95% CI: 0.238; 0.789] <sup>b</sup><br>HR = 0.387 [95% CI: 0.216; 0.695] <sup>c</sup> |                       |
| ORR <sup>d, e</sup> (%)                      | 42.6                                                                                             | 4.1                   |
| ORR inkluż PR b'limfoċitosi <sup>d</sup> (%) | 62.6                                                                                             | 4.1                   |

HR = Proporzjon ta' periklu; CI= Interval ta' kunfidenza; ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni; PR = Rispons parzjali

<sup>a</sup> Medjan ta' OS ma ntlahaqx fiż-żewġ fergħat.  $p < 0.005$  għal OS.

<sup>b</sup> Pazjenti li ntgħażlu kif inzerata biex jiehdu ofatumumab ġew iċċensurati meta bdew IMBRUVICA jekk dan kien japplika.

<sup>c</sup> Analizi ta' sensittività li fiha l-pazjenti li nqalbu mill-ferħa ta' ofatumumab ma ġewx iċċensurati fid-data tal-ewwel doża ta' IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Skont IRC. Irrepeti l-iskans b'CT mehtieġa biex tikkonferma r-rispons.

<sup>e</sup> Il-PRs kollha miksuba;  $p < 0.0001$  għal ORR.

Medjan ta' żmien ta' segwitu fl-istudju=9 xhur

L-effikaċja kienet tixxiebah fis-sottogruppi kollha eżaminati, inkluż f'pazjenti bi del17p fil-kromożoma jew mingħajru, fattur ta' stratifikazzjoni speċifikat minn qabel (Tabella 14).

**Tabella 14: Analizi ta' PFS ta' sottogrupp (Studju PCYC-1112-CA)**

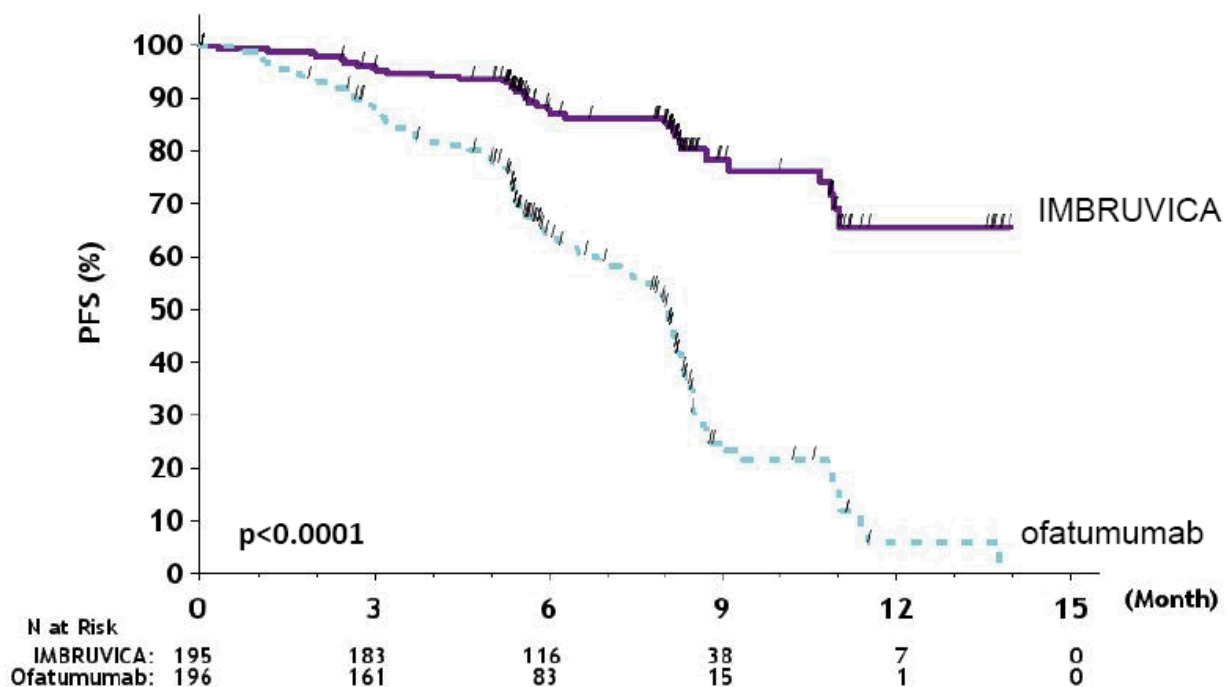
|                    | N   | Proporzjon ta' Periklu | 95% CI         |
|--------------------|-----|------------------------|----------------|
| L-individwi kollha | 391 | 0.210                  | (0.143; 0.308) |
| del17p Iva         | 127 | 0.247                  | (0.136; 0.450) |

|                                          |     |       |                |
|------------------------------------------|-----|-------|----------------|
| Le                                       | 264 | 0.194 | (0.117; 0.323) |
| Mard refrattarju għal analogu ta' purine |     |       |                |
| Iva                                      | 175 | 0.178 | (0.100; 0.320) |
| Le                                       | 216 | 0.242 | (0.145; 0.404) |
| Età                                      |     |       |                |
| < 65                                     | 152 | 0.166 | (0.088; 0.315) |
| ≥ 65                                     | 239 | 0.243 | (0.149; 0.395) |
| Numru ta' linji qabel                    |     |       |                |
| < 3                                      | 198 | 0.189 | (0.100; 0.358) |
| ≥ 3                                      | 193 | 0.212 | (0.130; 0.344) |
| Mard ta' massa kbira                     |     |       |                |
| < 5 cm                                   | 163 | 0.237 | (0.127; 0.442) |
| ≥ 5 cm                                   | 225 | 0.191 | (0.117; 0.311) |

Proporzjon ta' periklu abbaži ta' analizi mhux stratifikata

Il-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera f'Figura 10.

**Figura 10: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1112- CA**

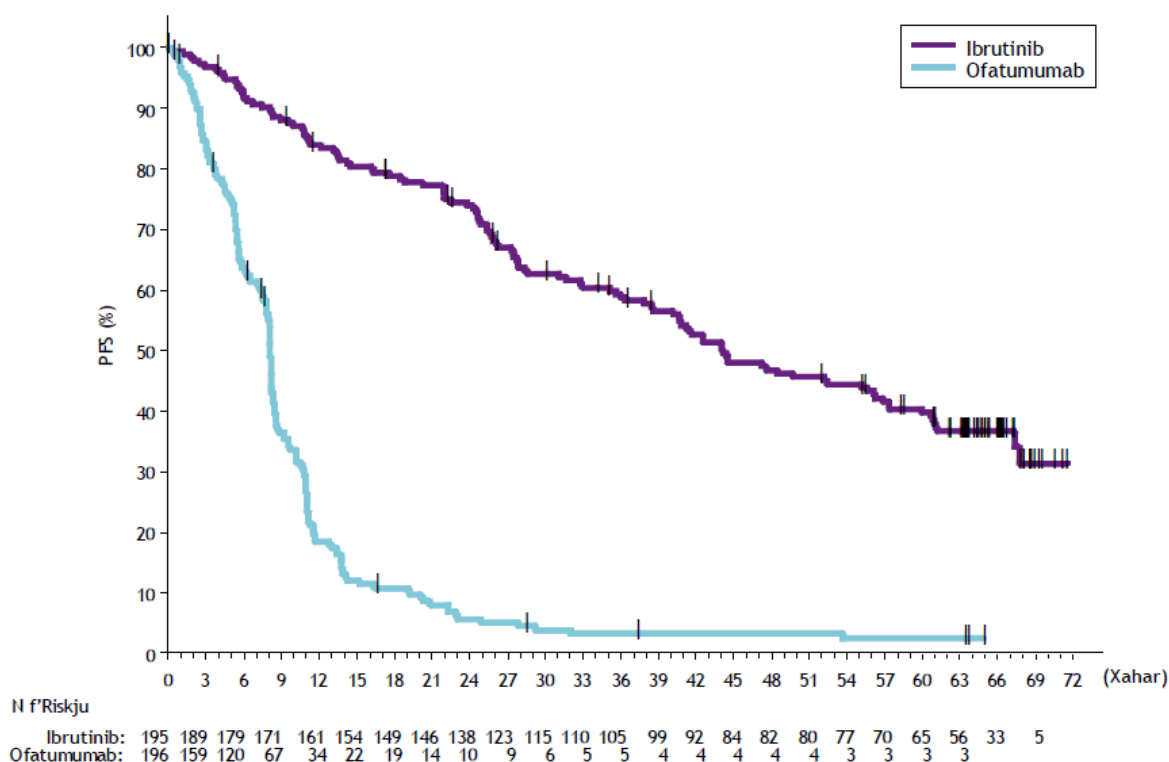


#### Analizi finali fil-65 xahar ta' segwitu

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 65 xahar waqt l-Istudju PCYC-1112-CA, gie osservat tnaqqis ta' 85% fir-riskju ta' mewt jew progressjoni permezz ta' stima tal-investigatur għall-pazjenti fil-grupp ta' IMBRUVICA. Il-medjan ta' PFS stmat mill-investigatur skont il-kriterji IWCLL kien ta' 44.1 xhur [95% CI (38.47, 56.18)] fil-grupp ta' IMBRUVICA u 8.1 xhur [95% CI (7.79, 8.25)] fil-grupp ta' ofatumumab, rispettivament; HR=0.15 [95% CI (0.11, 0.20)]. Il-kurva Kaplan-Meier aġġornata ta' PFS qed tintwera f'Figura 11. L-ORR stmat mill-investigatur fil-grupp ta' IMBRUVICA kien 87.7% versus 22.4% fil-fergħa ta' ofatumumab. Fiż-żmien tal-analizi finali, 133 (67.9%) mill-196 individwu li oriġinarjament kienu ntagħzlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' trattament b'ofatumumab kienu nqalbu fuq trattament b'ibrutinib. Il-medjan ta' PFS2 stmat mill-investigatur (żmien mill-għażla arbitrarja sal-avveniment ta' PFS wara l-ewwel terapija antineoplastika sussegwenti) skont il-kriterji ta' IWCLL kien ta' 65.4 xhur [95% CI (51.61, ma setgħux jiġu stmati)] fil-grupp ta' IMBRUVICA u 38.5 xhur [95% CI (19.98, 47.24)] fil-grupp ta' ofatumumab, rispettivament; HR=0.54 [95% CI (0.41, 0.71)]. Il-medjan ta' OS kien 67.7 xhur [95% CI (61.0, ma setgħux jiġu stmati)] fil-grupp ta' IMBRUVICA.

L-effett tat-trattament ta' ibrutinib fl-Istudju PCYC-1112-CA kien konsistenti għall-pazjenti kollha li kellhom riskju għoli del17p/mutazzjoni f' TP53, del11q, u/jew IGHVmingħajr mutazzjoni.

**Figura 11: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-istudju PCYC-1112-CA fl-Analiżi Finali b'65 xahar ta' Segwitu**



#### Terapija kkombinata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'pazjenti li kienu ttrattati għal CLL qabel għew ivvalutati aktar fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri ta' fażi 3 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' BR versus placebo + BR (Studju CLL3001). Il-pazjenti (n = 578) ntgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum jew placebo flimkien ma' BR sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti kollha rċievu BR għal massimu ta' sitt ċikli ta' 28 jum. Bendamustine ingħata bid-doża ta' 70 mg/m<sup>2</sup> b'infużjoni mill-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Ċiklu 1, fil-Jiem 2 u 3, u f'Ċikli 2-6, fil-Jiem 1 u 2, sa 6 ċikli. Rituximab ingħata bid-doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> fl-ewwel ċiklu f'Jum 1, u 500 mg/m<sup>2</sup> fiċ-Ċikli 2 sa 6, f'Jum 1. Disghin pazjent li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-placebo + BR qalbu u bdew jirċievu IMBRUVICA wara konferma ta' progressjoni minn IRC. Il-medjan tal-età kien ta' 64 sena (firxa, minn 31 sa 86 sena), 66% kienu rġiel, u 91% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' esekuzzjoni ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-hin medjan mid-dijanjosi kien 6 snin u n-numru medjan ta' trattamenti qabel kien ta' 2 (firxa, minn trattament 1 sa 11-il trattament). Fil-linja bażi, 56% tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed ≥ 5 cm, 26% kellhom del11q mill-kromosoma.

Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS, Progression free survival) giet ivvalutata mill-IRC skont il-kriterji IWCLL. Ir-riżultati ta' effikaċja għall-Istudju CLL3001 qed jintwerew f'Tabella 15.

**Tabella 15: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'CLL (Studju CLL3001)**

| Skop finali           | IMBRUVICA + BR<br>N = 289         | Placebo + BR<br>N = 289 |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| PFS <sup>a</sup>      |                                   |                         |
| Medjan (95% CI), xhur | Ma ntlaħaqx                       | 13.3 (11.3, 13.9)       |
|                       | HR = 0.203 [95% CI: 0.150, 0.276] |                         |
| ORR <sup>b</sup> %    | 82.7                              | 67.8                    |

|                 |                                   |
|-----------------|-----------------------------------|
| OS <sup>c</sup> | HR = 0.628 [95% CI: 0.385, 1.024] |
|-----------------|-----------------------------------|

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' riskju; ORR = rata ta' rispons globali; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni

<sup>a</sup> Ivvalutat permezz ta' IRC

<sup>b</sup> ORR (rispons shih, rispons shih b'irkupru inkomplut tal-mudullun, rispons nodulari parzjali, rispons parzjali) ivvalutat permezz ta' IRC

<sup>c</sup> Il-medjan ta' OS ma ntlahaqx fiż-żewġ ferġat

## WM

### Sustanza waħda

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'WM (limfoma limfoplasmaċitika li terġi IgM) ġew ivvalutati fi prova open-label, b'ħafna ċentri, b'ferġa waħda ta' 63 pazjent li kienu ġew ittrattati qabel. Il-medjan tal-età kien 63 sena (firxa: 44 sa 86 sena), 76% kienu rġiel, u 95% kienu Kawkasi. Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 fil-linja bażi. Il-medjan tal-ħin minn meta saret id-dijanjosji kien ta' 74 xahar, u l-medjan tan-numru ta' trattamenti qabel kien 2 (firxa minn: trattament wieħed sa 11-il trattament). Fil-linja bażi, il-medjan tal-valur ta' IgM fis-serum kien 3.5 g/dL, u 60% tal-pazjenti kienu anemiċi (emoglobina  $\leq$  11 g/dL jew 6.8 mmol/L).

IMBRUVICA ngħata mill-ħalq bid-doża ta' 420 mg darba kuljum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-iskop finali primarju f'dan l-istudju kien ORR skont il-valutazzjoni tal-investigatur. L-ORR u d-DOR ġew ivvalutati bl-użu ta' kriterji adottati mit-Tielet Workshop Internazzjonali ta' WM. Risponsi għal IMBRUVICA qed jinwerew f'Tabella 16.

**Tabella 16: ORR u DOR f'pazjenti b'WM**

|                                 | Total (N = 63)    |
|---------------------------------|-------------------|
| ORR (%)                         | 87.3              |
| 95% CI (%)                      | (76.5, 94.4)      |
| VGPR (%)                        | 14.3              |
| PR (%)                          | 55.6              |
| MR (%)                          | 17.5              |
| Medjan ta' xhur ta' DOR (firxa) | NR (0.03+, 18.8+) |

CI = confidence interval; DOR = tul tar-rispons; NR = ma ntlahaqx (not reached); MR = rispons żgħir (minor response);

PR = rispons parzjali (partial response); VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna (very good partial response);

ORR = MR+PR+VGPR

Żmien medjan ta' segwitu fl-istudju=14.8 xahar

Il-medjan tal-ħin għar-rispons kien xahar (firxa: 0.7-13.4 xhur).

Ir-riżultati ta' effikaċja ġew ivvalutati wkoll minn IRC fejn intwera ORR ta' 83%, b'rata ta' VGPR ta' 11% u rata ta' PR ta' 51%.

### Terapija kombinata

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMBRUVICA f'WM ġew ivvalutati aktar f'pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel jew b'WM li kienet ġiet ittrattata qabel fi studju arbitrarju, b'ħafna ċentri, ta' fażi 3 fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża ta' IMBRUVICA flimkien ma' rituximab versus placebo flimkien ma' rituximab (PCYC-1127-CA). Il-pazjenti (n=150) intagħżlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jew jirċievu IMBRUVICA 420 mg kuljum jew placebo flimkien ma' rituximab sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Rituximab ingħata darba fil-ġimgha bid-doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> għal 4 ġimghat konsekuttivi (ġimghat 1-4) segwit minn tieni kors ta' rituximab fil-ġimgha għal 4 ġimghat konsekuttivi (ġimghat 17-20).

Il-medjan tal-età kien 69 sena (firxa, 36 sa 89 sena), 66% kienu rġiel, u 79% kienu Kawkasi. Tlieta u disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, u 7% tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 fil-linja bażi. Hamsa u erbghin fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu trattament qabel, u 55% tal-pazjenti kienu ġew ittrattati qabel. Iż-żmien medjan mid-dijanjosji kien 52.6 xhur (pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel=6.5 xhur u pazjenti li kienu ttrattati qabel=94.3 xhur). Fost il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel, in-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (firxa, trattament 1 sa 6 trattamenti). Fil-linja bażi, il-medjan tal-valur ta' IgM fis-serum fil-linja bażi kien 3.2 g/dL (firxa, 0.6 sa 8.3 g/dL), 63% tal-pazjenti kienu anemiċi (emoglobina

≤11 g/dL jew 6.8 mmol/L) u kien hemm preżenti mutazzjonijiet MYD88 L265P f'77% tal-pazjenti, assenti fi 13% tal-pazjenti, u 9% tal-pazjenti ma setghux jiġu evalwati għall-istat ta' mutazzjoni.

Fl-analiżi primarja, b'segwitu medjan ta' 26.5 xhur, il-proporzjon ta' periklu ta' PFS stmat permezz ta' IRC kien 0.20 [95% CI (0.11, 0.38)]. Il-proporzjonijiet ta' periklu ta' PFS għal pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, pazjenti li kienu ttrattati qabel u pazjenti b' mutazzjonijiet MYD88 L265P jew mingħajrhom kienu konsistenti mal-proporzjon ta' periklu ta' PFS għall-popolazzjoni ITT.

Reazzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 marbuta mal-infużjoni ġew osservati f'1% tal-pazjenti ttrattati b'IMBRUVICA+rituximab u f'16% tal-pazjenti ttrattati bi placebo+rituximab.

Tumuri li jmorru għall-aġar f'daqqa f'għamla ta' zieda fl-IgM sehhew fi 8.0% tal-individwi fil-grupp ta' IMBRUVICA+rituximab u 46.7% tal-individwi fil-grupp ta' placebo+rituximab.

#### *Analizi finali fis-segwitu tat-63 xahar*

B'segwitu totali ta' 63 xahar, ir-riżultati tal-effikaċja stmati permezz ta' IRC fiż-żmien tal-analiżi finali għal PCYC-1127-CA qed jintwerew f'Tabella 17 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS qed tintwera fil-Figura 12. Il-proporzjonijiet ta' periklu ta' PFS għal pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel (0.31 [95% CI (0.14, 0.69)]) u pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel (0.22 [95% CI (0.11, 0.43)]) kienu konsistenti mal-proporzjon ta' periklu ta' PFS għall-popolazzjoni ITT.

**Tabella 17: Riżultati ta' effikaċja fl-Istudju PCYC-1127-CA (Analizi Finali\*)**

| Skop finali                                                 | IMBRUVICA + R<br>N=75     | Plaċebo + R<br>N=75      |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni <sup>a,b</sup>           |                           |                          |
| Numru ta' avvenimenti (%)                                   | 22 (29)                   | 50 (67)                  |
| Medjan (95% CI), xhur                                       | Ma ntlaħaqx               | 20.3 (13.0, 27.6)        |
| HR (95% CI)                                                 | 0.25 (0.15, 0.42)         |                          |
| Valur P                                                     | <0.0001                   |                          |
| Żmien għat-trattament li jmiss                              |                           |                          |
| Medjan (95% CI), xhur                                       | Ma ntlaħaqx               | 18.1 (11.1, 33.1)        |
| HR (95% CI)                                                 | 0.1 (0.05, 0.21)          |                          |
| L-Aħjar Rispons Totali (%)                                  |                           |                          |
| CR                                                          | 1.3                       | 1.3                      |
| VGPR                                                        | 29.3                      | 4.0                      |
| PR                                                          | 45.3                      | 25.3                     |
| MR                                                          | 16.0                      | 13.3                     |
| Rata ta' Rispons Totali <sup>c</sup> (CR, VGPR, PR, MR) (%) | 69 (92.0)                 | 33 (44.0)                |
| Medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons totali, xhur (firxa)   | Ma nlaħaqx (2.7, 58.9+)   | 27.6 (1.9, 55.9+)        |
| Rata ta' rispons (CR, VGPR, PR) <sup>c,d</sup> (%)          | 57 (76.0)                 | 23 (30.7)                |
| Medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons, xhur (firxa)          | Ma ntlaħaqx (1.9+, 58.9+) | Ma ntlaħaqx (4.6, 49.7+) |
| Rata ta' Titjib Miżmum fl-Emoglobina <sup>c,e</sup> (%)     | 77.3                      | 42.7                     |

CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; CR, complete response = rispons shih; HR, hazard ratio = proporzjon ta' periklu; MR, minor response = rispons żgħir; PR, partial response = rispons parzjali; R = Rituximab; VGPR, very good partial response = rispons parzjali tajjeb hafna

\* Żmien medjan ta' segwitu fl-istudju = 49.7 xhur.

<sup>a</sup> Ivvalutat permezz ta' IRC.

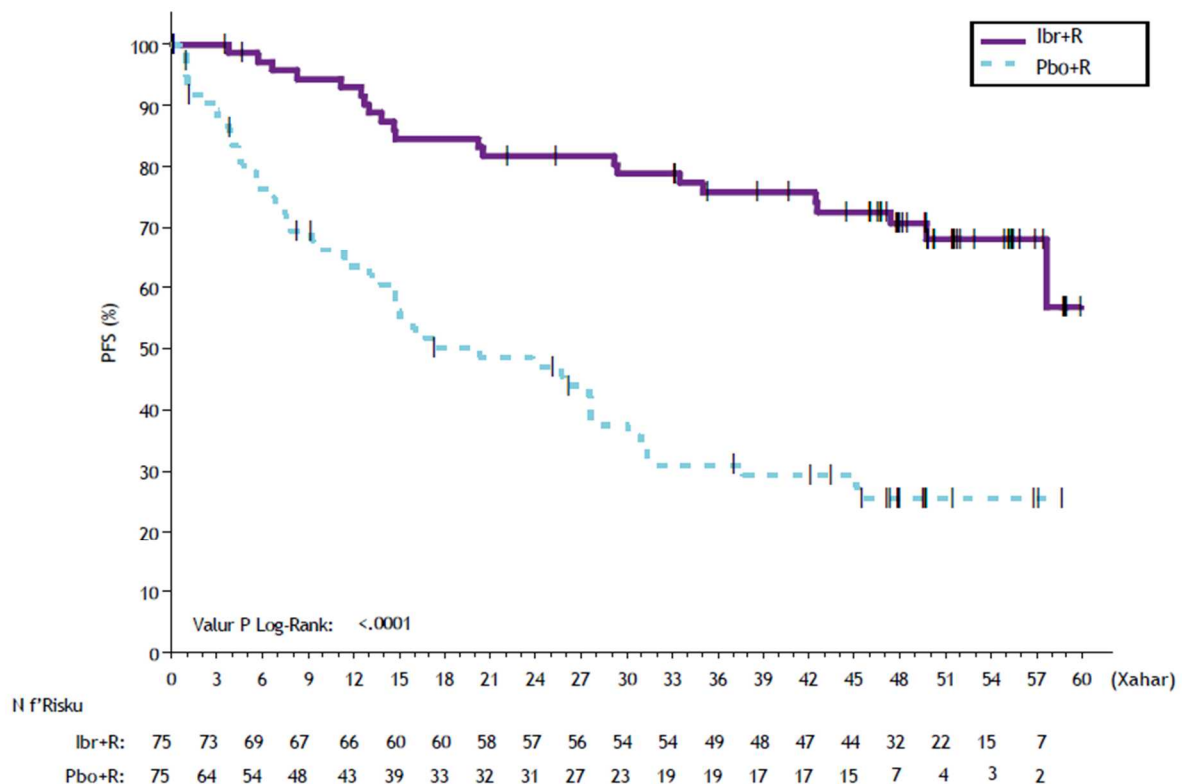
<sup>b</sup> Stimu ta' PFS għal 4 snin kienu 70.6% [95% CI (58.1, 80.0)] fil-grupp ta' IMBRUVICA + R versus 25.3% [95% CI (15.3, 36.6)] fil-grupp ta' placebo + R.

<sup>c</sup> Valur p assoċjat mar-rata ta' rispons kien <0.0001.

<sup>d</sup> Ir-rata ta' rispons kienet 76% vs 41% f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u 76% vs 22% f'pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel għall-grupp ta' IMBRUVICA + R vs il-grupp ta' placebo + R, rispettivament.

<sup>e</sup> Ddefinita bħala zieda ta' ≥2 g/dL fuq il-linja bażi irrispettivament mill-valur fil-linja bażi, jew zieda sa >11 g/dL b'titjib ≥0.5 g/dL jekk il-linja bażi kienet ≤11 g/dL.

**Figura 12: Kurva Kaplan-Meier Curve ta' PFS (Popolazzjoni ITT) fl-Istudju PCYC-1127-CA (Analizi Finali)**



L-Istudju PCYC-1127-CA kellu grupp separat ta' monoterapija ta' 31 pazjent b'WM li kienet giet ittrattata qabel li ma kinitx hadmet fuqhom terapija li kien fiha rituximab u rċview IMBRUVICA wahdu. Il-medjan tal-età kien 67 sena (firxa, 47 sa 90 sena). Wiehded u tmenin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoniji ta' ECOG ta' 0 jew 1, u 19% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 fil-linja bażi. In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 4 (firxa, trattament 1 sa 7 trattamenti). B'segwitu totali ta' 61 xahar, ir-rata ta' rispons osservata fl-Istudju PCYC-1127-CA fil-grupp ta' monoterapija skont l-istima ta' IRC kienet 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons kien 33 xahar (firxa, 2.4 sa 60.2+ xhur). Ir-rata ta' rispons totali skont l-IRC osservata fil-grupp ta' monoterapija kienet 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons totali kien 39 xahar (firxa, 2.07 sa 60.2+ xahar).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' IMBRUVICA f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħar b'limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament kienu evalwati fi studju (LYM3003) ta' fażi 3 open-label, multicentriku b'żewġ partijiet ta' IMBRUVICA flimkien ma' jew kors ta' rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, u dexamethasone (RICE) jew kors ta' rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, u dexamethasone (RVIC1), bħala terapija fl-isfond.

Parti 1 tal-istudju (21 pazjent b'età minn 3 snin sa 17-il sena) evalwa d-doża li għandha tintuża f'parti 2 (51 pazjent b'età minn 3 snin sa 19-il sena) (ara sezzjoni 5.2).

F'parti 2, il-pazjenti kienu randomizzati 2:1 biex jirċievu IMBRUVICA bħala 440 mg/m<sup>2</sup> kuljum (età taħt it-12-il sena) jew 329 mg/m<sup>2</sup> (età 12-il sena u akbar) ma' terapija fl-isfond, jew terapija fl-isfond wahdu sakemm it-3 ċikli ta' terapija jkunu kompluti, transplantazzjoni, progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-punti finali primarju ta' superjorità ta' sopravivenza mingħajr

avveniment (EFS, event-free survival) ma kienx milhuq u dan jisseggerixxi li m'hemmx benefiċċju addizzjonali miż-żieda ta' ibrutinib ma' RICE jew RVICI (ara sezzjoni 4.2).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Ibrutinib jiġi assorbit malajr wara għoti mill-ħalq b' medjan ta'  $T_{max}$  ta' siegħa sa sagħtejn. Il-bijodisponibbiltà assoluta f' kundizzjoni ta' sawm ( $n = 8$ ) kienet 2.9% (90% CI = 2.1 – 3.9) u rduppjat meta tlaqqgħet ma' ikla. Il-farmakokinetika ta' ibrutinib mhijiex differenti b' mod sinifikanti f' pazjenti b' tumuri malinni differenti taċ-ċellula B. L-esponiment għal ibrutinib jiżdied b' doża sa 840 mg. L-AUC fl-istat fiss osservata f' pazjenti b' doża ta' 560 mg hija (medja  $\pm$  devjazzjoni standard)  $953 \pm 705$  ng siegħa/mL. L-għoti ta' ibrutinib f' kundizzjoni ta' sawm wasslet għal madwar 60% ta' esponiment ( $AUC_{last}$ ) meta mqabbla ma' 30 minuta qabel, jew 30 minuta wara (kundizzjoni ta' stat mitmugħ) jew sagħtejn wara kollazzjon b' livell għoli ta' xaham.

Ibrutinib għandu solubilità li tiddependi fuq il-pH, b' solubilità inqas f' pH oghla. F' individwi f' saħħithom sajma li ngħataw doża waħda ta' 560 mg ibrutinib wara li ħadu omeprazole bid-doża ta' 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem, imqabbel ma' ibrutinib waħdu, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji (90% CI) kienu 83% (68-102%), 92% (78-110%), u 38% (26-53%) għall- $AUC_{0-24}$ , għall- $AUC_{last}$ , u għas-  $C_{max}$ , rispettivament.

### Distribuzzjoni

Irbit reversibbli ta' ibrutinib mal-proteina tal-plażma tal-bniedem *in vitro* kien 97.3% mingħajr l-ebda dipendenza fuq il-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 50 sa 1 000 ng/mL. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ( $V_{d,ss}/F$ ) kien madwar 10 000 L.

### Metaboliżmu

Ibrutinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 biex jipproduċi metabolit dihydrodiol b' attività impeditorja għal BTK madwar 15-il darba inqas minn dik ta' ibrutinib. L-involviment ta' CYP2D6 fil-metaboliżmu ta' ibrutinib jidher li huwa minimu.

Għalhekk, ma huma meħtieġa l-ebda prekawzzjonijiet f' pazjenti b' ġenotipi differenti ta' CYP2D6.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija li tidher ( $CL/F$ ) hija ta' madwar 1 000 L/siegħa. Il-*half-life* ta' ibrutinib hija minn 4 sa 13-il siegħa.

Wara għoti ta' doża waħda mill-ħalq ta' [ $^{14}C$ ]-ibrutinib radjutikkettat f' individwi f' saħħithom, madwar 90% tar-radjuattività tneħħiet fi żmien 168 siegħa, bil-maġġoranza (80%) mneħħija mal-ippurgar u < 10% rrapreżentata fl-awrina. Ibrutinib mhux mibdul kien jgħodd madwar 1% tat-tneħħija tal-prodott radjutikkettat fl-ippurgar u xejn fl-awrina.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-età ma tinfluwenzax it-tneħħija ta' ibrutinib miċ-ċirkulazzjoni b' mod sinifikanti.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Data farmakokinetika turi li l-esponimenti ta' ibrutinib fi tfal b' limfoma non-Hodgkin taċ-ċellula B matura li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament, b' età ta' 12-il sena u akbar u li jirċievu doża ta' kuljum ta' 329 mg/m<sup>2</sup> u daww b' età minn 3 snin sa inqas minn 12-il sena li jirċievu doża kuljum ta' 440 mg/m<sup>2</sup>, kienu ġeneralment fil-medda tal-esponimenti osservati f' pazjenti adulti mogħtija doża ta' kuljum ta' 560 mg.

#### *Sess*

Data farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li s-sess ma jinfluwenzax it-tneħħija ta' ibrutinib miċ-ċirkulazzjoni b' mod sinifikanti.

### *Razza*

M'hemmx *data* suffiċjenti biex tivvaluta l-effett tar-razza li jista' jkun hemm fuq il-farmakokinetika ta' ibrutinib.

### *Piż tal-ġisem*

*Data* farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-piż tal-ġisem (firxa: 41-146 kg; medja [SD]: 83 [19 kg]) kellu effett żgħir ħafna fuq it-tneħħija ta' ibrutinib.

### *Indeboliment tal-kliwi*

Ibrutinib għandu tneħħija minima mill-kliwi; it-tneħħija tal-metaboliti mal-awrina hija ta' < 10% tad-doża. Sal-lum ma saru l-ebda studji speċifiċi f'individwi b'funzjoni tal-kliwi indebolita. Ma hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Ibrutinib jiġi metabolizzat fil-fwied. Prova ta' indeboliment tal-fwied saret fuq individwi li ma kellhomx kanċer li ngħataw doża waħda ta' 140 mg ta' prodott mediċinali taħt kundizzjonijiet ta' sawm. L-effett ta' funzjoni indebolita tal-fwied kienet tvarja sostanzjalment bejn individwi, imma żieda medja ta' 2.7, 8.2 u 9.8 darbiet fl-esponiment ta' ibrutinib ( $AUC_{l-ahhar}$ ) giet osservata f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (n = 6, Child Pugh klassi A), moderat (n = 10, Child-Pugh klassi B) u qawwi (n = 8, Child-Pugh, klassi C), rispettivament. Il-porzjon ħieles ta' ibrutinib żdied ukoll mal-grad ta' indeboliment, bi 3.0, 3.8 u 4.8% f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat u qawwi, rispettivament, meta mqabbel ma' 3.3% fil-plażma minn kontrolli mqabbla f'saħħithom f'dan l-istudju. Iż-żieda korrispondenti fl-esponiment għal ibrutinib mhux marbut ( $AUC_{mhux\ marbut, l-ahhar}$ ) hija stmata li tkun 4.1, 9.8, u 13-il darba aktar f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u qawwi, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

### *Għoti flimkien ma' sustrati/inibituri tat-trasport*

Studji *in vitro* indikaw li ibrutinib mhuwiex sustrat għal P-gp, lanqas għal trasportaturi importanti ohra, ħlief OCT2. Il-metabolit dihydrodiol u metaboliti ohra huma sustrati ta' P-gp. Ibrutinib huwa inibitur ta' P-gp u BCRP *in vitro* (ara sezzjoni 4.5).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

L-effetti avversi li ġejjin dehru fi studji li damu għaddejnin 13-il ġimgħa fil-firien u l-klieb. Ibrutinib instab li jinduċi effetti gastrointestinali (ippurgar artab/dijarea/u/jew infjammazzjoni) u tnaqqis fil-limfojd fil-firien u l-klieb b'Livell ta' L-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta' 30 mg/kg/kuljum fiż-żewġ speċi. Abbażi tal-medja tal-esponiment ( $AUC$ ) bid-doża klinika ta' 560 mg/kuljum, il-proporzjonijiet tal- $AUC$  kienu 2.6 u 21 fin-NOAEL fil-firien irġiel u nisa, u 0.4 u 1.8 fin-NOAEL fil-klieb irġiel u nisa, rispettivament. Il-margini tal-Livell l-Aktar Baxx fejn jiġi Osservat Effett (LOEL - *Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/kuljum) fil-kelb huma 3.6 drabi (irġiel) u 2.3 drabi (nisa) aktar. Fil-firien, kienet osservata atrofija moderata taċ-ċellula *acinar* tal-frixa (meqjusa bħala avversa) b'doži ta'  $\geq 100$  mg/kg fil-firien irġiel (margini ta' esponiment tal- $AUC$  2.6 drabi aktar) u ma kinitx osservata fin-nisa b'doži sa 300 mg/kg/kuljum (margini ta' esponiment tal- $AUC$  ta' 21.3 drabi aktar). Għadam trabekulari u tal-kortiċi bi tnaqqis ħafif deher fil-firien nisa mogħtija  $\geq 100$  mg/kg/kuljum (margini ta' esponiment tal- $AUC$  ta' 20.3 darba). Is-sejbiet gastrointestinali, tal-limfojd, u tal-għadam kollha rkupraw wara perjodi ta' rkupru ta' 6-13-il ġimgħa. Sejbiet tal-frixa rkupraw b'mod parzjali matul perjodi ta' revoka kumparabbli.

Ma sarux studji ta' tossiċità fiż-żgħażaġh.

### *Riskju ta' kanċer/effett tossiku fuq il-ġeni*

Ibrutinib ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' 6 xhur fil-ġurdien transġeniku (Tg.rasH2) b'doži orali sa 2 000 mg/kg/kuljum b'margini ta' esponiment ta' madwar 23 (irġiel) sa 37 (nisa) drabi l- $AUC$  ta' ibrutinib fil-bniedem bid-doża ta' 560 mg/kuljum.

Ibrutinib ma kellu l-ebda proprjetajiet ta' tossiċità fuq il-ġeni meta kien ittestjat fil-batterji, fiċ-ċelluli mammiferi jew fil-ġrieden.

### *Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva*

Fil-firien tqal, ibrutinib b'doża ta' 80 mg/kg/kuljum kien assoċjat ma' żieda fit-telf tat-tqala wara l-impjantazzjoni u żieda fil-formazzjonijiet difettużi tal-vixxi (qalb u kanali tad-demem prinċipali) u varjazzjonijiet skeletriċi b'margini ta' esponiment 14-il darba aktar mill-AUC f'pazjenti b'doża kuljum ta' 560 mg. B'doża ta'  $\geq 40$  mg/kg/kuljum, ibrutinib kien assoċjat ma' tnaqqis fil-piżijiet tal-fetu (proporzjon tal-AUC ta'  $\geq 5.6$  meta mqabbel ma' doża kuljum ta' 560 mg f'pazjenti). Konsegwenza ta' dan in-NOAEL tal-fetu kien 10 mg/kg/kuljum (madwar 1.3 drabi aktar mill-AUC ta' ibrutinib b'doża ta' 560 mg kuljum) (ara sezzjoni 4.6).

Fi fniek tqal, ibrutinib b'doża ta' 15-il mg/kg/jum jew aktar ġie assoċjat ma' formazzjonijiet difettużi fl-iskelettru (sternebrae magħqudin flimkien) u ibrutinib b'doża ta' 45 mg/kg/jum ġie assoċjat ma' żieda ta' telf tat-tqala wara l-impjantazzjoni. Ibrutinib ikkawża formazzjonijiet difettużi fil-fniek b'doża ta' 15-il mg/kg/jum (madwar darbtejn aktar mill-esponiment (AUC) f'pazjenti b'MCL mogħtija ibrutinib 560 mg kuljum u 2.8 drabi aktar mill-esponiment f'pazjenti b'CLL jew WM li jkunu qed jirċievu doża ta' 420 mg kuljum ta' ibrutinib). Konsegwenza ta' dan in-NOAEL tal-fetu kien 5 mg/kg/jum (madwar 0.7 drabi aktar mill-AUC ta' ibrutinib b'doża ta' 560 mg kuljum) (ara sezzjoni 4.6).

### *Fertilità*

Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-kapaċitajiet riproduttivi f'firien irġiel jew nisa sal-oghla doża ttestjata, 100 mg/kg/jum (HED16 mg/kg/jum).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Colloidal anhydrous silica  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose  
Povidone  
Sodium lauril sulfate (E487)

#### Kisja b'rita

*IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita u IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita*

Macrogol  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide iswed (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

*IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita*

Macrogol  
Polyvinyl alcohol  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide iswed (E172)  
Iron oxide aħmar (E172)

*IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita*

Macrogol  
Polyvinyl alcohol  
Talc

Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

## **6.2 Inkompatabiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

sentejn.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg l-ebda kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Żewġ folji magħmula minn *polyvinyl chloride* (PVC) laminat b'polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/aluminju b'7 pilloli miksija b'rita għal kull waħda, li jkunu f'portafoll wiehed tal-kartun. Kull kartuna fiha (28 pillola miksija b'rita) 2 portafolli.

Żewġ folji magħmula minn *polyvinyl chloride* (PVC) laminat b'polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/aluminju b'5 pilloli miksija b'rita għal kull waħda, li jkunu f'portafoll wiehed tal-kartun. Kull kartuna fiha (30 pillola miksija b'rita) 3 portafolli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita**

EU/1/14/945/007 – 28 pillola (2 pakketti portafolli ta' 14)

EU/1/14/945/008 – 30 pillola (3 pakketti portafolli ta' 10)

### **IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita**

EU/1/14/945/009 – 28 pillola (2 pakketti portafolli ta' 14)

EU/1/14/945/010 – 30 pillola (3 pakketti portafolli ta' 10)

### **IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita**

EU/1/14/945/011 – 28 pillola (2 pakketti portafolli ta' 14)

EU/1/14/945/005 – 30 pillola (3 pakketti portafolli ta' 10)

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/14/945/012 – 28 pillola (2 pakketti portafolli ta' 14)

EU/1/14/945/006 – 30 pillola (3 pakketti portafolli ta' 10)

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ottubru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ġunju 2019

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

### **Kapsuli Ibsin ta' IMBRUVICA**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

### **Pilloli Miksija b'Rita ta' IMBRUVICA**

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tigi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA KAPSULA TA' 140 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 140 mg kapsuli ibsin  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta' ibrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 kapsula iebsa  
120 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/001 (90 pillola iebsa)  
EU/1/14/945/002 (120 pillola iebsa)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  
**TIKKETTA TAL-FLIXKUN KAPSULA TA' 140 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 140 mg kapsuli  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 140 mg ta' ibrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

90 kapsula  
120 kapsula

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lott

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-PILLOLA TA' 140 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 140 MG (28 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

It-Tnejn  
It-Tlieta  
L-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

Użu mill-ħalq

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex toħroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 140 MG (30 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu mill-halq

Meta tiegħu pillola, imla l-jum tal-gimgha jew id-data fl-ispazju pprovdut.

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex tohroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/008 (30 pillola)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHALL-PILLOLA TA' 140 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

IMBRUVICA 140 mg pilloli  
ibrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-PILLOLA TA' 280 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 280 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

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

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

Imbruvica 280 mg

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 280 MG (28 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 280 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

It-Tnejn  
It-Tlieta  
L-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

Użu mill-ħalq

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex toħroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/009

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 280 MG (30 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 280 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu mill-halq

Meta tiegħu pillola, imla l-jum tal-gimgha jew id-data fl-ispazju pprovdut.

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex tohroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHALL-PILLOLA TA' 280 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

IMBRUVICA 280 mg pilloli  
ibrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-PILLOLA TA' 420 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 420 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 420 MG (28 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 420 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

It-Tnejn  
It-Tlieta  
L-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

Użu mill-ħalq

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex toħroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/011

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 420 MG (30 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 420 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu mill-halq

Meta tiegħu pillola, imla l-jum tal-gimgha jew id-data fl-ispazju pprovdut.

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex toħroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHALL-PILLOLA TA' 420 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

IMBRUVICA 420 mg pilloli  
ibrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA GHALL-PILLOLA TA' 560 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 560 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 560 MG (28 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 560 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

It-Tnejn  
It-Tlieta  
L-Erbgħa  
Il-Ħamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Ħadd

Użu mill-ħalq

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex toħroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/012

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**PORTAFOLL GHALL-PILLOLA TA' 560 MG (30 jum)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita  
ibrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 560 mg ta' ibrutinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu mill-halq

Meta tiegħu pillola, imla l-jum tal-gimgha jew id-data fl-ispazju pprovdut.

Iftaħ il-pakkett. Imbotta l-pillola biex tohroġ min-naħa l-oħra.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi mediċini li ma ntużawx skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/945/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHALL-PILLOLA TA' 560 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

IMBRUVICA 560 mg pilloli  
ibrutinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### IMBRUVICA 140 mg kapsuli ibsin ibrutinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu IMBRUVICA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IMBRUVICA
3. Kif għandek tiehu IMBRUVICA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IMBRUVICA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu IMBRUVICA u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu IMBRUVICA**

IMBRUVICA huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva ibrutinib. Huwa jagħmel parti minn klassi ta' medicini msejha impedituri tal-proteina kinase.

##### **Għalxiex jintuża IMBRUVICA**

Huwa jintuża biex jittratta dawn il-kanċers fid-demm li ġejjin, fl-adulti:

- Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - *Mantle Cell Lymphoma*), tip ta' kanċer li jaffettwa l-għoqod tal-limfa, meta l-marda terġa' tiġi lura jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament.
- Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) tip ta' kanċer li jaffettwa ċ-ċelluli bojod tad-demm msejha limfoċiti li wkoll jinvolvi l-għoqod tal-limfa. IMBRUVICA jintuża f'pazjenti li ma kinux ġew ittrattati għal CLL qabel jew meta l-marda terġa' tfigg mill-ġdid jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament.
- Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM), tip ta' kanċer li jaffettwa ċ-ċelluli bojod tad-demm msejha limfoċiti. Huwa jintuża f'pazjenti li qabel ma kinux ġew trattati għal WM jew meta l-marda tfigg mill-ġdid jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament jew f'pazjenti li għalihom kimoterapija mogħtija flimkien ma' antikorp mhijiex terapija adattata.

##### **Kif jaħdem IMBRUVICA**

F'MCL, CLL u WM, IMBRUVICA jaħdem billi jimblokka tyrosine kinase ta' Bruton, proteina fil-ġisem li tgħin lil dawn iċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jibqgħu ħajjin. Billi jimblokka din il-proteina, IMBRUVICA jgħin biex joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer. Huwa jnaqqas ukoll ir-rata li biha l-kanċer imur għall-agħar.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IMBRUVICA**

##### **Tihux IMBRUVICA**

- jekk inti allergiku għal ibrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti qed tiehu medicina magħmula mill-ħxejjex msejha St. John's Wort, li tintuża għad-depressjoni. Jekk mintix ċert/a dwar dan, kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu IMBRUVICA:

- jekk qatt kellek tbengil jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu jew jekk qiegħed fuq kwalunkwe medicina jew suppliment li jżidulek ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara s-sezzjoni **“Mediċini oħra u IMBRUVICA”**)
- jekk għandek qalb tħabbat b'mod irregolari jew għandek storja ta' qalb tħabbat b'mod irregolari jew insuffiċjenza serja tal-qalb jew jekk thoss xi waħda minn dawn li ġejjin: qtugħ ta' nifs, dgħufija, sturdament, mejt, jagħtik hażin jew ikun kważi se jagħtik hażin, uġiġ fis-sider jew riġlejn minfuhin
- jekk għandek problemi fil-fwied, inkluż jekk qatt kellek jew bħalissa għandek infezzjoni tal-epatite B (infezzjoni fil-fwied)
- jekk għandek pressjoni għolja
- jekk dan l-aħħar ghamilt xi operazzjoni, speċjalment jekk din tista' taffettwa l-mod kif tassorbi l-ikel jew il-mediċini mill-istonku jew mill-imsaren
- jekk inti qed tippjana li tagħmel operazzjoni – it-tabib tiegħek jista' jistaqsik biex tieqaf tieħu IMBRUVICA għal perjodu qasir ta' żmien (minn 3 sa 7 ijiem) qabel u wara l-operazzjoni tiegħek
- jekk għandek problemi fil-kliwi.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel jew waqt li qed tieħu din il-mediċina (ara sezzjoni **“Effetti sekondarji possibbli”**).

Meta tieħu IMBRUVICA, għid lit-tabib minnufih jekk tinduna jew xi hadd jinduna fuqek li jkollok: telf ta' memorja, problema biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni rari hafna imma serja tal-moħħ li tista' tkun fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)).

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota jew xi hadd iehor jinnota fik: tnefnim jew dgħufija f'daqqa fid-dirgħajn u fir-riġlejn (speċjalment fuq naħa waħda tal-ġisem), konfużjoni f'daqqa, diffikultà biex titkellem jew tifhem id-diskors, telf tal-vista, diffikultà biex timxi, telf ta' bilanċ jew nuqqas ta' koordinazzjoni, uġiġ ta' ras sever f'daqqa mingħajr l-ebda kawża magħrufa. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' puplesija.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa uġiġ in-naħa ta' fuq tax-xellug taż-żaqq (addome), uġiġ taht il-qafas tas-sider tax-xellug jew fit-tarf tal-ispalla tax-xellug (dawn jistgħu jkunu sintomi li nfaqqgħet il-milsa) wara li tieqaf tieħu IMBRUVICA.

### Effetti fuq il-qalb

It-trattament b'IMBRUVICA jista' jaffettwa l-qalb, speċjalment jekk diġà għandek mard tal-qalb bħal problemi fir-ritmu, insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja tad-demm, għandek dijabete jew għandek età avvanzata. L-effetti jistgħu jkunu severi u jistgħu jikkawżaw mewt, li tinkludi xi kultant mewt f'daqqa. Il-funzjoni ta' qalbek se tiġi ċċekjata qabel u waqt it-trattament b'IMBRUVICA. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thoss qtugħ ta' nifs, ikollok diffikultà biex tieħu n-nifs meta timtedd, nefha fis-saqajn, fl-għekiesi jew fir-riġlejn u dgħufija/gheja matul it-trattament b'IMBRUVICA - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batteriċi, jew fungali matul il-kura b'IMBRUVICA. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok deni, tertir ta' bard, dgħufija, konfużjoni, uġiġ f'ġismek, sintomi qishom ta' rih jew tal-influenza, thossok għajjen jew ikollok qtugħ ta' nifs, sfurija fil-ġilda jew fl-għajnejn (suffejra). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.

### Limfoistċitozi emofagoċitika

Kien hemm rapporti rari ta' attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelluli bojod tad-demm assoċjati mal-infjammazzjoni (limfoistċitozi emofagoċitika), li tista' tkun fatali jekk ma tiġix iddijanjustikata u

trattata mill-bidu. Jekk thoss diversi sintomi bhal deni, glandoli minfuha, tbengil jew raxx fil-ġilda, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

### **Testijiet u *check-ups* qabel u waqt it-trattament**

Sindrome tal-lisi tat-tumur (Tumour Lysis Syndrome, TLS): Kien hemm livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fid-demm ikkagunati mit-tkisser ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament għal kanċer u xi kultant anke mingħajr trattament. Dan jista' jwassal għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, fit-taħbit ta' qalb anormali, jew f'attakki pupletici. It-tabib tiegħek jew fornitur tal-kura tas-saħħa iehor għandu mnejn jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja għal TLS.

Limfoċitosi: Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm (msejha "limfoċiti") fid-demm tiegħek fl-ewwel ftit ġimgħat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal xi ftit xhur. Dan mhux neċessarjament ifisser li l-kanċer fid-demm tiegħek se jjer għall-ahhar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demm tiegħek qabel u waqt it-trattament u f'każijiet rari jista' jkun li jkollhom ituk medicina oħra. Kellem lit-tabib tiegħek dwar x'ifissru r-riżultati tat-testijiet tad-demm tiegħek.

Avvenimenti marbuta mal-fwied: It-tabib tiegħek se jgħammillek xi testijiet tad-demm biex jiċċekkja jekk il-fwied tiegħek huwiex qed jaħdem sew jew li inti m'għandekx infezzjoni fil-fwied, magħrufa bħala epatite virali, jew jekk l-epatite B saritx attiva mill-ġdid, li tista' tkun fatali.

### **Tfal u adolexxenti**

IMBRUVICA m'għandux jintuza fi tfal u adolexxenti.

### **Mediċini oħra u IMBRUVICA**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tuza xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, mediċini magħmulin mill-ħxejjex u supplimenti. Dan minhabba li IMBRUVICA jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra. Ukoll xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw l-mod kif jaħdem IMBRUVICA.

**IMBRUVICA jista' jġiegħel id-demm johroġlok b'mod aktar faċli.** Dan ifisser li inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tiehu mediċini oħra li jżidulek ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Dan jinkludi:

- acetyl salicylic acid u mediċini kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatories*) bħal ibuprofen jew naproxen
- mediċini li jraqu d-demm bħal warfarina, eparina jew mediċini oħra għal tagħqid tad-demm
- supplimenti li jistgħu jżidu r-riskju li inti johroġlok id-demm bħal żejt tal-ħuta, vitamina E jew żerriegħa tal-kittien.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu IMBRUVICA.

**Ukoll għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin – L-effetti ta' IMBRUVICA jew ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu IMBRUVICA flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**

- mediċini msejha antibijotiċi biex jittrattaw infezzjonijiet bil-batterji – clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin jew rifampin
- mediċini għal infezzjonijiet bil-fungu – posaconazole, ketoconazole, itraconazole, fluconazole jew voriconazole
- mediċini għal infezzjonijiet bl-HIV – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, jew fosamprenavir
- mediċini biex jilqgħu kontra d-dardir u r-rimettar assoċjati mal-kimoterapija - aprepitant
- mediċini għad-despressjoni - nefazodone
- mediċini msejha impedituri ta' kinase għat-trattament ta' kanċers oħra – crizotinib jew imatinib
- mediċini msejha imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għal pressjoni għolja jew uġiġh fis-sider, – diltiazem jew verapamil

- mediċini msejha statins biex jittrattaw livell għoli ta' kolesterol - rosuvastatin
- mediċini tal-qalb/kontra l-arritmija – amiodarone jew dronedarone
- mediċini biex jilqgħu kontra aċċessjonijiet jew biex jittrattaw l-epilessija, jew mediċini biex jittrattaw kundizzjoni bl-uġiġh fil-wieċ imsejha nevraġija trigeminali – carbamazepine jew phenytoin.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu IMBRUVICA.

Jekk inti qed tiehu digoxin, mediċina li tintuża għal problemi fil-qalb, jew methotrexate, mediċina użata biex titratta kanċers ohra u biex tnaqqas l-attività tas-sistema immuni (eż., għall-artrite reumatoidje jew għall-psorjasi), din għandha tittehed mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA mal-ikel**

**Tihux IMBRUVICA mal-grejpfrut jew mal-laring ta' Sivilja (laring tal-bakkaljaw)** – dan jinkludi tikolhom, tixrob il-meraq tagħhom jew tiehu supplement li jista' jkun fih lilhom. Dan minhabba li jistgħu jżidu l-ammont ta' IMBRUVICA fid-demem tiegħek.

### **Tqala u treddigh**

Tinqabadx tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

IMBRUVICA m'għandux jintuża waqt it-tqala. Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' IMBRUVICA f'nisa tqal.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv hafna ta' kontroll tat-tqala waqt u għal tliet xhur wara li jirċievu IMBRUVICA, biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'IMBRUVICA.

- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinqabad tqila.
- Treddax waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Inti tista' thossok għajjen/a jew stordut/a wara li tiehu IMBRUVICA, li jista' jaffettwa l-hila li inti ssuq jew thaddem kwlaunkwe għodda jew magna.

### **IMBRUVICA fih sodium**

IMBRUVICA fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **3. Kif għandek tiehu IMBRUVICA**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu**

#### **Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL)**

Id-doża rrakkomandata ta' IMBRUVICA hija erba' kapsuli (560 mg) darba kuljum.

#### **Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)/makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)**

Id-doża rrakkomandata ta' IMBRUVICA hija tliet kapsuli (420 mg) darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġustalek id-doża.

### **Meta tiehu din il-mediċina**

- Hu l-kapsuli mill-halq ma' tazza ilma.
- Hu l-kapsuli madwar l-istess hin kuljum.
- Ibla' l-kapsuli shaħ. Tiftaħhomx, tfarrakhomx u tomgħodhomx.

### **Jekk tiehu IMBRUVICA aktar milli suppost**

Jekk tiehu IMBRUVICA aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar minnufih. Hu l-kapsuli u dan il-fuljett mieghek.

### **Jekk tinsa tiehu IMBRUVICA**

- Jekk tinsa tiehu doża, hija tista' tittiehed kemm jista' jkun malajr dakinhar filwaqt li tmur lura għall-iskeda normali l-għada.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.
- Jekk mintix ċert, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek dwar meta għandek tiehu d-doża li jmissek.

### **Jekk tieqaf tiehu IMBRUVICA**

M'għandekx tieqaf tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li għejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina:

### **Ieqaf hu IMBRUVICA u għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnotta xi wiehed mill-effetti sekondarji li għejjin:**

raxx bil-ħakk u mqabbeż, diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha f'wiċċek, f'xofftejk, fi lsienek jew fil-gerżuma – jista' jkun li inti qed ikollok reazzjoni allergika għall-medicina.

### **Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnotta xi wiehed mill-effetti sekondarji li għejjin:**

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- deni, tkexxix ta' bard, uġiġ fil-ġisem, thossok għajjen/a, sintomi ta' rih jew tal-influwenza, ikollok qtugħ ta' nifs – dawn jistgħu jkun sinjali ta' infezzjoni (virali, batterjali jew fungali). Dawn jistgħu jinkludu infezzjonijiet tal-imnieher, tas-sinus jew tal-gerżuma (infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs), jew tal-pulmun, jew tal-ġilda
- tbengil jew tendenza akbar ta' tbengil
- feriti fil-ħalq
- thossok stordut
- uġiġ ta' ras
- stitikezza
- thossok imdardar jew tirremetti (nawsja jew rimettar)
- indigestjoni
- dijarea, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jagħtik sostituzzjoni ta' fluwidi u melh jew medicina oħra
- raxx fil-ġilda
- uġiġ fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- uġiġ fid-dahar jew fil-ġogi
- bugħawwiġijiet, uġiġ jew spażmi fil-muskoli
- numru baxx ta' ċelluli li jgħinu d-demmi jagħqad (plejtlits), numru baxx hafna ta' ċelluli bojod tad-demmi – jidhru fit-testijiet tad-demmi
- zieda fin-numru jew fil-proporzjon ta' ċelluli bojod tad-demmi li jidhru fit-testijiet tad-demmi
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuhin
- pressjoni tad-demmi għolja
- zieda fil-livell tal-kreatinina fid-demmi.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet qawwija mal-ġisem kollu (sepsi)
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- tinfaġar, tikek żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- demm fl-istonku, ġewwieni, ippurgar jew fl-awrina tiegħek, menstrowazzjoni qawwija aktar mis-soltu jew ħruġ ta' demm li ma tistax twaqqfu minn ferita
- insuffiċjenza tal-qalb
- taħbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjef jew mhux regolari, mejt, qtugħ ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problemi tar-ritmu tal-qalb)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm bid-deni (newtropenija bid-deni)
- kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma, b'mod l-aktar frekwenti jkun kanċer tal-ġilda taċ-ċelluli skwamużi jew taċ-ċelluli tal-baži
- vista mċajpra
- ħmura fil-ġilda
- infjammazzjoni fil-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti
- livell għoli ta' "aċidu uriku" fid-demm (jidher fit-testijiet tad-demm), li jista' jikkawża l-gotta
- id-dwiefer jinkissru
- ħsara f'daqqa fil-kliwi
- dgħufija, titrix, tnemnim jew uġiġh f'idejk jew f'saqajk jew f'partijiet oħra tal-ġisem (newropatija periferali).

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- insuffiċjenza tal-fwied, inkluż avvenimenti b'riżultat fatali
- infezzjonijiet severi bil-fungu
- konfużjoni, uġiġh ta' ras b'taħdit ma jiftiehmux jew thossok se jtik ħass ħażin – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruġ ta' demm serju fil-mohħ
- livelli mhux tas-soltu ta' kimika fid-demm ikkawżata mid-dizintegrazzjoni mgħaġġla taċ-ċelluli tal-kanċer sehhew matul it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' lisi tat-tumur)
- reazzjoni allergika, xi drabi severa, li tista' tinkludi wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuha, diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, raxx bil-ħakk (ħorriqija).
- infjammazzjoni tat-tessut xahmi ta' taħt il-ġilda
- episodju temporanju ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-mohħ jew tan-nervituri kkawżata minn telf ta' fluss tad-demm, puplesija
- ħruġ ta' demm fl-ghajn (f'xi każijiet assoċjat ma' telf tal-vista)
- waqfien tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat)
- taħbit tal-qalb b'rata mgħaġġla b'mod mhux normali
- ulċerazzjoni bl-uġiġh fil-ġilda (pajoderma gangrenosum) jew rqajja' ħomor, imqabbza u bl-uġiġh fil-ġilda, deni, u zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' dermatozi newtrofilika bid-deni jew sindrom ta' Sweet)
- ponta żgħira, ħamra fuq il-ġilda li jista' johroġ id-demm minnha malajr (granuloma pijogenika).
- kanali tad-demm infjammati fil-ġilda, li jista' jwassal għal raxx (vaskulite tal-ġilda)

**Rari** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1 000)

- zieda kbira fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm li tista' tikkawża li ċ-ċelluli jehlu flimkien
- raxx sever b'infafet u tqaxxir tal-ġilda, partikolarment madwar il-ħalq, l-immieher, l-ghajnejn u l-partijiet intimi (Sindrome ta' Stevens-Johnson).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen IMBRUVICA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih IMBRUVICA

- Is-sustanza attiva hi ibrutinib. Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta' ibrutinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - kontenut tal-kapsula: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose u sodium lauril sulfate (E487)
  - qoxra tal-kapsula: gelatin u titanium dioxide (E171)
  - linka tal-istampar: shellac, iron oxide iswed (E172), u propylene glycol (E1520).

### Kif jidher IMBRUVICA u l-kontenut tal-pakkett

IMBRUVICA huma kapsuli ibsin bojod opaki, immarkati b'“ibr 140 mg” b'linka sewda fuq naħa waħda.

Il-kapsuli huma pprovduti fi flixkun tal-plastik b'għatu tal-polypropylene li ma jistax jinfetah mit-tfal. Kull flixkun fih 90 jew 120 kapsula. Kull pakkett fih flixkun wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

### Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen,

Loc. Borgo S. Michele,

04100 Latina,

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita**  
**IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita**  
**IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita**  
**IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita**  
ibrutinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum IMBRUVICA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IMBRUVICA
3. Kif għandek tiehu IMBRUVICA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IMBRUVICA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhum IMBRUVICA u għalxiex jintuża

### X'inhum IMBRUVICA

IMBRUVICA huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva ibrutinib. Huwa jagħmel parti minn klassi ta' medicini msejha impedituri tal-proteina kinase.

### Għalxiex jintuża IMBRUVICA

Huwa jintuża biex jittratta dawn il-kanċers fid-demm li ġejjin, fl-adulti:

- Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL - *Mantle Cell Lymphoma*), tip ta' kanċer li jaffettwa l-għoqod tal-limfa, meta l-marda terġa' tiġi lura jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament.
- Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) tip ta' kanċer li jaffettwa ċ-ċelluli bojod tad-demm msejha limfoċiti li wkoll jinvolti l-għoqod tal-limfa. IMBRUVICA jintuża f'pazjenti li ma kinux ġew ittrattati għal CLL qabel jew meta l-marda terġa' tfigg mill-ġdid jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament.
- Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM), tip ta' kanċer li jaffettwa ċ-ċelluli bojod tad-demm imsejha limfoċiti. Huwa jintuża f'pazjenti li qabel ma kinux ġew trattati għal WM jew meta l-marda tfigg mill-ġdid jew ma tkunx irrispondiet għat-trattament jew f'pazjenti li għalihom kimoterapija mogħtija flimkien ma' antikorp mhijiex terapija adattata.

### Kif jahdem IMBRUVICA

F'MCL, CLL u WM, IMBRUVICA jahdem billi jimblokka tyrosine kinase ta' Bruton, proteina fil-ġisem li tgħin lil dawn iċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jibqgħu haġġin. Billi jimblokka din il-proteina, IMBRUVICA jgħin biex joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer. Huwa jnaqqas ukoll ir-rata li biha l-kanċer imur għall-aġar.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IMBRUVICA

### Tihux IMBRUVICA

- jekk inti allergiku għal ibrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

- jekk inti qed tiehu medicina magħmula mill-ħxejjex msejha St. John's Wort, li tintuza għad-depressjoni. Jekk mintix ċert/a dwar dan, kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu IMBRUVICA:

- jekk qatt kellek tbenġil jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu jew jekk qiegħed fuq kwalunkwe medicina jew suppliment li jżidulek ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara s-sezzjoni **“Mediċini oħra u IMBRUVICA”**)
- jekk għandek qalb tħabbat b'mod irregolari jew għandek storja ta' qalb tħabbat b'mod irregolari jew insuffiċjenza serja tal-qalb jew jekk thoss xi waħda minn dawn li ġejjin: qtugħ ta' nifs, dgħufija, sturdament, mejt, jagħtik hass hażin jew ikun kważi se jagħtik hass hażin, uġiġh fis-sider jew riġlejn minfuhin
- jekk għandek problemi fil-fwied, inkluż jekk qatt kellek jew bħalissa għandek infezzjoni tal-epatite B (infezzjoni fil-fwied)
- jekk għandek pressjoni għolja
- jekk dan l-aħħar għamilt xi operazzjoni, speċjalment jekk din tista' taffettwa l-mod kif tassorbi l-ikel jew il-mediċini mill-istonku jew mill-imsaren
- jekk inti qed tippjana li tagħmel operazzjoni – it-tabib tiegħek jista' jistaqsiq biex tieqaf tiehu IMBRUVICA għal perjodu qasir ta' żmien (minn 3 sa 7 ijiem) qabel u wara l-operazzjoni tiegħek
- jekk għandek problemi fil-kliewi.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel jew waqt li qed tiehu din il-medicina (ara sezzjoni **“Effetti sekondarji possibbli”**).

Meta tiehu IMBRUVICA, għid lit-tabib minnufih jekk tinduna jew xi hadd jinduna fuqek li jkollok: telf ta' memorja, problema biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni rari ħafna imma serja tal-moħħ li tista' tkun fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)).

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota jew xi hadd iehor jinnota fik: tnefnim jew dgħufija f'daqqa fid-dirgħajn u fir-riġlejn (speċjalment fuq naħa waħda tal-ġisem), konfużjoni f'daqqa, diffikultà biex titkellem jew tifhem id-diskors, telf tal-vista, diffikultà biex timxi, telf ta' bilanċ jew nuqqas ta' koordinazzjoni, uġiġh ta' ras sever f'daqqa mingħajr l-ebda kawża magħrufa. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' puplesija.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa uġiġh in-naħa ta' fuq tax-xellug taż-żaqq (addome), uġiġh taht il-qafas tas-sider tax-xellug jew fit-tarf tal-ispalla tax-xellug (dawn jistgħu jkunu sintomi li nfaqqhet il-milsa) wara li tieqaf tiehu IMBRUVICA.

### Effetti fuq il-qalb

It-trattament b'IMBRUVICA jista' jaffettwa l-qalb, speċjalment jekk diġà għandek mard tal-qalb bħal problemi fir-ritmu, insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja tad-demm, għandek dijabete jew għandek età avvanzata. L-effetti jistgħu jkunu severi u jistgħu jikkawżaw mewt, li tinkludi xi kultant mewt f'daqqa. Il-funzjoni ta' qalbek se tiġi ċekkjata qabel u waqt it-trattament b'IMBRUVICA. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thoss qtugħ ta' nifs, ikollok diffikultà biex tiehu n-nifs meta timtedd, nefha fis-saqajn, fl-għekiesi jew fir-riġlejn u dgħufija/gheja matul it-trattament b'IMBRUVICA - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batteriċi, jew fungali matul il-kura b'IMBRUVICA. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok deni, tertir ta' bard, dgħufija, konfużjoni, uġiġh f'ġismek, sintomi qishom ta' rih jew tal-influenza, thossok għajjen jew ikollok qtugħ ta' nifs, sfurija fil-ġilda jew fl-għajnejn (suffejra). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.

### Limfoistċitożi emofagoċitika

Kien hemm rapporti rari ta' attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelluli bojod tad-demmi assoċjati mal-infjammazzjoni (limfoċitożi emofagoċitika), li tista' tkun fatali jekk ma tiġix iddijanostikata u trattata mill-bidu. Jekk thoss diversi sintomi bħal deni, glandoli minfuħa, tbengil jew raxx fil-ġilda, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

### **Testijiet u *check-ups* qabel u waqt it-trattament**

Sindrome tal-lisi tat-tumur (Tumour Lysis Syndrome, TLS): Kien hemm livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fid-demmi ikkaġunati mit-tkisser ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament għal kanċer u xi kultant anke mingħajr trattament. Dan jista' jwassal għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi, fit-taħbit ta' qalb anormali, jew f'attakki pupletici. It-tabib tiegħek jew fornitur tal-kura tas-saħħa iehor għandu mnejn jagħmel testijiet tad-demmi biex jiċċekkja għal TLS.

Limfoċitosi: Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demmi (msejha "limfoċiti") fid-demmi tiegħek fl-ewwel ftit ġimgħat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal xi ftit xhur. Dan mhux neċessarjament ifisser li l-kanċer fid-demmi tiegħek se jjer għall-agħar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demmi tiegħek qabel u waqt it-trattament u f'każijiet rari jista' jkun li jkollhom ituk medicina oħra. Kellem lit-tabib tiegħek dwar x'ifissru r-riżultati tat-testijiet tad-demmi tiegħek.

Avvenimenti marbuta mal-fwied: It-tabib tiegħek se jgħammillek xi testijiet tad-demmi biex jiċċekkja jekk il-fwied tiegħek huwiex qed jaħdem sew jew li inti m'għandekx infezzjoni fil-fwied, magħrufa bħala epatite virali, jew jekk l-epatite B saritx attiva mill-ġdid, li tista' tkun fatali.

### **Tfal u adolexxenti**

IMBRUVICA m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti.

### **Mediċini oħra u IMBRUVICA**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, mediċini magħmulin mill-ħxejjex u supplimenti. Dan minhabba li IMBRUVICA jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra. Ukoll xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw l-mod kif jaħdem IMBRUVICA.

**IMBRUVICA jista' jġiegħel id-demmi johroġlok b'mod aktar faċli.** Dan ifisser li inti għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti tiehu mediċini oħra li jzidulek ir-riskju ta' ħruġ ta' demmi. Dan jinkludi:

- acetyl salicylic acid u mediċini kontra l-infjammazzjoni mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatories*) bħal ibuprofen jew naproxen
- mediċini li jraqu d-demmi bħal warfarina, eparina jew mediċini oħra għal tagħqid tad-demmi
- supplimenti li jistgħu jzidu r-riskju li inti johroġlok id-demmi bħal żejt tal-huta, vitamina E jew żerriegħa tal-kittien.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu IMBRUVICA.

**Ukoll għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin – L-effetti ta' IMBRUVICA jew ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu IMBRUVICA flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**

- mediċini msejha antibijotiċi biex jitrattaw infezzjonijiet bil-batterji – clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin jew rifampin
- mediċini għal infezzjonijiet bil-fungu – posaconazole, ketoconazole, itraconazole, fluconazole jew voriconazole
- mediċini għal infezzjonijiet bl-HIV – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, jew fosamprenavir
- mediċini biex jilqgħu kontra d-dardir u r-rimettar assoċjati mal-kimoterapija - aprepitant
- mediċini għad-despressjoni - nefazodone
- mediċini msejha impedituri ta' kinase għat-trattament ta' kanċers oħra – crizotinib jew imatinib

- mediċini msejha imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għal pressjoni għolja jew uġiġ fis-sider, – diltiazem jew verapamil
- mediċini msejha statins biex jittrattaw livell għoli ta' kolesterol - rosuvastatin
- mediċini tal-qalb/kontra l-arritmija – amiodarone jew dronedarone
- mediċini biex jilqgħu kontra aċċessjonijiet jew biex jittrattaw l-epilessija, jew mediċini biex jittrattaw kundizzjoni bl-uġiġ fil-wiċċ imsejha nevraġija trigeminali – carbamazepine jew phenytoin.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew mintix ċert), kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu IMBRUVICA.

Jekk inti qed tiehu digoxin, mediċina li tintuża għal problemi fil-qalb, jew methotrexate, mediċina użata biex titratta kanċers oħra u biex tnaqqas l-attività tas-sistema immuni (eż., għall-artrite reumatoidje jew għall-psorjasi), din għandha tittehed mill-inqas 6 sigħat qabel jew wara IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA mal-ikel**

**Tihux IMBRUVICA mal-grejpfrut jew mal-laring ta' Sivilja (laring tal-bakkaljaw)** – dan jinkludi tikolhom, tixrob il-meraq tagħhom jew tiehu suppliment li jista' jkun fih lilhom. Dan minhabba li jistgħu jżidu l-ammont ta' IMBRUVICA fid-demem tiegħek.

### **Tqala u treddigh**

Tinqabadx tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

IMBRUVICA m'għandux jintuża waqt it-tqala. Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' IMBRUVICA f'nisa tqal.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontroll tat-tqala waqt u għal tliet xhur wara li jirċievu IMBRUVICA, biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qad jigu ttrattati b'IMBRUVICA.

- Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk inti tinqabad tqila.
- Treddax waqt li tkun qad tiehu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Inti tista' thossok għajjen/a jew stordut/a wara li tiehu IMBRUVICA, li jista' jaffettwa l-ħila li inti ssuq jew thaddem kwlaunkwe għodda jew magna.

### **IMBRUVICA fih lactose**

IMBRUVICA fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

### **IMBRUVICA fih sodium**

IMBRUVICA fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **3. Kif għandek tiehu IMBRUVICA**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu**

#### **Limfoma taċ-ċellula mantle (MCL)**

Id-doża rrakkomandata ta' IMBRUVICA hija 560 mg darba kuljum.

#### **Lewkimja limfoċitika kronika (CLL)/makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)**

Id-doża rrakkomandata ta' IMBRUVICA hija 420 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jaġġustalek id-doża.

#### **Meta tiehu din il-mediċina**

- Hu l-pilloli mill-ħalq ma' tazza ilma.
- Hu l-pilloli madwar l-istess ħin kuljum.
- Ibla' l-pilloli sħaħ. Tfarraħhomx u tomghodhomx.

#### **Jekk tiehu IMBRUVICA aktar milli suppost**

Jekk tiehu IMBRUVICA aktar milli suppost, kellem tabib jew mur fi sptar minnufih. Hu l-pilloli u dan il-fuljett miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu IMBRUVICA**

- Jekk tinsa tiehu doża, hija tista' tittiehed kemm jista' jkun malajr dakinhar filwaqt li tmur lura għall-iskeda normali l-għada.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.
- Jekk mintix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek dwar meta għandek tiehu d-doża li jmissek.

#### **Jekk tieqaf tiehu IMBRUVICA**

M'għandekx tieqaf tiehu din il-mediċina sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsejtnu b'din il-mediċina:

#### **Ieqaf hu IMBRUVICA u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

raxx bil-ħakk u mqabbeż, diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha f'wiċċek, f'xofftejk, fi lsienek jew fil-gerżuma – jista' jkun li inti qed ikollok reazzjoni allergika għall-mediċina.

#### **Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- deni, tkexkix ta' bard, uġiġ fil-ġisem, thossok għajjen/a, sintomi ta' rih jew tal-influenza, ikollok qtugħ ta' nifs – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni (virali, batterjali jew fungali). Dawn jistgħu jinkludu infezzjonijiet tal-immieher, tas-sinus jew tal-gerżuma (infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs), jew tal-pulmun, jew tal-ġilda
- tbengiġ jew tendenza akbar ta' tbengiġ
- feriti fil-ħalq
- thossok stordut
- uġiġ ta' ras
- stitikezza
- thossok imdardar jew tirremetti (nawsja jew rimettar)
- indigestjoni
- dijarea, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġistik sostituzzjoni ta' fluwidi u melħ jew mediċina oħra
- raxx fil-ġilda
- uġiġ fid-dirgħajn jew fir-riġlejn
- uġiġ fid-dahar jew fil-ġogi
- bughawwiġijiet, uġiġ jew spażmi fil-muskoli

- numru baxx ta' ċelluli li jgħinu d-demm jagħqad (plejtlits), numru baxx ħafna ta' ċelluli bojod tad-demm – jidhru fit-testijiet tad-demm
- zieda fin-numru jew fil-proporzjon ta' ċelluli bojod tad-demm li jidhru fit-testijiet tad-demm
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħin
- pressjoni tad-demm għolja
- zieda fil-livell tal-kreatinina fid-demm.

#### **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet qawwija mal-ġisem kollu (sepsi)
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- tinfaġar, tikek żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- demm fl-istonku, ġewwieni, ippurgar jew fl-awrina tiegħek, menstrwazzjoni qawwija aktar mis-soltu jew ħruġ ta' demm li ma tistax twaqqfu minn ferita
- insuffiċjenza tal-qalb
- taħbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjef jew mhux regolari, mejt, qtugħ ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problemi tar-ritmu tal-qalb)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm bid-deni (newtropenija bid-deni)
- kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma, b'mod l-aktar frekwenti jkun kanċer tal-ġilda taċ-ċelluli skwamużi jew taċ-ċelluli tal-baži
- vista mċajpra
- ħmura fil-ġilda
- infjammazzjoni fil-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti.
- livell għoli ta' "aċidu uriku" fid-demm (jidher fit-testijiet tad-demm), li jista' jikkawża l-gotta
- id-dwiefer jinkissru
- ħsara f'daqqa fil-kliewi
- dgħufija, titrix, tnefnim jew uġiġħ f'idejk jew f'saqajk jew f'partijiet oħra tal-ġisem (newropatija periferali).

#### **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- insuffiċjenza tal-fwied, inkluz avvenimenti b'riżultat fatali
- infezzjonijiet severi bil-fungu
- konfużjoni, uġiġħ ta' ras b'taħdit ma jiftiehmux jew tħossok se jtik hass ħażin – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruġ ta' demm serju fil-moħħ
- livelli mhux tas-soltu ta' kimika fid-demm ikkawżata mid-diżintegrazzjoni mgħaġġla taċ-ċelluli tal-kanċer seħħew matul it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' lisi tat-tumur)
- reazzjoni allergika, xi drabi severa, li tista' tinkludi wiċċ, xofftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa, diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, raxx bil-ħakk (ħorriqija)
- infjammazzjoni tat-tessut xahmi ta' taħt il-ġilda
- episodju temporanju ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-moħħ jew tan-nervituri kkawżata minn telf ta' fluss tad-demm, puplesija
- ħruġ ta' demm fl-għajn (f'xi każijiet assoċjat ma' telf tal-vista)
- waqfien tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat)
- taħbit tal-qalb b'rata mgħaġġla b'mod mhux normali
- ulċerazzjoni bl-uġiġħ fil-ġilda (pajoderma gangrenosum) jew rqajja' ħomor, imqabbża u bl-uġiġħ fil-ġilda, deni, u zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' dermatozi newtrofilika bid-deni jew sindrom ta' Sweet).
- ponta żgħira, ħamra fuq il-ġilda li jista' johroġ id-demm minnha malajr (granuloma pijogenika).
- kanali tad-demm infjammati fil-ġilda, li jista' jwassal għal raxx (vaskulite tal-ġilda)

#### **Rari** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1 000)

- zieda kbira fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm li tista' tikkawża li ċ-ċelluli jehlu flimkien
- raxx sever b'infafet u tqaxxir tal-ġilda, partikolarment madwar il-ħalq, l-immieher, l-għajnejn u l-partijiet intimi (Sindrome ta' Stevens-Johnson).

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħžen IMBRUVICA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih IMBRUVICA

- Is-sustanza attiva hi ibrutinib.
  - IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha 140 mg ta' ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha 280 mg ta' ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha 420 mg ta' ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha 560 mg ta' ibrutinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Qalba tal-pillola: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, (ara sezzjoni 2 "IMBRUVICA fih lactose"), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium lauryl sulfate (E487).
- Kisja b'rita tal-pillola: polyvinyl alcohol, macrogol, talc, titanium dioxide (E171);  
IMBRUVICA 140 mg u IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide iswed (E172) u iron oxide isfar (E172);  
IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide iswed (E172) u iron oxide aħmar (E172);  
IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172).

### Kif jidher IMBRUVICA u l-kontenut tal-pakkett

#### IMBRUVICA 140 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi ħodor fl-isfar sa ħodor (9 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "140" fuq in-naħa l-oħra. Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 portafolli ta' 14-il pillola l-wiehed. Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita fi 3 portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita l-wiehed.

#### IMBRUVICA 280 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli oblung vjola (twal 15-il mm u wisgħin 7 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "280" fuq in-naħa l-oħra. Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 portafolli ta' 14-il pillola l-wiehed. Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita fi 3 portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita l-wiehed.

#### IMBRUVICA 420 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli oblung ħodor fl-isfar sa ħodor (twal 17.5 mm u wisgħin 7.4 mm), imnaqqxa b'"ibr" fuq naħa waħda u "420" fuq in-naħa l-oħra. Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 portafolli

ta' 14-il pillola l-wiehed. Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita fi 3 portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita l-wiehed.

**IMBRUVICA 560 mg pilloli miksija b'rita**

Pilloli oblung sofor sa orangjo (twal 19-il mm u wisghin 8.1 mm), imnaqqxa b'“ibr” fuq naha wahda u “560” fuq in-naha l-ohra. Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 portafolli ta' 14-il pillola l-wiehed. Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita fi 3 portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita l-wiehed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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 82 82  
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  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

#### **ANNESS IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ibrutinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar vaskulite tal-ġilda mil-letteratura, u rapporti spontanji li jinkludu każijiet fejn kien hemm de-challenge u re-challenge pożittivi, ir-Rapportatur tal-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn ibrutinib u vaskulite tal-ġilda hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli.

Ir-Rapportatur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom ibrutinib għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ibrutinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom ibrutinib huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.