PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 140 mg ibrutinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Biela nepriehľadná tvrdá kapsula, 22 mm dlhá, označená čiernym atramentom „ibr 140 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IMBRUVICA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).

IMBRUVICA v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom alebo venetoklaxom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časť 5.1).

IMBRUVICA v monoterapii alebo v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

IMBRUVICA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu. IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s WM.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba týmto liekom sa má začať a viesť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s použitím protinádorových liekov.

<u>Dávkovanie</u>
MCL
Odporúčaná dávka pre liečbu MCL je 560 mg (štyri kapsuly) jedenkrát denne.

CLL a WM
Odporúčaná dávka pre liečbu CLL a WM, buď v monoterapii alebo v kombinácii, je 420 mg (tri kapsuly) jedenkrát denne (pre informácie o kombinovaných režimoch pozri časť 5.1).

Liečba s IMBRUVICA má pokračovať do progresie ochorenia alebo kým neprestane byť tolerovaná pacientom. V kombinácii s venetoklaxom na liečbu CLL sa má IMBRUVICA podávať v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus je 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov IMBRUVICA plus venetoklax. Úplné informácie o dávkovaní venetoklaxu nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Pri podávaní IMBRUVICA v kombinácii s anti-CD20 terapiou sa odporúča podávať IMBRUVICA pred anti-CD20 terapiou, keď sa podávajú v ten istý deň.

Úpravy dávky
Stredne silné a silné inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu ibrutinibu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dávka ibrutinibu sa má znížiť na 280 mg jedenkrát denne (dve kapsuly), keď sa užíva súčasne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4.

Dávka ibrutinibu sa má znížiť na 140 mg jedenkrát denne (jedna kapsula) alebo vynechať 7 dní, keď sa užíva súčasne so silnými inhibítormi CYP3A4.

Liečba s IMBRUVICA sa má prerušiť pri každom novom výskyte alebo zhoršení srdcového zlyhania na stupeň 2, srdcových arytmií na stupeň 3, nehematologickej toxicity na stupeň ≥ 3, neutropénie s infekciou alebo horúčkou na stupeň 3 alebo vyšší, alebo hematologických toxicít na stupeň 4. Hneď ako prejavy toxicity ustúpia na stupeň 1 alebo východiskový stav (uzdravenie), pokračujte v liečbe s IMBRUVICA s odporúčanými dávkami podľa tabuliek nižšie.

Odporúčané úpravy dávky pri nekardiálnych príhodách sú opísané nižšie:

Príhody†	**Výskyt toxicity**	**Úprava dávky pri MCL po zotavení**	**Úprava dávky pri CLL/WM po zotavení**
Nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa Neutropénia 3. alebo 4. stupňa s infekciou alebo horúčkou Hematologické toxicity 4. stupňa	Prvý*	obnovte liečbu s dávkou 560 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne
	Druhý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne
	Tretí	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 140 mg denne
	Štvrtý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	ukončite liečbu s IMBRUVICA

† Klasifikácia na základe kritérií Národného onkologického inštitútu – Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich reakcií (NCI-CTCAE) alebo kritérií medzinárodného workshopu o chronickej lymfocytovej leukémii (IWCLL) pre hematologickú toxicitu pri CLL/SLL.
* Pri obnovení liečby začnite s rovnakou alebo nižšou dávkou na základe zhodnotenia prínosu a rizika. Ak sa znovu vyskytne toxicita, znížte dennú dávku o 140 mg.

Odporúčané úpravy dávky pri srdcovom zlyhaní alebo srdcových arytmiách sú opísané nižšie:

Príhody	**Výskyt toxicity**	**Úprava dávky pri MCL po zotavení**	**Úprava dávky pri CLL/WM po zotavení**
Srdcové zlyhanie 2. stupňa	Prvý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne
	Druhý	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 140 mg denne
	Tretí	ukončite liečbu s IMBRUVICA	
Srdcové arytmie 3. stupňa	Prvý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne†	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne†
	Druhý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	
Srdcové zlyhanie 3. alebo 4. stupňa Srdcové arytmie 4. stupňa	Prvý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	

† Pred obnovením liečby vyhodnoťte prínos a riziko.

Vynechanie dávky
V prípade, že sa dávka neužije v plánovanom čase, môže sa užiť čím skôr v ten istý deň a nasledujúci deň pokračovať v normálnom dávkovacom režime. Pacient nemá užívať kapsuly navyše, aby nahradil vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov
Starší ľudia
U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna osobitná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli liečení v klinických štúdiách s IMBRUVICA. U pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu viac ako 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. Má sa pokračovať v hydratácii a pravidelne sa majú sledovať hladiny kreatinínu v sére. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) podajte IMBRUVICA, len ak prínos liečby prevýši nad rizikami a u pacienta starostlivo sledujte príznaky toxicity. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo o pacientoch na dialýze (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
Ibrutinib je metabolizovaný v pečeni. V klinickej štúdii u pacientov s poruchou funkcie pečene údaje ukázali zvýšenie expozície ibrutinibu (pozri časť 5.2). U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) je odporúčaná dávka 280 mg denne (dve kapsuly). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) je odporúčaná dávka 140 mg denne (jedna kapsula). U pacientov sledujte príznaky toxicity IMBRUVICA a v prípade potreby sa riaďte návodom pre úpravu dávky. Neodporúča sa podávať IMBRUVICA pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

Závažné ochorenie srdca
Pacienti so závažným ochorením srdca boli vylúčení z klinických štúdií s IMBRUVICA.

Pediatrická populácia
IMBRUVICA sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov, pretože účinnosť nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje u pacientov so zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania
IMBRUVICA sa má podávať perorálne jedenkrát denne s pohárom vody, každý deň približne v rovnakom čase. Kapsuly sa majú prehltnúť celé s vodou a nemajú sa otvárať, lámať ani žuť. IMBRUVICA sa nesmie užívať s grapefruitovou šťavou alebo plodmi pomarančovníka horkého (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného je u pacientov liečených s IMBRUVICA kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prípady spojené s krvácaním
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady spojené s krvácaním s trombocytopéniou aj bez nej. Tieto zahŕňajú menej závažné prípady krvácania, ako napríklad hematóm, epistaxa a petéchie; a závažné prípady krvácania, niektoré fatálne, vrátane gastrointestinálneho krvácania, intrakraniálnej hemorágie a hematúrie.

Warfarín alebo iné antagonisty vitamínu K sa nemajú užívať súčasne s IMBRUVICA.

Súbežné užívanie antikoagulancií alebo liekov, ktoré inhibujú funkciu krvných doštičiek (protidoštičkové látky) a IMBRUVICA zvyšuje riziko závažného krvácania. Vyššie riziko závažného krvácania bolo pozorované s antikoagulanciami ako s protidoštičkovými látkami. Zvážte riziká a prínosy antikoagulačnej alebo protidoštičkovej liečby, keď sa podáva súbežne s IMBRUVICA. Monitorujte prejavy a príznaky krvácania.
Treba sa vyhnúť doplnkom stravy ako napríklad rybí olej a prípravky s obsahom vitamínu E.

Podávanie IMBRUVICA sa má prerušiť najmenej 3 až 7 dní pred a po operácii v závislosti na type operácie a riziku krvácania.

Mechanizmus vzniku udalostí spojených s krvácaním nie je úplne jasný. Pacienti s vrodenou dispozíciou ku krvácaniu sa neskúmali.

Leukostáza
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady leukostázy. Vysoký počet cirkulujúcich lymfocytov (> 400 000/µl) môže predstavovať zvýšené riziko. Zvážte dočasné vysadenie IMBRUVICA. Pacientov treba pozorne sledovať. Poskytujte podpornú starostlivosť, vrátane hydratácie a/alebo cytoredukcie, ak je indikovaná.

Ruptúra sleziny
Po ukončení liečby s IMBRUVICA boli hlásené prípady ruptúry sleziny. Keď sa preruší alebo ukončí liečba s IMBRUVICA, stav ochorenia a veľkosť sleziny sa majú starostlivo sledovať (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). Pacienti, u ktorých sa objaví bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena, majú byť vyšetrení a má sa zvážiť diagnóza ruptúry sleziny.

Infekcie
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa pozorovali infekcie (vrátane sepsy, neutropenickej sepsy, bakteriálnych, vírusových alebo mykotických infekcií). Niektoré z týchto infekcií boli spojené s hospitalizáciou a úmrtím. Väčšina pacientov s infekciou so smrteľnými následkami mala tiež neutropéniu. U pacientov sa má sledovať horúčka, testy abnormálnej funkcie pečene, neutropénia a infekcie a podľa indikácie sa má začať vhodná liečba infekcie. U pacientov so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií je potrebné zvážiť profylaxiu podľa liečebných štandardov.

Po použití ibrutinibu boli hlásené prípady invazívnych mykotických infekcií, vrátane prípadov aspergilózy, kryptokokózy a infekcií spôsobených Pneumocystis jiroveci. Hlásené prípady invazívnych mykotických infekcií boli spojené s fatálnymi následkami.

Prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane smrteľných prípadov boli hlásené po použití ibrutinibu v kontexte predchádzajúcej alebo súbežnej imunosupresívnej liečby. Lekári majú brať do úvahy PML v rámci diferenciálnej diagnostiky u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi a príznakmi. Ak je podozrenie na PML, potom treba urobiť príslušné diagnostické vyhodnotenia a liečbu pozastaviť, kým sa PML nevylúči. Ak existujú nejaké pochybnosti, treba zvážiť odporučenie na neurológa a príslušné diagnostické kroky pre PML, vrátane vyšetrenia magnetickou rezonanciou najlepšie s kontrastnou látkou, testovanie cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA JC vírusu a opakované neurologické posúdenia.

Prípady spojené s pečeňou
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli prípady hepatotoxicity, reaktivácie hepatitídy B a prípady hepatitídy E, ktoré môžu byť chronické. U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli prípady zlyhania pečenie, vrátane fatálnych prípadov. Pred začatím liečby s IMBRUVICA je potrebné vyhodnotiť stav funkcie pečene a stav vírusovej hepatitídy. Pacienti majú byť počas liečby pravidelne monitorovaní kvôli zmenám parametrov fukcie pečene. Vírusová záťaž a sérologické vyšetrenie na infekčnú hepatitídu má byť vykonané podľa miestnych medicínskych pokynov, ak je klinicky

indikované. U pacientov s diagnostikovanými hepatálnymi príhodami je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na ochorenia pečene.

Cytopénie
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené cytopénie stupňa 3 alebo 4 vyplývajúce z liečby (neutropénia, trombocytopénia a anémia). Jedenkrát mesačne sledujte krvný obraz.

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD z angl. Intersticial Lung Disease)
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady ILD. U pacientov sledujte pľúcne symptómy poukazujúce na ILD. Ak sa symptómy rozvinú, prerušte liečbu s IMBRUVICA a primerane liečte ILD. Ak symptómy pretrvávajú, zvážte riziká a prínosy liečby s IMBRUVICA a riaďte sa pokynmi pre úpravu dávky.

Srdcové arytmie a srdcové zlyhanie
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli fatálne a závažné srdcové arytmie a srdcové zlyhanie. U pacientov v pokročilom veku, s výkonnostným stavom ≥ 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) alebo so srdcovými komorbiditami môže byť vyššie riziko výskytu príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod. Bola hlásená atriálna fibrilácia, atriálny flutter, ventrikulárna tachyarytma a srdcové zlyhanie, obzvlášť u pacientov s akútnymi infekciami, alebo kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi vrátane hypertenzie, diabetu mellitus a srdcovej arytmie v anamnéze.

Pred začatím liečby s IMBRUVICA je potrebné klinicky správne vyhodnotiť srdcovú anamnézu a funkciu. Pacienti majú byť počas liečby starostlivo monitorovaní kvôli prejavom klinického zhoršenia srdcovej funkcie a klinicky zvládnutí. Je potrebné zvážiť ďalšie hodnotenie (napr. EKG, echokardiogram) ako je indikované u pacientov s kardiovaskulárnymi problémami.

U pacientov s relevantnými rizikovými faktormi pre srdcové príhody pred začatím liečby s IMBRUVICA starostlivo zhodnoťte pomer prínosu a rizika; môže sa zvážiť alternatívna liečba.

U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a/alebo príznaky ventrikulárnej tachyarytmie, sa má liečba s IMBRUVICA dočasne prerušiť a pred opätovným začatím liečby sa má vykonať dôkladné klinické hodnotenie prínosu a rizika.

U pacientov s preexistujúcou atriálnou fibriláciou vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu sa majú zvážiť liečebné možnosti alternatívne k IMBRUVICA. U pacientov, u ktorých sa počas liečby s IMBRUVICA rozvinie atriálna fibrilácia, sa má vykonať podrobné posúdenie rizika vzniku tromboembolického ochorenia. U pacientov s vysokým rizikom a v prípadoch, keď neexistujú vhodné alternatívy k IMBRUVICA, sa má zvážiť striktne kontrolovaná liečba antikoagulanciami.

Počas liečby IMBRUVICA sa majú u pacientov sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania. V niektorých z týchto prípadov srdcové zlyhanie ustúpilo alebo sa zlepšilo po vysadení IMBRUVICA alebo po znížení dávky.

Cerebrovaskulárne príhody
U pacientov liečených IMBRUVICA boli hlásené prípady cerebrovaskulárnej príhody, prechodného ischemického záchvatu a ischemickej cievnej mozgovej príhody vrátane smrteľných prípadov, so súbežnou atriálnou fibriláciou a/alebo hypertenziou alebo bez nich. Medzi prípadmi s hlásenou latenciou uplynulo od začiatku liečby s IMBRUVICA do nástupu ischemických ochorení ciev centrálnej nervovej sústavy vo väčšine prípadov niekoľko mesiacov (viac ako 1 mesiac v 78 % prípadov a viac ako 6 mesiacov v 44 % prípadov), čo zdôrazňuje potrebu pravidelného sledovania pacientov (pozri časť 4.4 Srdcová arytmia a Hypertenzia a časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru
Pri liečbe s IMBRUVICA bol hlásený syndróm lýzy tumoru (TLS, tumour lysis syndrome). Pacienti s rizikom vzniku syndrómu lýzy tumoru sú tí, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Pacientov starostlivo sledujte a urobte vhodné opatrenia.

Nemelanómový nádor kože
V zlúčených porovnávajúcich randomizovaných štúdiách fázy 3 boli nemelanómové nádory kože hlásené častejšie u pacientov liečených liekom IMBRUVICA ako u pacientov liečených komparátormi. U pacientov sledujte výskyt nemelanómového nádoru kože.

Hypertenzia
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytla hypertenzia (pozri časť 4.8). U pacientov liečených s IMBRUVICA pravidelne monitorujte krvný tlak a podľa potreby začnite alebo upravte liečbu antihypertenzívami počas liečby s IMBRUVICA.

Hemofagocytárna lymfohistiocytóza (HLH)
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady HLH (vrátane fatálnych prípadov). HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovaný klinickými prejavmi a príznakmi extrémneho systémového zápalu. HLH sa vyznačuje horúčkou, hepatosplenomegáliou, hypertriglyceridémiou, vysokým obsahom feritínu v sére a cytopéniami. Pacienti majú byť informovaní o príznakoch HLH. Pacienti, u ktorých sa objavia včasné prejavy patologickej imunitnej aktivácie, majú byť okamžite vyšetrení a má sa zvážiť diagnóza HLH.

Liekové interakcie
Súčasné užívanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 s IMBRUVICA môže viesť k zvýšenej expozícii ibrutinibu a následne k vyššiemu riziku toxicity. Na druhej strane, súčasné užívanie induktorov CYP3A4 môže viesť k zníženej expozícii IMBRUVICA a následne k riziku nedostatočnej účinnosti. Z toho dôvodu, kedykoľvek je to možné, sa treba vyhnúť súčasnému užívaniu IMBRUVICA so silnými inhibítormi CYP3A4 a silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 a súčasné užívanie sa má zvážiť, len keď potenciálny prínos zjavne prevýši potenciálne riziká. Ak sa musí použiť inhibítor CYP3A4, u pacientov treba pozorne sledovať príznaky toxicity IMBRUVICA (pozri časti 4.2 a 4.5). Ak sa musí použiť induktor CYP3A4, pozorne sledujte u pacientov príznaky nedostatočnej účinnosti IMBRUVICA.

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku musia užívať vysoko účinnú metódu antikoncepcie, kým užívajú IMBRUVICA (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna kapsula obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ibrutinib je primárne metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4).

Látky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu
Súčasné užívanie IMBRUVICA a liekov, ktoré silne alebo stredne silne inhibujú CYP3A4, môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu a preto sa treba silným inhibítorom CYP3A4 vyhnúť.

Silné inhibítory CYP3A4
Súčasné užívanie ketokonazolu, veľmi silného inhibítora CYP3A4, nalačno u 18 zdravých osôb zvýšilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu 29- resp. 24-násobne. Simulácie použitím podmienok nalačno naznačili, že silný inhibítor CYP3A4 klaritromycín môže zvýšiť AUC ibrutinibu 14-násobne. U pacientov s malignitami B buniek, ktorí užívajú IMBRUVICA s jedlom, súčasné užívanie silného inhibítora CYP3A4 vorikonazolu zvýšilo C_{max} 6,7-násobne a AUC 5,7-násobne. Treba sa vyhnúť silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycín, telitromycín, itrakonazol, nefazodón, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Ak prínos prevýši riziko a musí sa užiť silný inhibítor CYP3A4, znížte dávku IMBRUVICA na 140 mg (jedna kapsula) počas trvania užívania inhibítora alebo dočasne prerušte liečbu liekom IMBRUVICA (na

7 dní alebo menej). U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte návodom pre úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Stredne silné inhibítory CYP3A4
U pacientov s malignitami B buniek, ktorí užívajú IMBRUVICA s jedlom, súčasné užívanie inhibítora CYP3A4 erytromycínu zvýšilo C_{max} 3,4-násobne a AUC 3-násobne. Ak je indikovaný stredne silný inhibítor CYP3A4 (napr. flukonazol, erytromycín, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarón a dronedarón), znížte dávku IMBRUVICA po dobu užívania inhibítora na 280 mg (dve kapsule). U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte pokynmi pre úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Slabé inhibítory CYP3A4
Simulácie použitím podmienok nalačno naznačili, že slabé inhibítory CYP3A4 azitromycín a fluvoxamín môžu zvýšiť AUC ibrutinibu o < 2-násobok. Pri kombinácii so slabými inhibítormi sa nevyžaduje úprava dávky. U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte pokynmi pre úpravu dávky.

Súčasné podávanie grapefruitovej šťavy obsahujúcej inhibítory CYP3A4 ôsmim zdravým osobám zvýšilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu približne 4- a 2-násobne, v tomto poradí. Počas liečby s IMBRUVICA sa nesmie konzumovať grapefruit a plody pomarančovníka horkého, pretože obsahujú stredne silné inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.2).

<u>Látky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu</u>
Podávanie IMBRUVICA s induktormi CYP3A4 môže znížiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu.

Súčasné užívanie rifampicínu, silného induktora CYP3A4, nalačno u 18 zdravých osôb znížilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu o 92 resp. 90 %. Vyhnite sa súčasnému užívaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, fenytoín). Prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sú počas liečby s IMBRUVICA kontraindikované, pretože môžu znížiť účinnosť. Zvážte použitie alternatívnych látok s menšou indukciou CYP3A4. Ak prínos prevýši riziko a musí sa užiť silný alebo stredne silný induktor CYP3A4, u pacientov pozorne sledujte nedostatok účinnosti (pozri časti 4.3 a 4.4). Slabé induktory sa môžu užívať súčasne s IMBRUVICA, u pacientov však treba sledovať možný nedostatok účinnosti.

Ibrutinib má rozpustnosť závislú od pH, s nižšou rozpustnosťou pri vyššom pH. Nižšia C_{max} bola pozorovaná u zdravých jedincov, ktorým bola podaná jednorazová dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užití omeprazolu 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní (pozri časť 5.2). Nie sú žiadne dôkazy o tom, že by nižšia C_{max} mala klinický význam a lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka (napr. inhibítory protónovej pumpy) boli použité bez obmedzenia v primárnych klinických štúdiách.

<u>Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zmenené vplyvom ibrutinibu</u>
Ibrutinib je inhibítorom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) *in vitro*. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o tejto interakcii, nemožno vylúčiť, že by ibrutinib po podaní terapeutickej dávky mohol inhibovať črevný P-gp a BCRP. Pre minimalizovanie potenciálu interakcie v GI trakte sa perorálne P-gp alebo BCRP substráty s úzkym terapeutickým rozmedzím, ako napríklad digoxín alebo metotrexát, majú užívať najmenej 6 hodín pred užitím alebo po užití IMBRUVICA. Ibrutinib môže tiež inhibovať BCRP v pečeni a zvýšiť expozíciu liekov, ktoré prechádzajú BCRP-sprostredkovaným pečeňovým efluxom, ako napríklad rosuvastatín.

V štúdiách s ibrutinibom (420 mg) v kombinácii s venetoklaxom (400 mg) u pacientov s CLL sa pozorovalo zvýšenie expozície venetoklaxu (približne 1,8-násobné na základe AUC) v porovnaní s údajmi o monoterapii venetoklaxom.

V štúdii liekových interakcií u pacientov s B-bunkovými malignitami nemala jednorazová dávka 560 mg ibruitnibu klinicky významný vplyv na expozíciu substrátu CYP3A4 midazolam. V tej istej štúdii nemala 2-týždňová liečba ibrutinibom 560 mg denne žiadny klinicky významný vplyv na

farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorgestrel), substrát CYP3A4 midazolam ani na substrát CYP2B6 bupropión.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien
Na základe skúseností u zvierat, IMBRUVICA môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidným ženám. Ženy sa majú vyhnúť otehotneniu, kým užívajú IMBRUVICA a počas 3 mesiacov po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku musia z toho dôvodu používať vysoko účinné antikoncepčné opatrenia, kým užívajú IMBRUVICA a tri mesiace po ukončení liečby.

Gravidita
IMBRUVICA sa nemá užívať počas gravidity. K dispozícii nie sú žiadne informácie o použití IMBRUVICA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Nie je známe, či sa ibrutinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Počas liečby s IMBRUVICA sa má laktácia prerušiť.

Fertilita
U samcov a samíc potkanov sa pri maximálnych skúšaných dávkach až do 100 mg/kg/deň (ekvivalentná dávka u človeka [HED, z angl. Human Equivalent Dose] 16 mg/kg/deň) nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ibrutinibu na fertilitu získané od ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IMBRUVICA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U niektorých pacientov užívajúcich IMBRUVICA bola hlásená únava, závrat a asténia. Treba to vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli diarea, neutropénia, bolesť svalov a kostí, hemorágia (napr. tvorba modrín), vyrážka, nauzea, trombocytopénia, artralgia a infekcia horných dýchacích ciest. Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3/4 (≥ 5 %) boli neutropénia, lymfocytóza, trombocytopénia, hypertenzia a pneumónia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách
Bezpečnostný profil je založený na súhrnných údajoch od 1 981 pacientov liečených s IMBRUVICA v štyroch klinických štúdiách fázy 2 a v ôsmich randomizovaných štúdiách fázy 3 a z postmarketingových skúseností. Pacienti liečení na MCL v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA v dávke 560 mg jedenkrát denne a pacienti liečení na CLL alebo WM v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA v dávke 420 mg jedenkrát denne. Všetci pacienti v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA až do progresie ochorenia alebo kým liek tolerovali, s výnimkou štúdií s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom, kde pacienti dostávali liečbu počas pevne stanoveného obdobia (štúdie CLL3011 a PCYC-1142-CA). Medián trvania liečby s IMBRUVICA v zlúčenom súbore údajov bol 14,7 mesiaca. Medián trvania liečby CLL/SLL bol 14,7 mesiaca (až do 52 mesiacov); pre MCL bol 11,7 mesiaca (až do 28 mesiacov); pre WM bol 21,6 mesiaca (až do 37 mesiacov).

Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ibrutinibom pre malignity B-buniek a postmarketingové nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a skupín frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté

(≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách alebo počas postmarketingového sledovania u pacientov s malignitami B-buniek†

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne)	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Pneumónia*,#	12	7
		Infekcia horných dýchacích ciest	21	1
		Infekcia kože*	15	2
	Časté	Sepsa*,#	3	3
		Infekcia močových ciest	9	1
		Sinusitída*	9	1
	Menej časté	Kryptokokálne infekcie*	< 1	0
		Pneumocystické infekcie*,#	< 1	< 1
		Aspergilové infekcie*	< 1	< 1
		Reaktivácia hepatitídy B@,#	< 1	< 1
Benígne a malígne novotvary (vrátane cýst a polypov)	Časté	Nemelanómový nádor kože*	5	1
		Karcinóm bazálnych buniek	3	< 1
		Karcinóm dlaždicových buniek	1	< 1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia*	39	31
		Trombocytopénia*	29	8
		Lymfocytóza*	15	11
	Časté	Febrilná neutropénia	4	4
		Leukocytóza	4	4
	Zriedkavé	Syndróm leukostázy	< 1	< 1
Poruchy imunitného systému	Časté	Intersticiálna pľúcna choroba*,#	2	< 1
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperurikémia	9	1
	Menej časté	Syndróm lýzy tumoru	1	1
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závrat	12	< 1
		Bolesť hlavy	19	1
	Časté	Periférna neuropatia*	7	< 1
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda#	< 1	< 1
		Prechodný ischemický záchvat	< 1	< 1
		Ischemická cievna mozgová príhoda#	< 1	< 1
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	6	0
	Menej časté	Krvácanie do oka‡	< 1	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcové zlyhanie*,#	2	1
		Atriálna fibrilácia	8	4
	Menej časté	Ventrikulárna tachyarytmia*,#	1	< 1
		Zastavenie srdca#	< 1	< 1
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hemorágia*,#	35	1
		Tvorba modrín*	27	1
		Hypertenzia*	18	8
	Časté	Epistaxa	9	< 1
		Petechie	7	0
	Menej časté	Subdurálny hematóm#	1	< 1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Diarea	47	4
		Vracanie	15	1
		Stomatitída*	17	1
		Nauzea	31	1
		Zápcha	16	< 1
		Dyspepsia	11	< 1

Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zlyhanie pečene*,#	< 1	< 1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka*	34	3
	Časté	Urtikária Erytém Lámanie nechtov	1 3 4	< 1 < 1 0
	Menej časté	Angioedém Panikulitída* Neutrofilné dermatózy* Pyogénny granulóm	< 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm	< 1	< 1
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia Svalové kŕče Bolesť svalov a kostí*	24 15 36	2 < 1 3
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Akútne poškodenie obličiek#	< 2	< 1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia Periférny edém	19 16	1 1
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	10	< 1

† Frekvencie sú zaokrúhlené na najbližšie celé číslo.
* Zahŕňa viaceré názvy nežiaducej reakcie.
‡ V niektorých prípadoch spojené so stratou zraku.
\# Zahŕňa prípady s fatálnym koncom.
@ Názov nižšej úrovne (LLT, z angl. Lower level term) používaný pre výber.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenie liečby a zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Spomedzi 1 981 pacientov, u ktorých sa malignity B-buniek liečili s IMBRUVICA, 6 % ukončili liečbu predovšetkým z dôvodu nežiaducich reakcií. Tieto zahŕňali pneumóniu, atriálnu fibriláciu, neutropéniu, vyrážku, trombocytopéniu a hemorágiu. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky, sa vyskytli u približne 8 % pacientov.

Starší ľudia

Spomedzi 1 981 pacientov, ktorí boli liečení s IMBRUVICA, 50 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Pneumónia 3. alebo vyššieho stupňa (11 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov oproti 4 % pacientov vo veku < 65 rokov) a trombocytopénia (11 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov oproti 5 % pacientov vo veku < 65 rokov) sa častejšie vyskytovala u starších pacientov liečených s IMBRUVICA.

Dlhodobá bezpečnosť

Boli analyzované údaje o bezpečnosti dlhodobej liečby s IMBRUVICA počas 5 rokov od 1284 pacientov (doposiaľ neliečená CLL/SLL n = 162, relabujúca/refraktérna CLL/SLL n = 646, relabujúci/refraktérny MCL n = 370 a WM n = 106). Medián trvania liečby CLL/SLL bol 51 mesiacov (rozpätie 0,2 až 98 mesiacov), pričom sa 70 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 52 % pacientov viac ako 4 roky. Medián trvania liečby MCL bol 11 mesiacov (rozpätie 0 až 87 mesiacov), pričom sa 31 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 17 % pacientov viac ako 4 roky. Medián trvania liečby WM bol 47 mesiacov (rozpätie 0,3 až 61 mesiacov), pričom sa 78 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 46 % pacientov viac ako 4 roky. Celkovo známy bezpečnostný profil u pacientov liečených s IMBRUVICA zostal konzistentný, okrem zvýšenej prevalencie hypertenzie, pričom neboli zistené žiadne nové bezpečnostné obavy. Prevalencia hypertenzie 3. alebo vyššieho stupňa bola 4 % (0. – 1. rok), 7 % (1. – 2. rok), 9 % (2. – 3. rok), 9 % (3. – 4. rok) a 9 % (4. – 5. rok), celková incidencia pre 5-ročné obdobie bola 11 %.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti je založené na údajoch zo štúdie fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii buď s režimom rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid a dexametazón (RICE), alebo s režimom rituximab, vinkristín, ifosfamid, karboplatina, idarubicín a dexametazón (RVICI) ako základná liečba

alebo samotná základná liečba u pediatrických a mladých dospelých pacientov (vo veku 3 až 19 rokov) s relabujúcim alebo refraktérnym zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (pozri časť 5.1). V tejto štúdii sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinkoch predávkovania s IMBRUVICA. V štúdii fázy 1, v ktorej pacienti dostávali dávku až do výšky 12,5 mg/kg/deň (1 400 mg/deň), nebola dosiahnutá maximálna tolerovaná dávka. V samostatnej štúdii jeden zdravý jedinec, ktorý dostal dávku 1 680 mg, zaznamenal reverzibilné zvýšenia hepatálnych enzýmov [aspartátaminotransferáza (AST) a alanínaminotransferáza (ALT)] 4. stupňa. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre IMBRUVICA. Pacientov, ktorí užili vyššiu ako odporúčanú dávku, treba starostlivo sledovať a poskytnúť im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EL01.

Mechanizmus účinku
Ibrutinib je silný malomolekulárny inhibítor Brutonovej tyrozín kinázy (BTK). Ibrutinib tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK. BTK, člen rodiny Tec kináz, je dôležitou signálnou molekulou dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. Dráha BCR sa podieľa na patogenéze niektorých B-bunkových malignít, vrátane MCL, difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL), folikulárneho lymfómu a CLL. Ústredná úloha BTK v signalizácii cez povrchové receptory B-buniek vedie k aktivácii dráh potrebných pre pohyb (trafficking) B-buniek, chemotaxiu a adhéziu. Predklinické štúdie preukázali, že ibrutinib účinne inhibuje proliferáciu a prežívanie malígnych B-buniek *in vivo*, ako aj migráciu buniek a adhéziu substrátu *in vitro*.

V predklinických nádorových modeloch viedla kombinácia ibrutinibu a venetoklaxu k zvýšenej bunkovej apoptóze a protinádorovej aktivite v porovnaní s ktoroukoľvek z týchto látok podávaných v monoterapii. Inhibícia BTK ibrutinibom zvyšuje závislosť CLL buniek od BCL-2, čo je dráha prežitia buniek, zatiaľ čo venetoklax inhibuje BCL-2, čo vedie k apoptóze.

Lymfocytóza
Po začatí liečby sa pozorovalo reverzibilné zvýšenie počtu lymfocytov (t.j. ≥ 50 % nárast oproti východiskovej hodnote a absolútny počet > 5 000/µl), často súvisiace s redukciou lymfadenopatie, u približne troch štvrtín pacientov s CLL liečených s IMBRUVICA. Tento účinok sa tiež pozoroval u približne jednej tretiny pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL liečených s IMBRUVICA. Pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkom a pri absencii iných klinických nálezov sa nemá považovať za progresívne ochorenie. Pri oboch typoch ochorenia sa lymfocytóza zvyčajne vyskytne počas prvého mesiaca liečby s IMBRUVICA a zvyčajne vymizne priemerne v priebehu 8,0 týždňov u pacientov s MCL a 14 týždňov u pacientov s CLL. U niektorých pacientov bol pozorovaný vysoký nárast počtu cirkulujúcich lymfocytov (napr. > 400 000/µl).

Lymfocytóza nebola pozorovaná u pacientov s WM liečených s IMBRUVICA.

Agregácia krvných doštičiek *in vitro*
V *in vitro* štúdii ibrutinib preukázal inhibíciu kolagénom indukovanej agregácie krvných doštičiek. Ibrutinib nepreukázal významnú inhibíciu agregácie krvných doštičiek s použitím iných agonistov agregácie krvných doštičiek.

Vplyv na QT/QTc interval a srdcovú elektrofyziológiu
Vplyv ibrutinibu na QTc interval bol hodnotený u 20 zdravých mužov a žien v randomizovanej, dvojito zaslepenej detailnej QT štúdii s placebom a pozitívnymi kontrolami. Pri supraterapeutickej dávke 1680 mg, ibrutinib nepredĺžil QTc interval v klinicky významnom rozsahu. Najvyššia horná hranica obojstranného 90 % IS pre rozdiely priemerov medzi ibrutinibom a placebom, upravené pre východiskové hodnoty, bola pod 10 ms. V tej istej štúdii bolo pozorované skrátenie QTc intervalu v závislosti od koncentrácie (-5,3 ms [90 % SI: -9,4, -1,1] u C_{max} 719 ng/ml pri uvedenej supraterapeutickej dávke 1680 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

MCL
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA sa u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL hodnotili v jedinej otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 2 (PCYC-1104-CA) u 111 pacientov. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie: 40 až 84 rokov), 77 % bolo mužov a 92 % bolo belochov. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 3 alebo vyšším boli zo štúdie vylúčení. Medián času od diagnózy bol 42 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3 (rozpätie: 1 až 5 terapií), vrátane 35 % s predchádzajúcou vysoko dávkovou chemoterapiou, 43 % s predchádzajúcou liečbou bortezomibom, 24 % s predchádzajúcou liečbou lenalidomidom a 11 % s predchádzajúcou autológnou alebo alogénnou transplantáciou kmeňových buniek. Pri skríningu na začiatku malo 39 % pacientov veľkú nádorovú („bulky“) masu (≥ 5 cm), 49 % malo vysoko rizikové skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu MCL (MIPI) a 72 % malo pokročilé ochorenie (extranodálne postihnutie a/alebo postihnutie kostnej drene).

IMBRUVICA bola podávaná perorálne v dávke 560 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Odpoveď nádoru bola hodnotená podľa revidovaných kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny (IWG) pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL). V tejto štúdii bola primárnym cieľom miera celkovej odpovede (ORR, z angl. overall response rate) hodnotená skúšajúcim. Odpovede na liečbu s IMBRUVICA sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: ORR a DOR u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL (Štúdia PCYC-1104-CA)

	Celkovo N = 111
ORR (%)	67,6
95 % IS (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medián DOR (CR+PR) (mesiace)	17,5 (15,8; ND)
Medián času do úvodnej odpovede, mesiace (rozpätie)	1,9 (1,4-13,7)
Medián času do CR, mesiace (rozpätie)	5,5 (1,7-11,5)

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); DOR = trvanie odpovede (z angl. duration of response); ORR = miera celkovej odpovede; PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); ND = nedosiahnuté

Údaje účinnosti boli ďalej hodnotené Nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) a preukázali hodnotu ORR 69 % s mierou kompletnej odpovede (CR) 21 % a mierou čiastočnej odpovede (PR) 48 %. Medián DOR podľa odhadu IRC predstavoval 19,6 mesiacov.

Celková odpoveď na IMBRUVICA nebola závislá na predchádzajúcej liečbe, vrátane bortezomibu a lenalidomidu alebo na základných rizikových/prognostických faktoroch, prítomnosti nádorovej masy, pohlavia alebo veku.

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA boli preukázané v randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdii fázy 3 zahŕňajúcej 280 pacientov s MCL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu (štúdia MCL3001). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na liek IMBRUVICA perorálne v dávke 560 mg jedenkrát denne po dobu 21 dní alebo temsirolimus intravenózne v dávke 175 mg v 1., 8., 15. deň prvého cyklu a následne 75 mg v 1., 8., 15. deň každý nasledujúci 21-dňový cyklus. Liečba v oboch skupinách pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie 34; 88 rokov), 74 % boli muži a 87 % boli belosi. Medián času od diagnózy bol 43 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 9 terapií), vrátane 51 % s predchádzajúcou vysokou dávkou chemoterapie, 18 % s predchádzajúcou liečbou bortezomibom, 5 % s predchádzajúcou liečbou lenalidomidom a 24 % s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek. Na začiatku malo 53 % pacientov veľkú nádorovú („bulky“) masu (≥ 5 cm), 21 % malo vysoké rizikové skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu (MIPI), 60 % malo extranodálne ochorenie a 54 % malo postihnutie kostnej drene pri skríningu.

Prežívanie bez progresie (PFS) bolo hodnotené IRC podľa revidovaných kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny (IWG) pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Výsledky účinnosti pre štúdiu MCL3001 sú uvedené v tabuľke 3 a Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 1.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL (štúdia MCL3001)

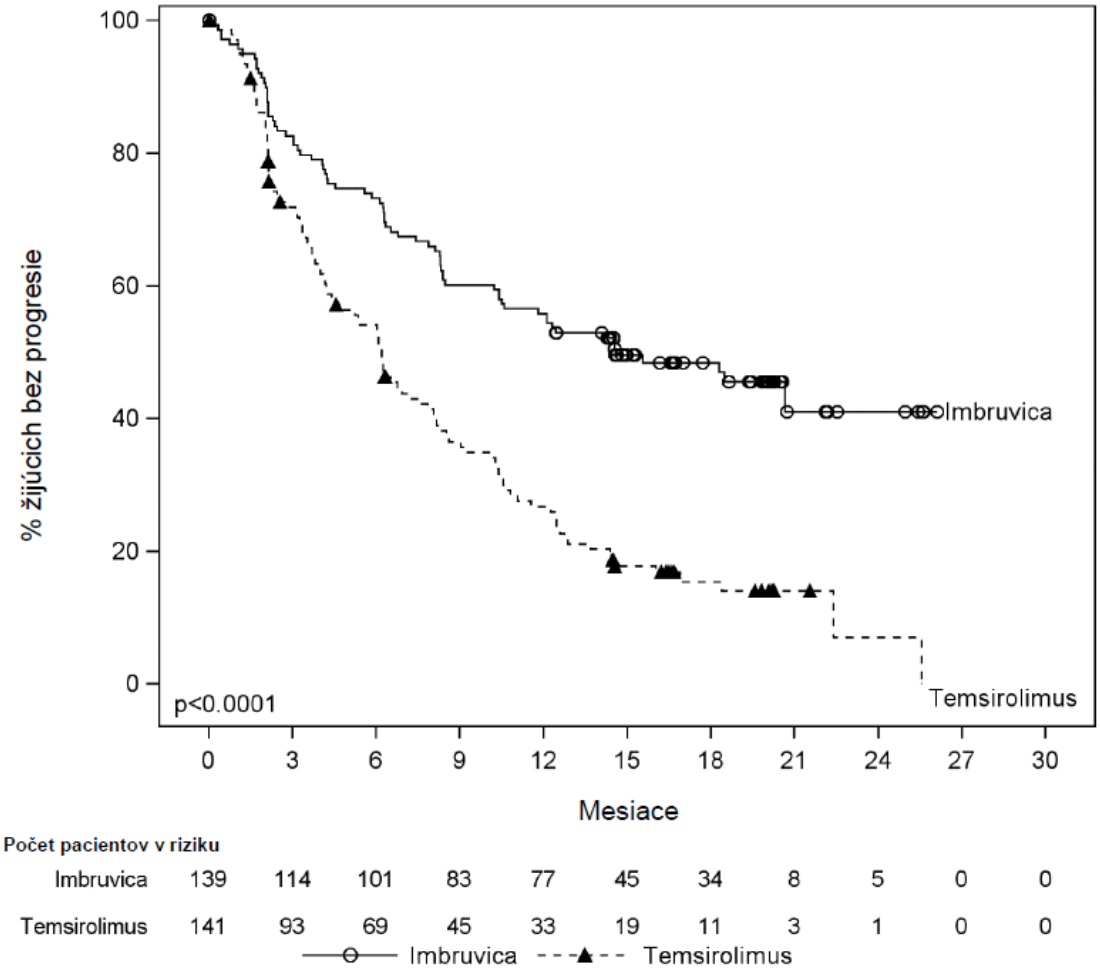
Výsledok	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS[a]		
Medián PFS (95 % IS), (mesiace)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % IS: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-hodnota	p < 0,0001	

NE = nedá sa odhadnúť (z angl. not estimable); HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera celkovej odpovede; PFS = prežívanie bez progresie

[a] Hodnotené IRC.

Menší podiel pacientov liečených ibrutinibom zaznamenal klinicky významné zhoršenie symptómov lymfómu oproti temsirolimu (27 % oproti 52 %) a doba do zhoršenia symptómov bola pomalšia u ibrutinibu oproti temsirolimu (HR 0,27; p < 0,0001).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii MCL3001



CLL
Pacienti s doposiaľ neliečenou CLL
Monoterapia
Uskutočnila sa randomizovaná multicentrická otvorená štúdia fázy 3 (PCYC-1115-CA) porovnávajúca liek IMBRUVICA s chlorambucilom u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí neboli doposiaľ liečení na CLL. Vyžadovalo sa, aby pacienti vo veku medzi 65 a 70 rokov mali minimálne jednu komorbiditu, ktorá vylučovala použitie chemoimunoterapie s fludarabínom, cyklofosfamidom a rituximabom v prvej línii. Pacienti (n = 269) boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na liek IMBRUVICA v dávke 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, alebo na chlorambucil v úvodnej dávke 0,5 mg/kg v 1. a 15. deň každého 28-denného cyklu maximálne po dobu 12 cyklov, s povolenými zvýšeniami dávky u pacienta až do 0,8 mg/kg na základe tolerancie. Po potvrdenej progresii ochorenia bolo možné pacientov na chlorambucile previesť na ibrutinib.

Medián veku bol 73 rokov (rozpätie 65 až 90 rokov), 63 % bolo mužov a 91 % bolo belochov. Deväťdesiatjeden percent pacientov malo v úvode liečby hodnotu výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1 a 9 % malo hodnotu výkonnostného stavu ECOG 2.Do štúdie bolo zaradených 269 pacientov s CLL. Na začiatku malo 45 % pokročilé klinické štádium (štádium Rai III alebo IV), 35 % pacientov malo aspoň jeden nádor ≥ 5 cm, 39 % východiskovú anémiu, 23 % východiskovú trombocytopéniu, 65 % malo zvýšenú hladinu β2-mikroglobulínu > 3 500 µg/l, 47 % malo CrCl < 60 ml/min, 20 % pacientov malo del11q, 6 % pacientov malo del17p/mutáciu nádorového proteínu 53 (TP53) a 44 % pacientov malo nemutovanú variabilnú oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV).

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií International Workshop on CLL (IWCLL) naznačovalo 84 % štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie v skupine

užívajúcej IMBRUVICA. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1115-CA sú uvedené v tabuľke 4 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na Obrázkoch 2 a3, v tomto poradí.

V populácii ITT bolo štatisticky významné trvalé zlepšenie hladiny krvných doštičiek alebo hemoglobínu v prospech ibrutinibu oproti chlorambucilu. U pacientov s cytopéniami v úvode liečby došlo k trvalému hematologickému zlepšeniu: krvné doštičky 77,1 % oproti 42,9 %; hemoglobín 84,3 % oproti 45,5 % pre ibrutinib a chlorambucil, v tomto poradí.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1115-CA

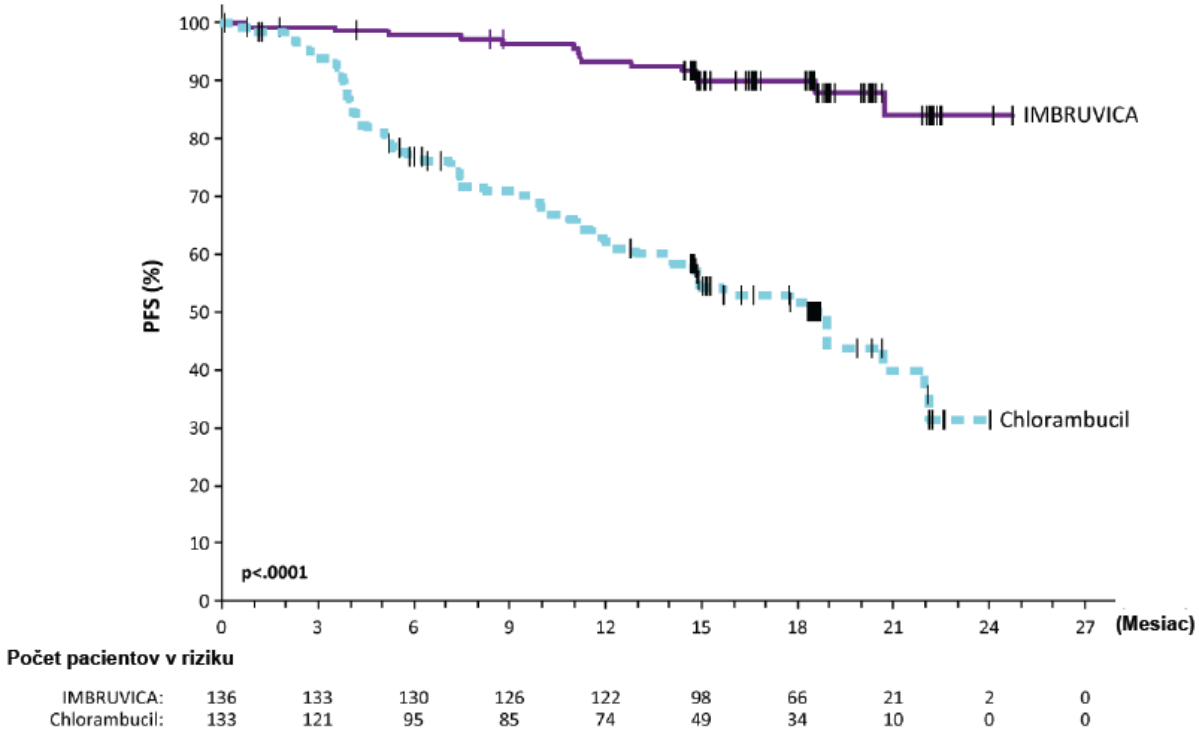
Výsledok	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucil N = 133**
PFS[a]		
Počet udalostí (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % IS)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] **(CR +PR)**	82,4 %	35,3 %
p-hodnota	< 0,0001	
OS[b]		
Počet úmrtí (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % IS)	0,163 (0,048; 0,558)	

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; CR = kompletná odpoveď; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď

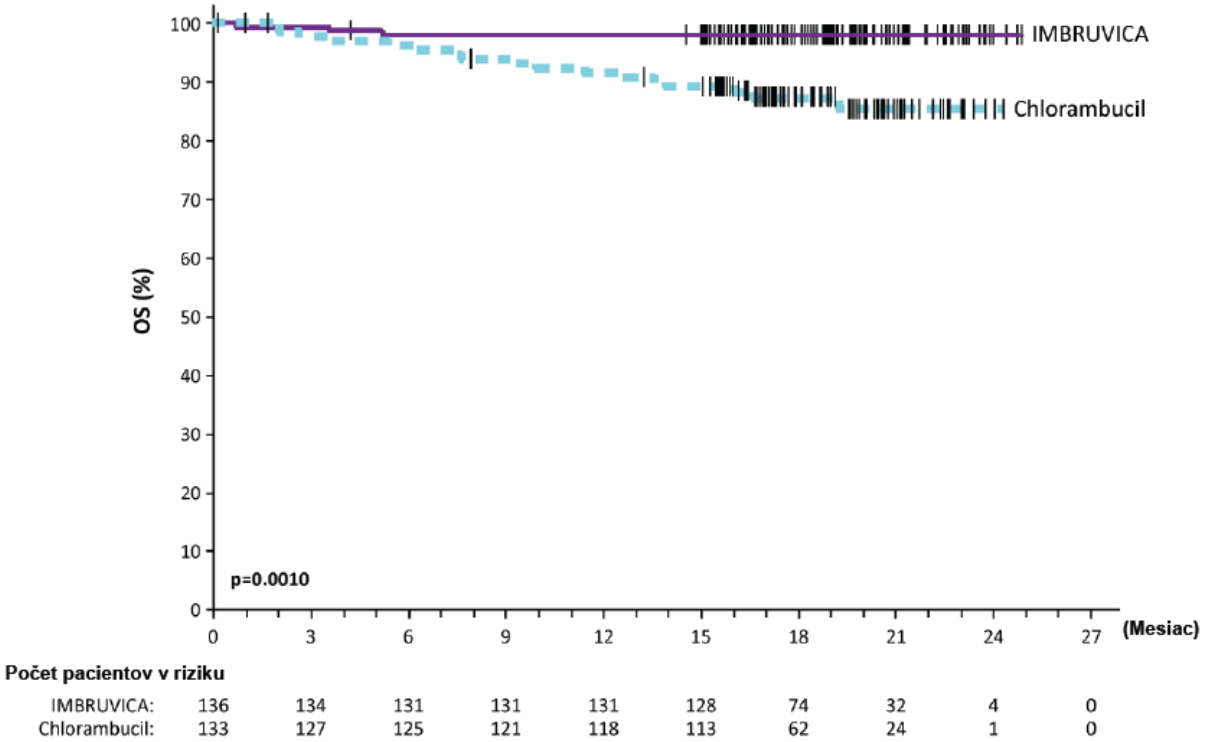
[a] Hodnotené IRC, medián follow-up 18,4 mesiaca;

[b] Medián OS nedosiahnutý ani v jednej skupine. p < 0,005 pre OS

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA



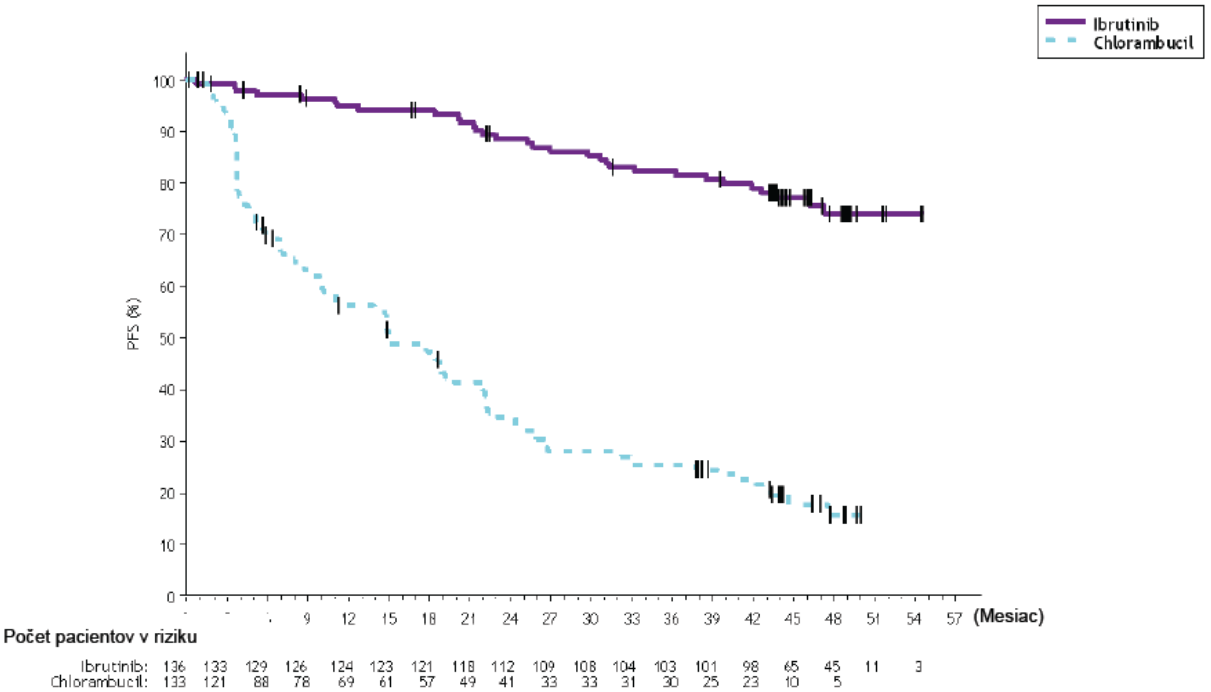
Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka OS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA



48-mesačný follow-up
V štúdii PCYC-1115-CA a jej predĺžení pri mediáne času follow-up 48 mesiacov bolo pozorované 86 % zníženie rizika úmrtia alebo progresie podľa hodnotenia skúšajúceho u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Medián PFS hodnotený skúšajúcim nebol dosiahnutý v skupine s IMBRUVICA a v skupine s chlorambucilom bol 15 mesiacov [95 % IS (10,22; 19,35)]; (HR = 0,14 [95 % IS (0,09; 0,21)]). Odhad 4-ročného PFS bol 73,9 % v skupine s IMBRUVICA a 15,5 % v skupine s chlorambucilom. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova krivka PFS je znázornená na obrázku 4. ORR hodnotená skúšajúcim bola 91,2 % v skupine s IMBRUVICA oproti 36,8 % v skupine s chlorambucilom. Miera CR podľa kritérií IWCLL bola 16,2 % v skupine s IMBRUVICA oproti 3,0 % v skupine s chlorambucilom. V čase dlhodobého follow-up celkovo 73 pacientov (54,9 %) pôvodne randomizovaných do skupiny s chlorambucilom následne dostávalo ibrutinib ako cross-over liečbu. Odhadovaná miera podľa Kaplana-Meiera pre OS v 48 mesiacoch bola 85,5 % v skupine s IMBRUVICA.

Účinok liečby ibrutinibom v štúdii PCYC-1115-CA bol konzistentný u vysoko rizikových pacientov s deléciou 17p/mutáciou TP53, deléciou 11q a/alebo s nemutovaným IGHV.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA s follow-up 48 mesiacov



Kombinovaná terapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL/SLL bez predchádzajúcej liečby bola ďalej hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (PCYC-1130-CA) zameranej na IMBRUVICA v kombinácii s obinutuzumabom v porovnaní s chlorambucilom v kombinácii s obinutuzumabom. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli vo veku 65 rokov alebo starší alebo vo veku < 65 rokov s komorbiditami, zníženou funkciou obličiek meranou klírensom kreatinínu < 70 ml/min alebo prítomnosťou del17p/mutácie TP53. Pacienti (n = 229) randomizovaní v pomere 1:1 dostávali buď IMBRUVICA 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity alebo chlorambucil v dávke 0,5 mg/kg v 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov. V obidvoch skupinách dostávali pacienti 1 000 mg obinutuzumabu v 1., 8. a 15. deň prvého cyklu, po čom nasledovala liečba v prvý deň 5 nasledujúcich cyklov (celkovo 6 cyklov, každý 28 dní). Prvá dávka obinutuzumabu bola rozdelená medzi 1. deň (100 mg) a 2. deň (900 mg).

Medián veku bol 71 rokov (rozpätie: 40 až 87 rokov), 64 % boli muži a 96 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (48 %) alebo 1 – 2 (52 %). Na začiatku malo 52 % pokročilý klinický stav (štádium Rai III alebo IV), 32 % pacientov malo veľkú nádorovú masu (≥ 5 cm), 44 % malo východiskovú anémiu, 22 % malo východiskovú trombocytopéniu, 28 % malo CrCl < 60 ml/min a medián skóre škály súhrnného hodnotenia ochorení u geriatrických pacientov (CIRS-G, z angl. Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) bol 4 (rozpätie: 0 až 12). Na začiatku liečby bolo 65 % pacientov s CLL/SLL s vysokými rizikovými faktormi (del 17p/mutácia TP53 [18 %], del11q [15 %] alebo s nemutovaným IGHV [54 %]).

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL ukázalo 77 % štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie v skupine s IMBRUVICA. Pri mediáne času follow-up počas štúdie 31 mesiacov nebol medián PFS dosiahnutý v skupine s IMBRUVICA + obinutuzumab a v skupine s chlorambucilom + obinutuzumabom bol 19 mesiacov. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1130-CA sú uvedené v tabuľke 5 a Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je znázornená na obrázku 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1130-CA

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 116
Prežívanie bez progresie[a]		
Počet udalostí (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95 % IS)	0,23 (0,15; 0,37)	
Miera celkovej odpovede[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

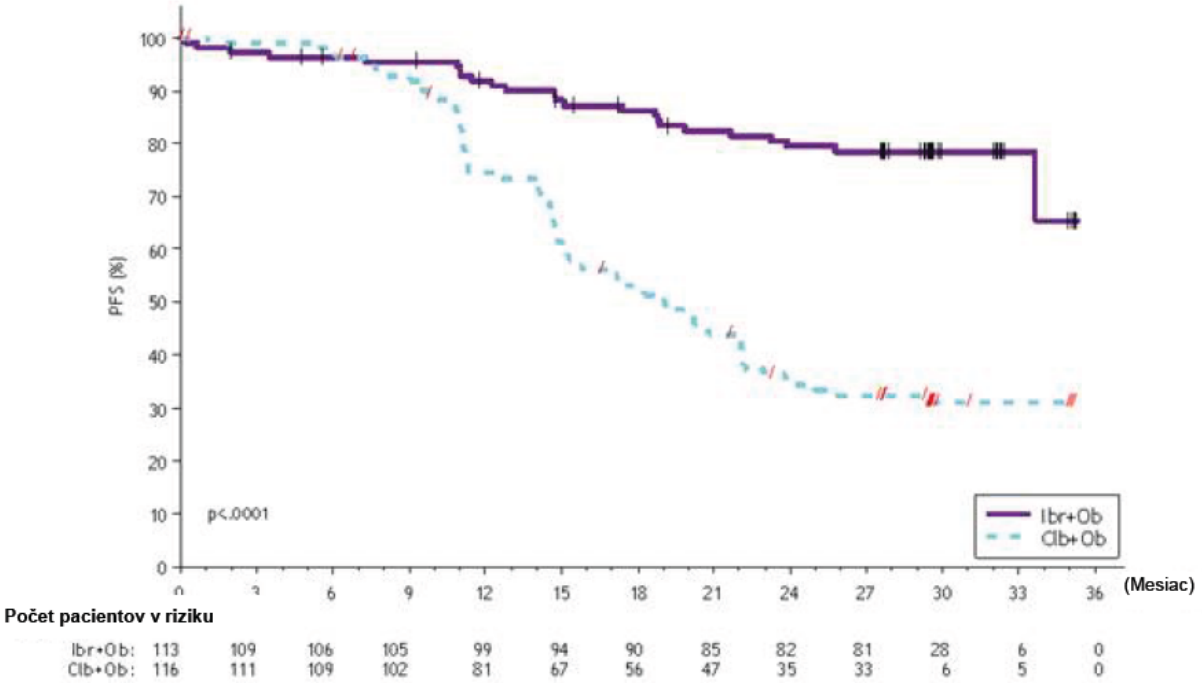
IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; CR = kompletná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď.

[a] Hodnotené IRC.

[b] Zahŕňa 1 pacienta v skupine IMBRUVICA + obinutuzumab s úplnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi).

[c] PR = PR + nPR.

Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1130-CA



Liečebný účinok ibrutinibu bol konzistentný v CLL/SLL populácii s vysokým rizikom (del17p/mutácia TP53, del11q alebo nemutovaný IGHV) s PFS HR 0,15 [95 % IS (0,09; 0,27)], ako je uvedené v tabuľke 6. Odhad miery 2-ročného PFS pre populáciu s vysokým rizikom CLL/SLL bol 78,8 % [95 % IS (67,3; 86,7)] v skupine IMBRUVICA + obinutuzumab a 15,5 % [95 % IS (8,1; 25,2)] v skupine chlorambucil + obinutuzumab.

Tabuľka 6: Analýza PFS podľa podskupín (štúdia PCYC-1130-CA)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky subjekty	229	0,231	0,145; 0,367
Vysoké riziko (del17p/TP53/del11q/nemutovaný IGHV)			
Áno	148	0,154	0,087; 0,270
Nie	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Áno	41	0,109	0,031; 0,380
Nie	188	0,275	0,166; 0,455

FISH			
Del17p Del11q Iné	32 35 162	0,141 0,131 0,302	0,039; 0,506 0,030; 0,573 0,176; 0,520
Nemutovaný IGHV			
Áno Nie	123 91	0,150 0,300	0,084; 0,269 0,120; 0,749
Vek			
< 65 ≥ 65	46 183	0,293 0,215	0,122; 0,705 0,125; 0,372
Nádorová masa			
< 5 cm ≥ 5 cm	154 74	0,289 0,184	0,161; 0,521 0,085; 0,398
Štádium Rai			
0/I/II III	110 119	0,221 0,246	0,115; 0,424 0,127; 0,477
ECOG podľa CRF			
0 1-2	110 119	0,226 0,239	0,110; 0,464 0,130; 0,438

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Reakcie akéhokoľvek stupňa súvisiace s infúziou sa pozorovali u 25 % pacientov, ktorí boli liečení s IMBRUVICA + obinutuzumab, a u 58 % pacientov liečených chlorambucilom + obinutuzumabom. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa alebo závažné reakcie súvisiace s infúziou boli pozorované u 3 % pacientov liečených s IMBRUVICA + obinutuzumab a u 9 % pacientov liečených chlorambucilom + obinutuzumabom.

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL alebo SLL bez predchádzajúcej liečby bola ďalej hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (E1912) zameranej na IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom (IR) v porovnaní so štandardnou chemoimunoterapiou s fludarabínom, cyklofosfamidom a rituximabom (FCR). Do štúdie boli zaradení predtým neliečení pacienti s CLL alebo SLL vo veku 70 rokov alebo mladší. Pacienti s del17p boli zo štúdie vylúčení. Pacienti (n = 529) boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu IR alebo FCR. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Fludarabín sa podával v dávke 25 mg/m^2 a cyklofosfamid sa podával v dávke 250 mg/m^2, oba lieky v 1., 2. a 3. deň 1. – 6. cyklu. Rituximab sa začal podávať v 2. cykle v skupine s IR a v 1. cykle v skupine s FCR a bol podávaný v dávke 50 mg/m^2 v 1. deň prvého cyklu, 325 mg/m^2 v 2. deň prvého cyklu a 500 mg/m^2 v 1. deň 5 následných cyklov, celkovo 6 cyklov. Každý cyklus trval 28 dní.

Medián veku bol 58 rokov (rozpätie: 28 až 70 rokov), 67 % boli muži a 90 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 (98 %) alebo 2 (2 %). Na začiatku bolo 43 % pacientov so štádiom Rai III alebo IV a 59 % pacientov s CLL/SLL s vysoko rizikovými faktormi (mutácia TP53 [6 %], del11q [22 %] alebo nemutovaný IGHV [53 %]).

V štúdii s mediánom doby sledovania 37 mesiacov sú výsledky účinnosti pre E1912 uvedené v tabuľke 7. Kaplanove-Meierove krivky pre PFS hodnotené podľa kritérií IWCLL a OS uvádza obrázok 6 a obrázok 7**Error! Reference source not found.**.

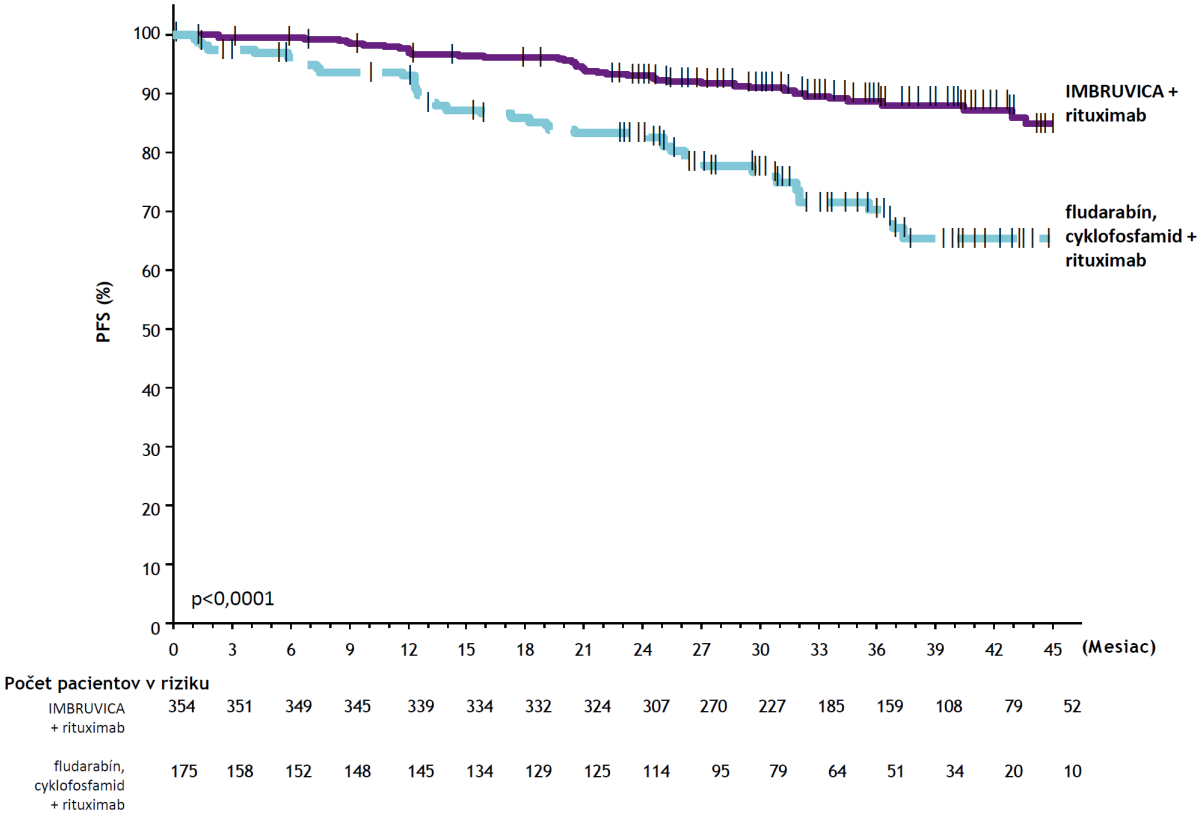
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie E1912

Cieľový ukazovateľ	**Ibrutinib + rituximab (IR) N 354**	**Fludarabín, cyklofosfamid a rituximab (FCR) N = 175**
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (%)	41 (12)	44 (25)
Progresia ochorenia	39	38
Prípady úmrtia	2	6

Medián (95 % IS), mesiace	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95 % IS)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-hodnota[a]	< 0,0001	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95 % IS)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-hodnota[a]	0,0007	
Celková miera odpovede[b] (%)	96,9	85,7

[a] p-hodnota je z nestratifikovaného log-rank testu.
[b] Hodnotil skúšajúci.
HR = pomer rizík; NE = nedá sa odhadnúť

Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii E1912



Liečebný účinok ibrutinibu bol konzistentný naprieč populáciou s vysokým rizikom CLL/SLL (mutácia TP53, del11q alebo nemutovaný IGHV) s PFS HR 0,23 [95 % IS (0,13; 0,40)], p < 0,0001, ako je uvedené v tabuľke 8. Odhad miery 3-ročného PFS pre populáciu s vysokým rizikom CLL/SLL bol 90,4 % [95 % IS (85,4; 93,7)] v skupine IR a 60,3 % [95 % IS (46,2; 71,8)] v skupine FCR.

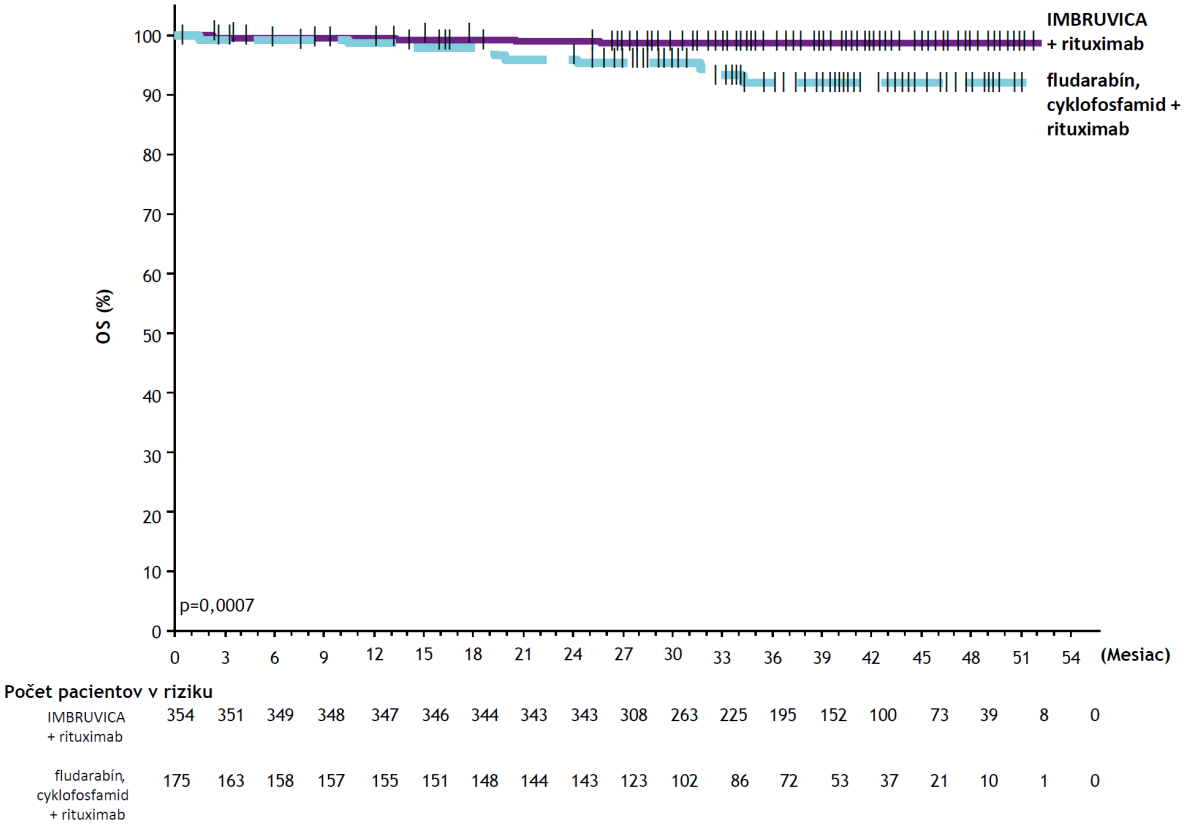
Tabuľka 8: Analýza podskupín PFS (štúdia E1912)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky subjekty	529	0,340	0,222; 0,522
Vysoké riziko (TP53/del11q/nemutovaný IGHV)			
Áno	313	0,231	0,132; 0,404
Nie	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Áno	117	0,199	0,088; 0,453
Nie	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutovaný IGHV			
Áno	281	0,233	0,129; 0,421
Nie	112	0,741	0,276; 1,993

Nádorová masa			
< 5 cm ≥ 5 cm	316 194	0,393 0,257	0,217; 0,711 0,134; 0,494
Štádium Rai			
0/I/II III/IV	301 228	0,398 0,281	0,224; 0,708 0,148; 0,534
ECOG			
0 1–2	335 194	0,242 0,551	0,138; 0,422 0,271; 1,118

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka OS (populácia ITT) v štúdii E1912



Kombinovaná liečba počas pevne stanoveného obdobia

Bezpečnosť a účinnosť liečby s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas pevne stanoveného obdobia v porovnaní s chlorambucilom v kombinácii s obinutuzumabom u pacientov s predtým neliečenou CLL sa hodnotila v randomizovanej otvorenej štúdii fázy 3 (CLL3011). Do štúdie boli zaradení pacienti s predtým neliečenou CLL, ktorí mali 65 rokov alebo viac, a dospelí pacienti vo veku < 65 rokov so skóre CIRS > 6 alebo s CrCl ≥ 30 až < 70 ml/min. Pacienti s del 17p alebo so známymi mutáciami TP53 boli vylúčení. Pacienti (n = 211) boli randomizovaní v pomere 1:1, aby dostávali buď IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom, alebo chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom. Pacienti v ramene s IMBRUVICA plus venetoklax dostávali IMBRUVICA v monoterapii počas 3 cyklov, po ktorých nasledovala IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky). Každý cyklus trval 28 dní. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne. Venetoklax sa podával denne, pričom sa začínalo dávkou 20 mg počas 1 týždňa, potom sa po 1 týždni podávali dávky 50 mg, 100 mg a 200 mg, a napokon odporúčaná denná dávka 400 mg. Pacienti randomizovaní do ramena s chlorambucilom plus obinutuzumab dostávali liečbu počas 6 cyklov. Obinutuzumab sa podával v dávke 1 000 mg v 1., 8. a 15. deň 1. cyklu. V 2. až 6. cykle sa 1 000 mg obinutuzumabu podávalo v 1. deň. Chlorambucil sa podával v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v 1. a 15. deň 1. až 6. cyklu. Pacienti s potvrdenou progresiou podľa kritérií IWCLL po ukončení ktoréhokoľvek z režimov s pevne stanoveným trvaním mohli byť liečení s IMBRUVICA v monoterapii.

Medián veku bol 71 rokov (rozpätie: 47 až 93 rokov), 58 % boli muži a 96 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (35 %), 1 (53 %) alebo 2 (12 %). Na začiatku liečby malo 18 % pacientov CLL s del 11q a 52 % s nemutovaným IGHV.

Pri východiskovom hodnotení rizika syndrómu lýzy tumoru malo 25 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Po 3 cykloch prípravnej liečby s IMBRUVICA v monoterapii malo 2 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 10 cm alebo akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolútny počet lymfocytov ≥ 25 × 10^9/l.

Pri mediáne času sledovania v štúdii 28 mesiacov sú výsledky účinnosti zo štúdie CLL3011 hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL uvedené v tabuľke 9, Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 8 a miery negativity minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v štúdii CLL3011

Cieľový ukazovateľ[a]	**IMBRUVICA + Venetoklax N = 106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medián (95 % IS), mesiace	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95 % IS)	0,22 (0,13; 0,36)	
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Miera kompletnej odpovede (%)[c]	38,7	11,4
95 % IS	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Hodnota p[d]	< 0,0001	
Celková miera odpovede(%)[e]	86,8	84,8
95 % IS	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] na základe hodnotenia IRC

[b] p-hodnota je zo stratifikovaného log-rank testu

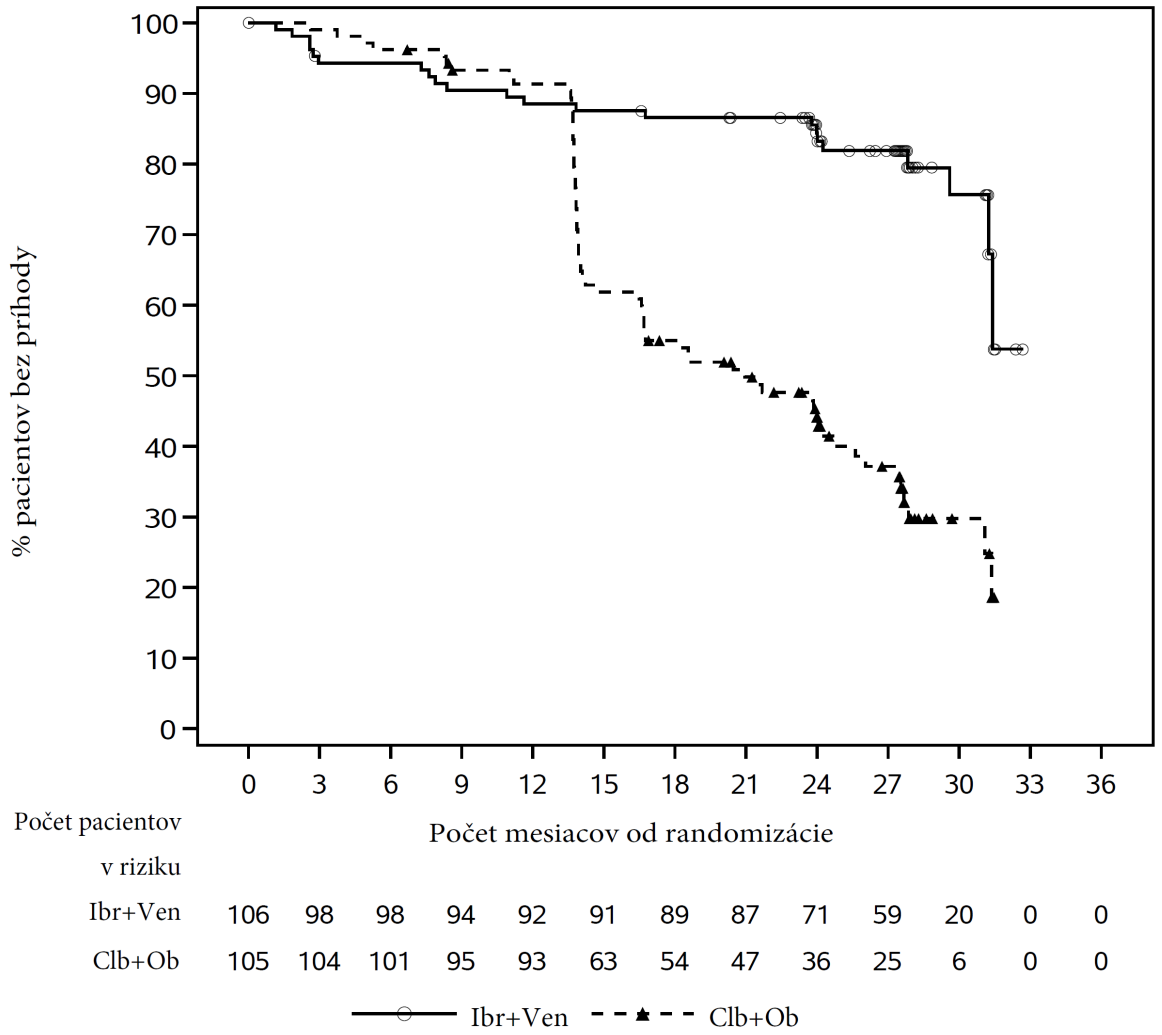
[c] Zahŕňa 3 pacientov v skupine IMBRUVICA + venetoklax s kompletnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi)

[d] p-hodnota je z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu

[e] Celková odpoveď = CR + CRi + nPR + PR

CR = kompletná odpoveď; CRi = kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene; HR = pomer rizík; NE = nedá sa odhadnúť; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie (ITT populácia) u pacientov s CLL v štúdii CLL3011



Účinok liečby s IMBRUVICA plus venetoklax bol konzistentný v populácii s vysokým rizikom CLL (mutácia TP53, del 11q alebo nemutovaný IGHV), s HR pre PFS 0,23 [95 % IS (0,13; 0,41)].

Údaje o celkovom prežívaní neboli dosiahnuté. Pri mediáne sledovania 28 mesiacov nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi liečebnými ramenami s celkovým počtom 23 úmrtí: v ramene IMBRUVICA plus venetoklax bolo 11 úmrtí (10,4 %) a v ramene chlorambucil plus obinutuzumab 12 úmrtí (11,4 %) s HR pre OS 1,048 [95 % IS (0,454; 2,419)]. Po 6 mesiacoch dodatočného sledovania bolo v ramene IMBRUVICA plus venetoklax hlásených 11 (10,4 %) a v ramene chlorambucil plus obinutuzumab 16 (15,2 %) úmrtí, pričom HR pre OS sa odhaduje na 0,760 [95 % IS (0,352; 1,642)].

Tabuľka 10: Miery negativity minimálnej reziduálnej choroby v štúdii CLL3011

	Test NGS[a]		**Prietoková cytometria[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoklax N = 106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + Venetoklax N = 106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**
Miera negativity MRD				
Kostná dreň, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % IS	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-hodnota	< 0,0001			
Periférna krv, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % IS	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

Miera negativity MRD tri mesiace po ukončení liečby				
Kostná dreň, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 % IS	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Periférna krv, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % IS	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-hodnoty sú z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu. p-hodnota pre mieru negativity MRD v kostnej dreni pomocou NGS bola primárnou analýzou MRD.

[a] Na základe prahovej hodnoty 10^{-4} s použitím testu sekvenovania novej generácie (clonoSEQ).

[b] MRD sa hodnotila prietokovou cytometriou periférnej krvi alebo kostnej drene v centrálnom laboratóriu. Definícia negatívneho stavu bola < 1 CLL bunka na 10 000 leukocytov ($< 1\times10^4$).

IS = interval spoľahlivosti; NGS = sekvenovanie novej generácie

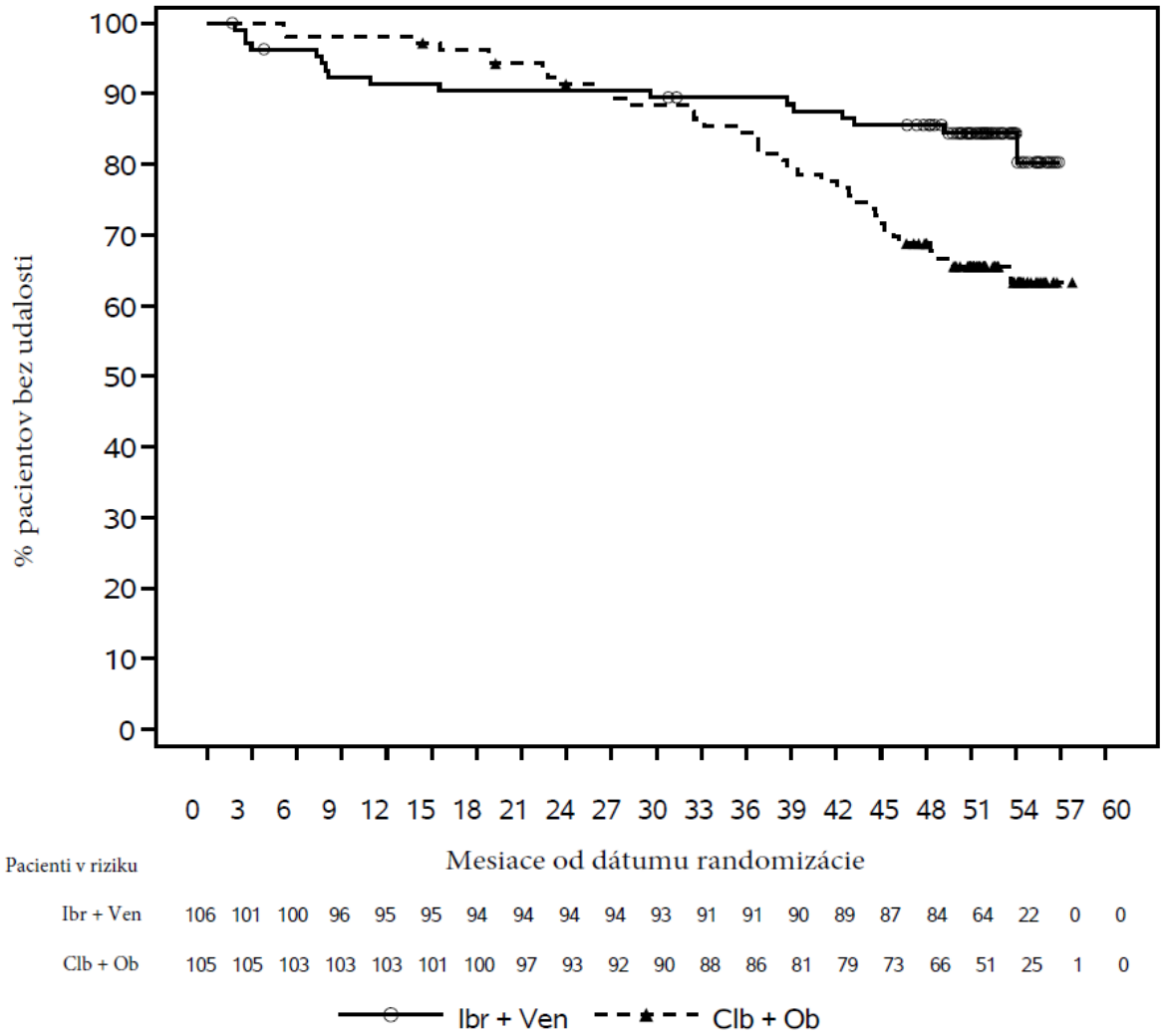
Dvanásť mesiacov po ukončení liečby bol výskyt negativity MRD v periférnej krvi 49,1 % (52/106) stanovený pomocou testu NGS a 54,7 % (58/106) pomocou prietokovej cytometrie u pacientov liečených s IMBRUVICA plus venetoklax a v zodpovedajúcom čase bol 12,4 % (13/105) stanovený pomocou testu NGS a 16,2 % (17/105) stanovený pomocou prietokovej cytometrie u pacientov liečených chlorambucilom plus obinutuzumabom.

TLS bol hlásený u 6 pacientov liečených chlorambucilom plus obinutuzumabom a u pacientov liečených s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom nebol hlásený žiadny TLS.

Celkové sledovanie 58 mesiacov (medián 52 mesiacov)
Pri celkovom sledovaní 58 mesiacov (medián času sledovania v štúdii 52 mesiacov) v štúdii CLL3011 sa u pacientov v skupine IMBRUVICA podľa hodnotenia skúšajúceho pozorovalo 77 % zníženie rizika úmrtia alebo progresie. Celkový pomer rizík prežitia bol 0,458 [95 % IS (0,257, 0,818), nominálne p = 0,0068, bez falošne pozitívnej kontroly]. V skupine IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom došlo k 17 (16,0 %) úmrtiam a 36 (34,3 %) v skupine chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom. Medián času do ďalšej liečby sa nedosiahol ani v jednej skupine (HR = 0,164; 95 % IS: 0,081, 0,330), pričom 9,4 % pacientov v skupine IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom a 41,0 % pacientov v skupine chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom začalo následnú protinádorovú liečbu.

Kaplanova-Meierova krivka pre OS je zobrazená na Obrázku 9.

Obrázok 9: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (ITT populácia) u pacientov s CLL/SLL v štúdii CLL3011 s časom sledovania 58 mesiacov



Bezpečnosť a účinnosť liečby IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas pevne stanoveného obdobia u pacientov s predtým neliečenou CLL sa ďalej hodnotila v kohorte 2. fázy, multicentrickej, 2-kohortovej štúdie (PCYC-1142-CA). Do štúdie boli zaradení predtým neliečení pacienti s CLL vo veku 70 rokov alebo mladší. Do štúdie bolo zaradených 323 pacientov, z toho 159 pacientov bolo zaradených na liečbu počas pevne stanoveného obdobia pozostávajúcu z 3 cyklov IMBRUVICA v monoterapii, po ktorých nasledovala IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky). Každý cyklus trval 28 dní. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne. Venetoklax sa podával denne, pričom sa začínalo dávkou 20 mg počas 1 týždňa, potom sa po 1 týždni podávali dávky 50 mg, 100 mg a 200 mg, a napokon odporúčaná denná dávka 400 mg. Pacienti s potvrdenou progresiou podľa kritérií IWCLL po ukončení ktoréhokoľvek z režimov s pevne stanoveným trvaním mohli byť liečení s IMBRUVICA v monoterapii.

Medián veku bol 60 rokov (rozpätie: 33 až 71 rokov), 67 % boli muži a 92 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (69 %) alebo 1 (31 %). Na začiatku liečby malo 13 % pacientov del 17p, 18 % del 11q, 17 % del 17p/mutáciu TP53, 56 % nemutovaný IGHV a 19 % komplexný karyotyp. Pri východiskovom hodnotení rizika syndrómu nádorového rozpadu malo 21 % pacientov vysokú nádorovú záťaž.

Po 3 cykloch prípravnej liečby s IMBRUVICA v monoterapii malo 1 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 10 cm alebo akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolútny počet lymfocytov ≥ 25 × 10^9/l.

Pri mediáne času sledovania v štúdii 28 mesiacov sú výsledky účinnosti zo štúdie PCYC-1142-CA hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL uvedené v tabuľke 11 a miery negativity minimálnej reziduálnej choroby (MRD) sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC 1142-CA (kohorta s pevne stanoveným trvaním)

Cieľový ukazovateľ[a]	IMBRUVICA + Venetoklax	
	Bez del 17p (N = 136)	**Všetci (N = 159)**
Celková miera odpovede, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95 % IS (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Miera kompletnej odpovede, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95 % IS (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medián trvania CR, mesiace (rozsah)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Na základe hodnotenia IRC
[b] Celková odpoveď = CR + CRi + nPR + PR
[c] Zahŕňa 3 pacientov s kompletnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi)
[d] Znak „+“ označuje cenzurované pozorovanie
CR = kompletná odpoveď; CRi = kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; NE = nedá sa odhadnúť

Tabuľka 12: Miery negativity minimálnej reziduálnej choroby v štúdii PCYC 1142-CA (kohorta s pevne stanoveným trvaním)

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + Venetoklax	
	Bez del 17p (N = 136)	**Všetci (N = 159)**
Miera negativity MRD		
Kostná dreň, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 % IS	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periférna krv, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 % IS	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Miera negativity MRD tri mesiace po ukončení liečby		
Kostná dreň, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 % IS	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periférna krv, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 % IS	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD sa hodnotila prietokovou cytometriou periférnej krvi alebo kostnej drene v centrálnom laboratóriu. Definícia negatívneho stavu bola < 1 CLL bunka na 10 000 leukocytov (< 1 × 10^4).
IS = interval spoľahlivosti

U pacientov s del 17p/mutáciou TP53 (n = 27) v štúdii PCYC-1142-CA bola celková miera odpovede na základe hodnotenia IRC 96,3 %; miera kompletnej odpovede bola 55,6 % a medián trvania kompletnej odpovede nebol dosiahnutý (rozsah 4,3 až 22,6 mesiaca). Miera negativity MRD u pacientov s del 17p/mutáciou TP53 3 mesiace po ukončení liečby v kostnej dreni bola 40,7 % a v periférnej krvi 59,3 %.

U pacientov liečených s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom nebol hlásený žiadny TLS.

Pacienti s CLL, ktorí v minulosti dostali minimálne jednu liečbu
Monoterapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL boli preukázané v jednej nekontrolovanej štúdii a jednej randomizovanej kontrolovanej štúdii. Otvorená multicentrická štúdia (PCYC-1102-CA) zahŕňala 51 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym CLL, ktorí dostávali dávku 420 mg jedenkrát

denne. IMBRUVICA bola podávaná až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie: 37 až 82 rokov), medián času od diagnózy bol 80 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 4 (rozpätie: 1 až 12 terapií), vrátane 92,2 % s predchádzajúcou liečbou nukleozidovým analógom, 98,0 % s predchádzajúcou liečbou rituximabom, 86,3 % s predchádzajúcou liečbou alkylátorom, 39,2 % s predchádzajúcou liečbou bendamustínom a 19,6 % s predchádzajúcou liečbou ofatumumabom. Na začiatku malo 39,2 % pacientov klinické štádium Rai IV, 45,1 % malo veľkú nádorovú masu (≥ 5 cm), 35,3 % malo deléciu 17p a 31,4 % malo deléciu 11q.

ORR bola hodnotená skúšajúcimi a IRC podľa kritérií IWCLL z roku 2008. Podľa IRC bola ORR pri následnom sledovaní s mediánom 16,4 mesiaca u 51 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym ochorením 64,7 % (95 % IS: 50,1 %; 77,6 %), všetky odpovede boli čiastočné. ORR vrátane PR s lymfocytózou bola 70,6 %. Medián času do odpovede bol 1,9 mesiaca. Hodnota DOR sa pohybovala v rozpätí od 3,9 do 24,2 mesiacov a viac. Medián DOR nebol dosiahnutý.

U pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym CLL sa uskutočnila randomizovaná multicentrická otvorená štúdia fázy 3 s IMBRUVICA v porovnaní s ofatumumabom (PCYC-1112-CA). Pacienti (n = 391) boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď IMBRUVICA 420 mg denne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity alebo ofatumumab až do 12 dávok (300/2000 mg). Päťdesiatsedem pacientov randomizovaných na ofatumumab bolo po progresii prevedených na liečbu s IMBRUVICA. Medián veku bol 67 rokov (rozpätie: 30 až 88 rokov), 68 % bolo mužov a 90 % bolo belochov. Všetci pacienti mali v úvode hodnotu výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1. Medián času od diagnózy bol 91 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 13 terapií). Na začiatku malo 58 % pacientov aspoň jeden nádor ≥ 5 cm. Tridsaťdva percent pacientov malo deléciu 17p (pričom 50 % pacientov malo deléciu 17p/mutáciu TP53), 24 % malo deléciu 11q a 47 % pacientov malo nemutovaný IGHV.

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL naznačovalo 78 %, štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Analýza OS preukázala 57 %, štatisticky významné zníženie rizika úmrtia u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1112-CA sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti u pacientov s CLL (Štúdia PCYC-1112-CA)

Výsledok	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Medián PFS	Nedosiahnutý	8,1 mesiacov
	HR = 0,215 [95 % IS: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95 % IS: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [95 % IS: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR vrátane PR s lymfocytózou[d] (%)	62,6	4,1

HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď

[a] Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine. p < 0,005 pre OS.

[b] Pacienti randomizovaní na ofatumumab boli na začiatku liečby s IMBRUVICA cenzurovaní, ak to bolo relevantné.

[c] Analýza citlivosti, v ktorej pacienti prevedení zo skupiny s ofatumumabom neboli cenzurovaní v čase podania prvej dávky IMBRUVICA.

[d] Podľa IRC. Pre potvrdenie odpovede sú potrebné opakované vyšetrenia na CT.

[e] Všetky dosiahnuté odpovede boli čiastočné; p < 0,0001 pre ORR.

Medián času follow-up počas štúdie = 9 mesiacov

Účinnosť bola podobná vo všetkých sledovaných podskupinách, vrátane pacientov s deléciou 17p a bez nej, čo bol vopred stanovený stratifikačný faktor (Tabuľka 14).

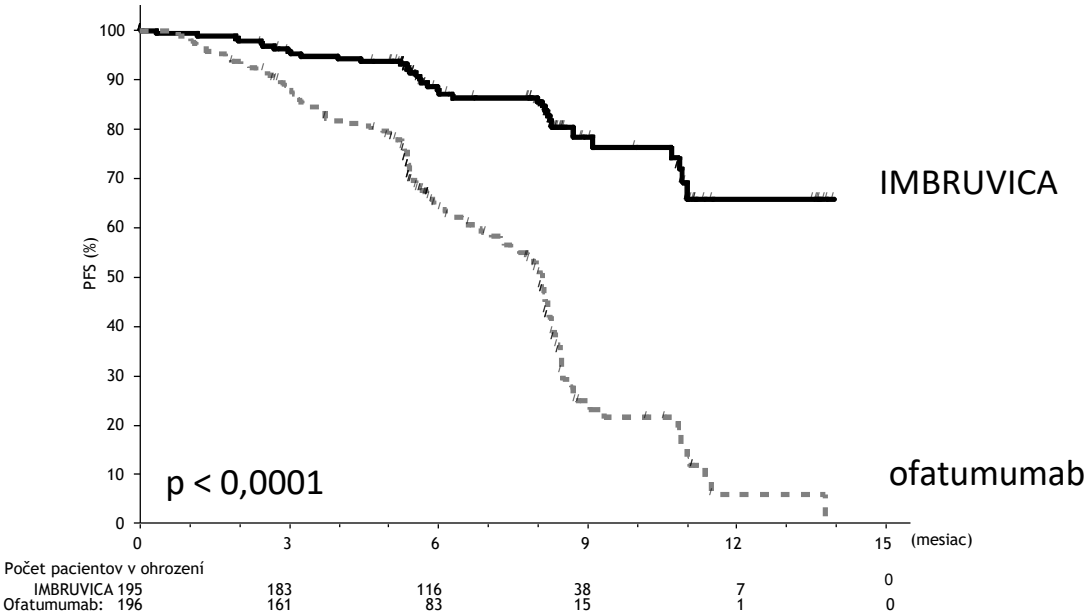
Tabuľka 14: Analýza podskupín s ohľadom na PFS (Štúdia PCYC-1112-CA)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky osoby	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Áno	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktérne ochorenie na purínovom analógu			
Áno	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Počet predchádzajúcich línií			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na Obrázku 10.

Obrázok 10: Kaplanova-Meierova krivka PFS (ITT populácia) v štúdii PCYC-1112- CA



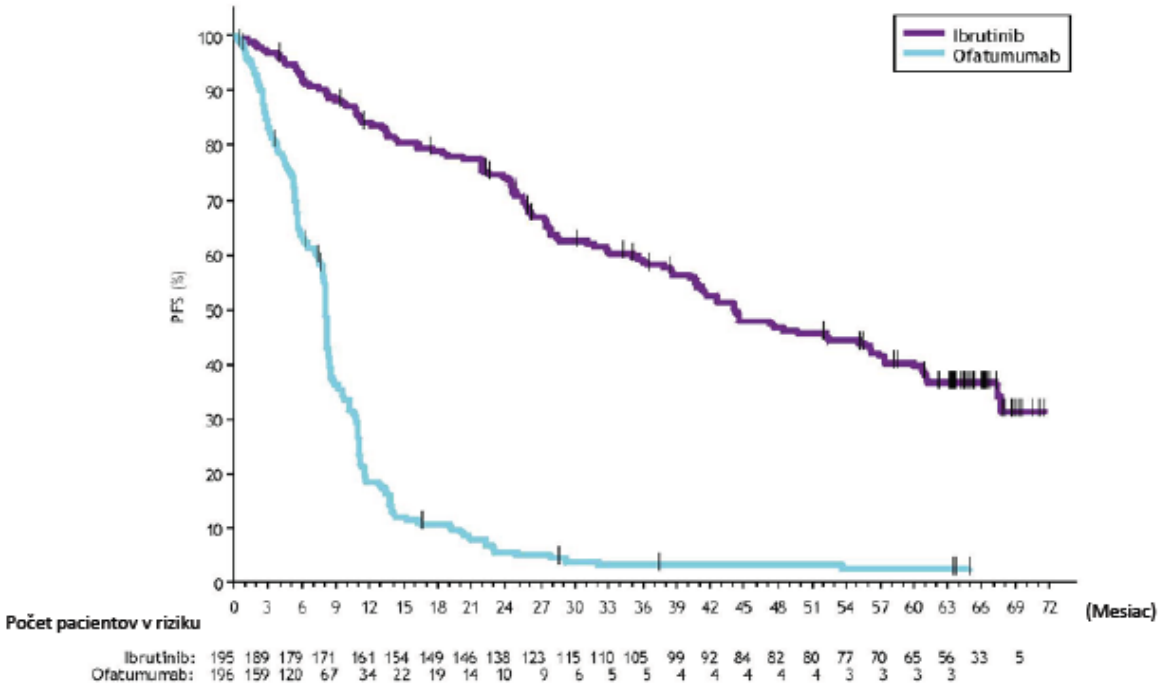
Finálna analýza pri 65 mesačnom follow-up

S mediánom follow-up 65 mesiacov v štúdii PCYC-1112-CA bolo podľa hodnotenia skúšajúceho pozorované 85 % zníženie rizika smrti alebo progresie u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Medián PFS hodnotený skúšajúcim podľa kritérií IWCLL bol 44,1 mesiaca [95 % IS (38,47; 56,18)] v skupine s IMBRUVICA a 8,1 mesiaca [95 % IS (7,79; 8,25)] v skupine s ofatumumabom; HR = 0,15 [95 % IS (0,11; 0,20)]. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova krivka PFS je znázornená na obrázku 11. ORR hodnotená skúšajúcim bola 87,7 % v skupine s IMBRUVICA oproti 22,4 % v skupine

s ofatumumabom. V čase finálnej analýzy prešlo 133 (67,9 %) zo 196 pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny s ofatumumabom na liečbu ibrutinibom. Medián PFS2 hodnotený skúšajúcim (čas od randomizácie do udalosti PFS po prvej následnej antineoplastickej terapii) podľa kritérií IWCLL bol 65,4 mesiaca [95 % IS (51,61; nedá sa odhadnúť)] v skupine s IMBRUVICA a 38,5 mesiaca [95 % IS (19,98; 47,24)] v skupine s ofatumumabom; HR = 0,54 [95 % IS (0,41; 0,71)]. Medián OS bol 67,7 mesiaca [95 % IS (61,0; nedá sa odhadnúť) v skupine s IMBRUVICA.

Účinok liečby ibrutinibom v štúdii PCYC-1112-CA bol konzistentný u vysoko rizikových pacientov s deléciou 17p/mutáciou TP53, deléciou 11q a/alebo s nemutovaným IGHV.

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1112-CA pri finálnej analýze s follow-up 65 mesiacov



Kombinovaná terapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s predchádzajúcou liečbou CLL boli ďalej hodnotené v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii s BR v porovnaní s placebom + BR (štúdia CLL3001). Pacienti (n = 578) boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď IMBRUVICA v dávke 420 mg denne, alebo placebo v kombinácii s BR až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Všetci pacienti dostávali BR po dobu maximálne šiestich 28-dňových cyklov. Dávka bendamustínu bola 70 mg/m^2 infúzie IV počas 30 minút v 2. a 3. deň. prvého cyklu a v 1. a 2. deň druhého až šiesteho cyklu po dobu šiestich cyklov. Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m^2 v 1. deň prvého cyklu a 500 mg/m^2 v 1. deň druhého až šiesteho cyklu. Deväťdesiat pacientov randomizovaných na placebo + BR prešlo na liečbu s IMBRUVICA na základe progresie potvrdenej IRC. Medián veku bol 64 rokov (rozpätie od 31 až 86 rokov), 66 % boli muži a 91 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 6 rokov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 11 terapií). Na začiatku, 56 % pacientov malo aspoň jeden nádor ≥ 5 cm, 26 % malo del11q.

Prežívanie bez progresie (PFS) bolo hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL. Výsledky účinnosti pre štúdiu CLL3001 sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti u pacientov s CLL (štúdia CLL3001)

Výsledok	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnuté	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95 % IS: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [95 % IS: 0,385; 1,024]	

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie

[a] Hodnotené IRC

[b] Hodnotené IRC, ORR (kompletná odpoveď, kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene, čiastočná odpoveď uzlín, čiastočná odpoveď)

[c] Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine

WM

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA pri WM (lymfoplazmocytový lymfóm produkujúci IgM) boli hodnotené v otvorenej, multicentrickej štúdii s jednou skupinou so 63 predtým liečenými pacientmi. Medián veku bol 63 rokov (rozpätie: 44 až 86 rokov), 76 % bolo mužov a 95 % bolo belochov. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 74 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 11 terapií). V úvode bol medián hladiny IgM v sére 3,5 g/dl a 60 % pacientov malo anémiu (hemoglobín ≤ 11 g/dl alebo 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA bola podávaná perorálne v dávke 420 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľom v tejto štúdii bola ORR podľa hodnotenia skúšajúceho. ORR a DOR boli posúdené podľa kritérií prevzatých z Tretieho medzinárodného pracovného seminára k Waldenströmovej makroglobulinémii (The Third International Workshop of WM). Odpovede na liečbu s IMBRUVICA sú uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 16: ORR a DOR u pacientov s WM

	Celkovo (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % IS (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medián DOR mesiace (rozpätie)	ND (0,03+; 18,8+)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; ND = nedosiahnuté; MR = malá liečebná odpoveď (z angl. minor response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (z angl. very good partial response); ORR = MR+PR+VGPR

Medián času follow-up počas štúdie = 14,8 mesiaca

Medián času do odpovede bol 1,0 mesiaca (rozpätie: 0,7-13,4 mesiacov).
Výsledky účinnosti boli tiež hodnotené IRC a preukázali hodnotu ORR 83 %, s mierou VGPR 11 % a mierou PR 51 %.

Kombinovaná terapia

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA pri WM bola ďalej hodnotená u pacientov bez predchádzajúcej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou WM v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom v porovnaní s placebom v kombinácii s rituximabom (PCYC-1127-CA). Pacienti (n = 150) boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na IMBRUVICA 420 mg denne, alebo na placebo v kombinácii s rituximabom až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Rituximab sa podával týždenne v dávke 375 mg/m^2 počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov (1. – 4. týždeň), po ktorých nasledoval druhý cyklus rituximabu raz za týždeň počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov (17. – 20. týždeň).

Medián veku bol 69 rokov (rozpätie: 36 až 89 rokov), 66 % boli muži a 79 % boli belosi. Deväťdesiattri percent pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 a 7 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 2. Štyridsaťpäť percent pacientov nebolo predtým liečených a 55 % pacientov bolo liečených v minulosti. Medián času od stanovenia diagnózy bol 52,6 mesiaca (predtým neliečení pacienti = 6,5 mesiaca a pacienti liečení v minulosti = 94,3 mesiaca). U pacientov liečených v minulosti bol medián počtu predchádzajúcich terapií 2 (rozpätie: 1 až 6 terapií). V úvode bol medián hladiny IgM v sére 3,2 g/dl (rozpätie: 0,6 až 8,3 g/dl), 63 % pacientov bolo anemických (hemoglobín ≤ 11 g/dl alebo 6,8 mmol/l) a mutácie MYD88 L265P boli prítomné u 77 % pacientov, neprítomné u 13 % pacientov a u 9 % pacientov nebolo možné určiť stav mutácií.

V primárnej analýze s mediánom sledovania 26,5 mesiaca bol pomer rizík pre PFS hodnotený IRC 0,20 [95 % IS (0,11; 0,38)]. Pomer rizík pre PFS u pacientov bez predchádzajúcej liečby, u pacientov liečených v minulosti a u pacientov s mutáciami MYD88 L265P alebo bez nich boli v súlade s pomerom rizík pre PFS pre populáciu ITT.

Reakcie 3. alebo 4. stupňa súvisiace s infúziou sa pozorovali u 1 % pacientov liečených s IMBRUVICA + rituximab, a u 16 % pacientov, ktorí dostávali placebo + rituximab.

Vzplanutie nádorového ochorenia vo forme zvýšenia IgM sa vyskytlo u 8,0 % pacientov v skupine s IMBRUVICA + rituximab, a u 46,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo + rituximab.

Záverečná analýza po 63 mesiacoch
Pri celkovom sledovaní 63 mesiacov sú výsledky účinnosti vyhodnotené IRC v čase záverečnej analýzy pre PCYC-1127-CA uvedené v tabuľke 17 a Kaplan-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 12. Pomery rizík pre PFS u predtým neliečených pacientov (0,31 [95 % IS (0,14; 0,69)]) a u predtým liečených pacientov (0,22 [95 % IS (0,11; 0,43)]) boli konzistentné s pomerom rizík pre PFS u ITT populácie.

Tabuľka 17: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1127-CA (Záverečná analýza[*])

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Prežívanie bez progresie[a, b]		
Počet udalostí (%)	22 (29)	50 (67)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95 % IS)	0,25 (0,15; 0,42)	
Hodnota p	< 0,0001	
Čas do ďalšej liečby		
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95 % IS)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najlepšia celková odpoveď (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Miera celkovej odpovede[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medián trvania celkovej odpovede, mesiace (rozpätie)	Nedosiahnutá (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Miera odpovede (CR, VGPR, PR)[c, d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medián trvania odpovede, mesiace (rozpätie)	Nedosiahnutá (1,9+; 58,9+)	Nedosiahnutá (4,6; 49,7+)

Miera dlhotrvajúceho zlepšenia hemoglobínu[c, e] (%)	77,3	42,7

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = pomer rizík; MR = minimálna odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; R = Rituximab; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď

* Medián doby sledovania v štúdii = 49,7 mesiaca.

[a] Hodnotené IRC.

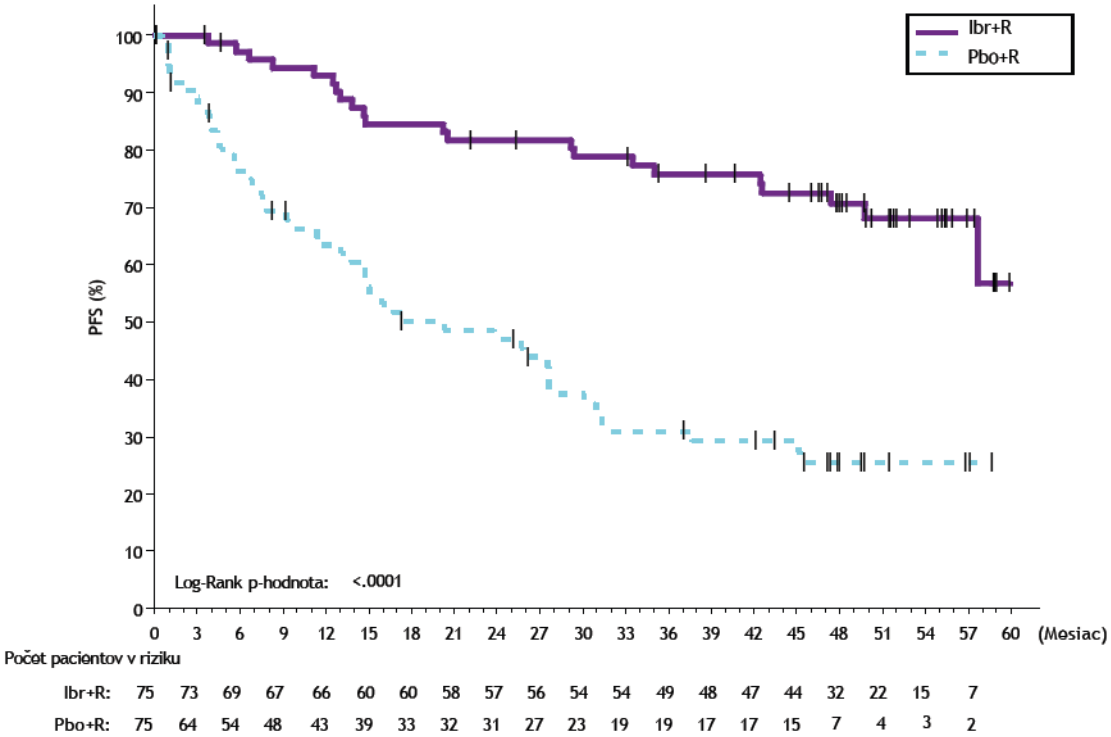
[b] Odhady 4-ročného PFS boli 70,6 % [95 % IS (58,1; 80,0)] v skupine liečenej s IMBRUVICA + skupina R oproti 25,3 % [95 % IS (15,3; 36,6)] v skupine s placebom + skupina R.

[c] p-hodnota spojená s mierou odpovede bola < 0,0001.

[d] Miera odpovede bola 76 % vs. 41 % u predtým neliečených pacientov a 76 % vs. 22 % u predtým liečených pacientov v skupine s IMBRUVICA + skupina R vs. placebo + skupina R.

[e] Definovaná ako zvýšenie o ≥ 2 g/dl oproti východiskovej hodnote bez ohľadu na východiskovú hodnotu, alebo zvýšenie na > 11 g/dl pri zlepšení o ≥ 0,5 g/dl, ak východisková hodnota bola ≤ 11 g/dl.

Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1127-CA (Záverečná analýza)



V štúdii PCYC-1127-CA bola samostatná skupina 31 pacientov liečených monoterapiou s predtým liečenou WM, u ktorých zlyhala predchádzajúca terapia obsahujúca rituximab a ktorí dostali IMBRUVICA v monoterapii. Medián veku bol 67 rokov (rozpätie: 47 až 90 rokov). Osemdesiatjeden percent pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 a 19 % malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 2. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 4 (rozpätie: 1 až 7 terapií). Pri celkovom sledovaní 61 mesiacov bola miera odpovede pozorovaná v štúdii PCYC-1127-CA v skupine s monoterapiou na základe IRC hodnotenia 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Medián trvania odpovede bol 33 mesiacov (rozpätie 2,4 až 60,2+ mesiaca). Celková miera odpovede pozorovaná v skupine s monoterapiou bola na základe IRC hodnotenia 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Medián trvania celkovej odpovede bol 39 mesiacov (rozpätie 2,07 až 60,2+ mesiaca).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetika IMBRUVICA u pediatrických a mladých dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym dospelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom sa hodnotili v dvojdielnej multicentrickej otvorenej štúdii fázy 3 (LYM3003) s IMBRUVICA v kombinácii buď s režimom rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid a dexametazón (RICE), alebo

s režimom rituximab, vinkristín, ifosfamid, karboplatina, idarubicín a dexametazón (RVICI) ako základná liečba.

V 1. časti štúdie (21 pacientov vo veku 3 až 17 rokov) sa hodnotila dávka, ktorá sa mala použiť v 2. časti (51 pacientov vo veku 3 až 19 rokov) (pozri časť 5.2).

V 2. časti boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1, aby dostávali buď IMBRUVICA v dávke 440 mg/m^2 denne (pacienti vo veku menej ako 12 rokov), alebo 329 mg/m^2 (pacienti vo veku 12 rokov a viac) so základnou liečbou, alebo samotnú základnú liečbu až do ukončenia 3 cyklov liečby, transplantácie, progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárny cieľový ukazovateľ superiority v prežívaní bez príhody (EFS) nebol splnený, čo naznačuje, že pridanie ibrutinibu ku kombinácii RICE alebo RVICI nemá žiadny ďalší prínos (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Ibrutinib sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s mediánom T_{max} 1 až 2 hodiny. Absolútna biodostupnosť nalačno (n = 8) bola 2,9 % (90 % IS = 2,1 – 3,9) a bola dvojnásobná, keď sa liek skombinoval s jedlom. Farmakokinetika ibrutinibu sa u pacientov s rôznymi B-bunkovými malignitami významne nelíši. Expozícia ibrutinimu sa zvyšuje s dávkami až do výšky 840 mg. AUC v rovnovážnom stave pozorovaná u pacientov pri dávke 560 mg predstavuje 953 ± 705 ng.h/ml (priemer ± štandardná odchýlka). Podanie ibrutinibu nalačno viedlo k približne 60 % expozícii ($AUC_{posledný}$) v porovnaní so stavom 30 minút pred, 30 minút po (v sýtom stave) alebo 2 hodiny po raňajkách s vysokým obsahom tukov.

Ibrutinib má rozpustnosť závislú od pH, s nižšou rozpustnosťou pri vyššom pH. U zdravých jedincov, ktorým bola podaná jednorazová dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užití omeprazolu 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní, v porovnaní so samotným ibrutinibom, priemerné geometrické pomery (90 % IS) boli 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) a 38 % (26-53 %) pre AUC_{0-24}, $AUC_{posledný}$ a C_{max}, v tomto poradí.

Distribúcia
Reverzibilná väzba ibrutinibu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola 97,3 % bez závislosti na dávke v rozpätí 50 až 1000 ng/ml. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave ($V_{d,ss}$/F) bol približne 10 000 l.

Biotransformácia
Ibrutinib je metabolizovaný primárne prostredníctvom CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibičnou aktivitou voči BTK približne 15-krát nižšou ako je aktivita ibrutinibu. Zapojenie CYP2D6 do metabolizmu ibrutinibu sa zdá byť minimálne.

U pacientov s rôznymi genotypmi CYP2D6 preto nie sú potrebné žiadne bezpečnostné opatrenia.

Eliminácia
Zdanlivý klírens (CL/F) je približne 1 000 l/h. Polčas ibrutinibu je 4 až 13 hodín.
Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného [^{14}C]-ibrutinibu zdravým osobám sa približne 90 % izotopom značenej látky vylúčilo do 168 hodín, pričom väčšina (80 %) sa vylúčila stolicou a < 10 % močom. Nezmenený ibrutinib tvoril približne 1 % rádioaktívne značeného vylúčeného produktu v stolici a nebol prítomný v moči.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
Populačná farmakokinetika naznačila, že vek nemá významný vplyv na klírens ibrutinibu z obehu.

Pediatrická populácia
Farmakokinetické údaje ukazujú, že expozícia ibrutinibu u detí s relabujúcim alebo refraktérnym zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom vo veku 12 rokov a starších, ktoré dostávali dennú dávku 329 mg/m^2 a u detí vo veku 3 rokov až menej ako 12 rokov, ktoré dostávali dennú dávku 440 mg/m^2, boli vo všeobecnosti v rozsahu expozícií pozorovaných u dospelých pacientov, ktorým bola podávaná denná dávka 560 mg.

Pohlavie
Údaje o populačnej farmakokientike naznačili, že pohlavie nemá významný vplyv na klírens ibrutinibu z obehu.

Rasa
K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie potenciálneho vplyvu rasy na farmakokinetiku ibrutinibu.

Telesná hmotnosť
Údaje o populačnej farmakokinetike naznačili, že telesná hmotnosť (rozpätie: 41-146 kg; priemerná hodnota [SD]: 83 [19 kg]) mala zanedbateľný vplyv na klírens ibrutinibu.

Porucha funkcie obličiek
Ibrutinib má minimálny renálny klírens; vylučovanie metabolitov močom predstavuje < 10 % dávky. Doteraz sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie u osôb s poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú žiadne údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov na dialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Ibrutinib je metabolizovaný v pečeni. Bola vykonaná klinická štúdia u neonkologických pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorým bola podaná jednorazová 140 mg dávka lieku nalačno. Vplyv poruchy funkcie pečene sa u jednotlivých osôb značne líšil, ale v priemere bolo pozorované 2,7-; 8,2- a 9,8- násobné zvýšenie expozície ibrutinibu ($AUC_{posledný}$) u osôb s ľahkou (n = 6, Childova-Pughova trieda A), stredne ťažkou (n = 10, Childova-Pughova trieda B) resp. ťažkou (n = 8, Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene. Voľná frakcia ibrutinibu sa tiež zvyšovala spolu so stupňom poruchy a dosiahla hodnotu 3,0 % u osôb s ľahkou, 3,8 % u osôb so stredne ťažkou a 4,8 % u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene, v porovnaní s 3,3 % v plazme zodpovedajúcich zdravých kontrol v rámci tejto štúdie. Príslušné zvýšenie expozície neviazanému ibrutinibu ($AUC_{neviazaný,\ posledný}$) sa odhaduje na 4,1-; 9,8- a 13-násobok u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Súčasné užívanie s transportnými substrátmi/inhibítormi
In vitro štúdie preukázali, že ibrutinib nie je substrátom P-gp, ani iných významných transportérov, s výnimkou OCT2. Dihydrodiolový metabolit a iné metabolity sú substrátmi P-gp. Ibrutinib je *in vitro* inhibítorom P-gp a BCRP (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňov trvajúcich štúdiách s potkanmi a psami boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky. Zistilo sa, že ibrutinib vyvoláva gastrointestinálne účinky (mäkká stolica/diarea a/alebo zápal) a lymfoidnú depléciu u potkanov a psov s najvyššou dávkou bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. No Observed Adverse Effect Level) 30 mg/kg/deň u oboch zvieracích druhov. Na základe priemernej expozície (AUC) pri klinickej dávke 560 mg/deň boli pomery AUC 2,6 a 21 pri podaní dávky NOAEL samcom a samiciam potkanov a 0,4 a 1,8 pri podaní dávky NOAEL samcom a samiciam psov, v tomto poradí. Najnižšia hladina koncentrácie, pri ktorej bol pozorovaný účinok (LOEL, z angl. Lowest Oberved Effect Level) (60 mg/kg/deň) u psov predstavovala 3,6-násobok (samce) a 2,3-násobok (samice) klinickej dávky. U potkanov bola stredne ťažká atrofia acinárnej bunky pankreasu (považovaná za nežiaducu) pozorovaná pri dávkach ≥ 100 mg/kg u samcov (v rozmedzí 2,6-násobku AUC expozície) a nebola pozorovaná u samíc pri dávkach až do 300 mg/kg/deň (v rozmedzí 21,3-násobku AUC expozície). Mierne zmenšená trabekulárna a kompaktná kosť sa pozorovala u samíc

potkanov, ktorým sa podávalo ≥ 100 mg/kg/deň (v rozmedzí 20,3-násobku AUC expozície). Všetky gastrointestinálne, lymfatické a kostné nálezy sa zlepšili po 6 až 13-týždňovom období rekonvalescencie. Nálezy na pankrease sa čiastočne zlepšili po porovnateľnom období rekonvalescencie.

Štúdie juvenilnej toxicity sa neuskutočnili.

Karcinogenita/genotoxicita
V 6 mesačnej štúdii u transgenickej myši (Tg.rasH2) ibrutinib nebol karcinogénny pri perorálnych dávkach do 2 000 mg/kg/deň s expozíciou v rozpätí približne od 23-násobku (samci) do 37-násobku (samice) ľudského AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne.
Ibrutinib nemal genotoxické vlastnosti, keď sa skúšal na baktériách, bunkách cicavcov alebo na myšiach.

Reprodukčná toxicita
U brezivých potkanov ibrutinib v dávke 80 mg/kg/deň súvisel so zvýšením postimplantačných strát a zvýšením viscerálnych (srdce a hlavné cievy) malformácií a so zmenami skeletu s hranicou expozície zodpovedajúcou 14-násobku AUC zistenej u pacientov s dennou dávkou 560 mg. Pri dávke ≥ 40 mg/kg/deň ibrutinib súvisel so znížením fetálnej hmotnosti (pomer AUC ≥ 5,6 v porovnaní s dennou dávkou 560 mg u pacientov). NOAEL pre plod bola teda 10 mg/kg/deň (približne 1,3-násobok AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne) (pozri časť 4.6).

U gravidných králikov sa ibrutinib v dávke 15 mg/kg/deň alebo vyššej spájal s malformáciami skeletu (fúzia sternebra) a ibrutinib v dávke 45 mg/kg/deň sa spájal so zvýšenou post-implantačnou stratou. Ibrutinib spôsobil malformácie u králikov pri dávke 15 mg/kg/deň (približne 2,0-násobok expozície (AUC) u pacientov s MCL, ktorí dostali 560 mg ibrutinibu denne a 2,8-násobok expozície u pacientov s CLL alebo WM, ktorí dostali ibrutinib v dávke 420 mg denne). NOAEL pre plod bola teda 5 mg/kg/deň (približne 0,7-násobok AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne) (pozri časť 4.6).

Fertilita
U samcov a samíc potkanov sa pri maximálnych skúšaných dávkach až do 100 mg/kg/deň (HED 16 mg/kg/deň) nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
laurylsíran sodný (E487)

Obal kapsuly
želatína
oxid titaničitý (E171)

Atrament
šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu.

Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu s 90 alebo 120 tvrdými kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/001 (90 tvrdých kapsúl)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdých kapsúl)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. októbra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna 140 mg filmom obalená tableta obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna 280 mg filmom obalená tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna 420 mg filmom obalená tableta obsahuje 84 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna 560 mg filmom obalená tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
Žltozelené až zelené okrúhle tablety (9 mm), označené „ibr“ na jednej strane a „140“ na druhej strane.

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
Purpurovočervené podlhovasté tablety (15 mm dlhé a 7 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „280“ na druhej strane.

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
Žltozelené až zelené podlhovasté tablety (17,5 mm dlhé a 7,4 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „420“ na druhej strane.

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
Žlté až oranžové podlhovasté tablety (19 mm dlhé a 8,1 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „560“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IMBRUVICA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).

IMBRUVICA v monoterapii alebo v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom alebo venetoklaxom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časť 5.1).

IMBRUVICA v monoterapii alebo v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

IMBRUVICA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu. IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s WM.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba týmto liekom sa má začať a viesť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s použitím protinádorových liekov.

Dávkovanie
MCL
Odporúčaná dávka pre liečbu MCL je 560 mg jedenkrát denne.

CLL a WM
Odporúčaná dávka pre liečbu CLL a WM, buď v monoterapii alebo v kombinácii, je 420 mg jedenkrát denne (pre informácie o kombinovaných režimoch pozri časť 5.1).

Liečba s IMBRUVICA má pokračovať do progresie ochorenia alebo kým neprestane byť tolerovaná pacientom. V kombinácii s venetoklaxom na liečbu CLL sa má IMBRUVICA podávať v monoterapii počas 3 cyklov (1 cyklus je 28 dní), po ktorých nasleduje 12 cyklov IMBRUVICA plus venetoklax. Úplné informácie o dávkovaní venetoklaxu nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Pri podávaní IMBRUVICA v kombinácii s anti-CD20 terapiou sa odporúča podávať IMBRUVICA pred anti-CD20 terapiou, keď sa podávajú v ten istý deň.

Úpravy dávky
Stredne silné a silné inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu ibrutinibu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dávka ibrutinibu sa má znížiť na 280 mg jedenkrát denne, keď sa užíva súčasne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4.

Dávka ibrutinibu sa má znížiť na 140 mg jedenkrát denne alebo vynechať 7 dní, keď sa užíva súčasne so silnými inhibítormi CYP3A4.

Liečba s IMBRUVICA sa má prerušiť pri každom novom výskyte alebo zhoršení srdcového zlyhania na stupeň 2, srdcových arytmií na stupeň 3, nehematologickej toxicity na stupeň ≥ 3, neutropénie s infekciou alebo horúčkou na stupeň 3 alebo vyšší, alebo hematologických toxicít na stupeň 4. Hneď ako prejavy toxicity ustúpia na stupeň 1 alebo východiskový stav (uzdravenie), pokračujte v liečbe s IMBRUVICA s odporúčanými dávkami podľa tabuliek nižšie.

Odporúčané úpravy dávky pri nekardiálnych príhodách sú opísané nižšie:

Príhody†	Výskyt toxicity	Úprava dávky pri MCL po zotavení	Úprava dávky pri CLL/WM po zotavení
Nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa	Prvý*	obnovte liečbu s dávkou 560 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne
Neutropénia 3. alebo 4. stupňa s infekciou alebo horúčkou	Druhý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne
	Tretí	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 140 mg denne
Hematologické toxicity 4. stupňa	Štvrtý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	ukončite liečbu s IMBRUVICA

† Klasifikácia na základe kritérií Národného onkologického inštitútu – Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich reakcií (NCI-CTCAE) alebo kritérií medzinárodného workshopu o chronickej lymfocytovej leukémii (IWCLL) pre hematologickú toxicitu pri CLL/SLL.

* Pri obnovení liečby začnite s rovnakou alebo nižšou dávkou na základe zhodnotenia prínosu a rizika. Ak sa znovu vyskytne toxicita, znížte dennú dávku o 140 mg.

Odporúčané úpravy dávky pri srdcovom zlyhaní alebo srdcových arytmiách sú opísané nižšie:

Príhody	Výskyt toxicity	Úprava dávky pri MCL po zotavení	Úprava dávky pri CLL/WM po zotavení
Srdcové zlyhanie 2. stupňa	Prvý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne
	Druhý	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 140 mg denne
	Tretí	ukončite liečbu s IMBRUVICA	
Srdcové arytmie 3. stupňa	Prvý	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne†	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne†
	Druhý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	
Srdcové zlyhanie 3. alebo 4. stupňa Srdcové arytmie 4. stupňa	Prvý	ukončite liečbu s IMBRUVICA	

† Pred obnovením liečby vyhodnoťte prínos a riziko.

Vynechanie dávky
V prípade, že sa dávka neužije v plánovanom čase, môže sa užiť čím skôr v ten istý deň a nasledujúci deň pokračovať v normálnom dávkovacom režime. Pacient nemá užívať tablety navyše, aby nahradil vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov
Starší ľudia
U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna osobitná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pacienti s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli liečení v klinických štúdiách s IMBRUVICA. U pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu viac ako 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. Má sa pokračovať v hydratácii a pravidelne sa majú sledovať hladiny kreatinínu v sére. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) podajte IMBRUVICA, len ak prínos liečby prevýši nad rizikami a u pacienta starostlivo

sledujte príznaky toxicity. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo o pacientoch na dialýze (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
Ibrutinib je metabolizovaný v pečeni. V klinickej štúdii u pacientov s poruchou funkcie pečene údaje ukázali zvýšenie expozície ibrutinibu (pozri časť 5.2). U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) je odporúčaná dávka 280 mg denne. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) je odporúčaná dávka 140 mg denne.
U pacientov sledujte príznaky toxicity IMBRUVICA a v prípade potreby sa riaďte návodom pre úpravu dávky. Neodporúča sa podávať IMBRUVICA pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

Závažné ochorenie srdca
Pacienti so závažným ochorením srdca boli vylúčení z klinických štúdií s IMBRUVICA.

Pediatrická populácia
IMBRUVICA sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku 0 až 18 rokov, pretože účinnosť nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje u pacientov so zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania
IMBRUVICA sa má podávať perorálne jedenkrát denne s pohárom vody, každý deň približne v rovnakom čase. Tablety sa majú prehltnúť celé s vodou a nemajú sa lámať ani žuť. IMBRUVICA sa nesmie užívať s grapefruitovou šťavou alebo plodmi pomarančovníka horkého (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného je u pacientov liečených s IMBRUVICA kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prípady spojené s krvácaním
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady spojené s krvácaním s trombocytopéniou aj bez nej. Tieto zahŕňajú menej závažné prípady krvácania, ako napríklad hematóm, epistaxa a petéchie; a závažné prípady krvácania, niektoré fatálne, vrátane gastrointestinálneho krvácania, intrakraniálnej hemorágie a hematúrie.

Warfarín alebo iné antagonisty vitamínu K sa nemajú užívať súčasne s IMBRUVICA.

Súbežné užívanie antikoagulancií alebo liekov, ktoré inhibujú funkciu krvných doštičiek (protidoštičkové látky) a IMBRUVICA zvyšuje riziko závažného krvácania. Vyššie riziko závažného krvácania bolo pozorované s antikoagulanciami ako s protidoštičkovými látkami. Zvážte riziká a prínosy antikoagulačnej alebo protidoštičkovej liečby, keď sa podáva súbežne s IMBRUVICA. Monitorujte prejavy a príznaky krvácania.

Treba sa vyhnúť doplnkom stravy ako napríklad rybí olej a prípravky s obsahom vitamínu E.

Podávanie IMBRUVICA sa má prerušiť najmenej 3 až 7 dní pred a po operácii v závislosti na type operácie a riziku krvácania.

Mechanizmus vzniku udalostí spojených s krvácaním nie je úplne jasný. Pacienti s vrodenou dispozíciou ku krvácaniu sa neskúmali.

Leukostáza
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady leukostázy. Vysoký počet cirkulujúcich lymfocytov (> 400 000/µl) môže predstavovať zvýšené riziko. Zvážte dočasné vysadenie IMBRUVICA. Pacientov treba pozorne sledovať. Poskytujte podpornú starostlivosť, vrátane hydratácie a/alebo cytoredukcie, ak je indikovaná.

Ruptúra sleziny
Po ukončení liečby s IMBRUVICA boli hlásené prípady ruptúry sleziny. Keď sa preruší alebo ukončí liečba s IMBRUVICA, stav ochorenia a veľkosť sleziny sa majú starostlivo sledovať (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). Pacienti, u ktorých sa objaví bolesť v ľavej hornej abdominálnej oblasti alebo v hornej časti ramena, majú byť vyšetrení a má sa zvážiť diagnóza ruptúry sleziny.

Infekcie
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa pozorovali infekcie (vrátane sepsy, neutropenickej sepsy, bakteriálnych, vírusových alebo mykotických infekcií). Niektoré z týchto infekcií boli spojené s hospitalizáciou a úmrtím. Väčšina pacientov s infekciou so smrteľnými následkami mala tiež neutropéniu. U pacientov sa má sledovať horúčka, testy abnormálnej funkcie pečene, neutropénia a infekcie a podľa indikácie sa má začať vhodná liečba infekcie. U pacientov so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií je potrebné zvážiť profylaxiu podľa liečebných štandardov.

Po použití ibrutinibu boli hlásené prípady invazívnych mykotických infekcií, vrátane prípadov aspergilózy, kryptokokózy a infekcií spôsobených Pneumocystis jiroveci. Hlásené prípady invazívnych mykotických infekcií boli spojené s fatálnymi následkami.

Prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane smrteľných prípadov boli hlásené po použití ibrutinibu v kontexte predchádzajúcej alebo súbežnej imunosupresívnej liečby. Lekári majú brať do úvahy PML v rámci diferenciálnej diagnostiky u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi a príznakmi. Ak je podozrenie na PML, potom treba urobiť príslušné diagnostické vyhodnotenia a liečbu pozastaviť, kým sa PML nevylúči. Ak existujú nejaké pochybnosti, treba zvážiť odporučenie na neurológa a príslušné diagnostické kroky pre PML, vrátane vyšetrenia magnetickou rezonanciou najlepšie s kontrastnou látkou, testovanie cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA JC vírusu a opakované neurologické posúdenia.

Prípady spojené s pečeňou
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli prípady hepatotoxicity, reaktivácie hepatitídy B a prípady hepatitídy E, ktoré môžu byť chronické. U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli prípady zlyhania pečenie, vrátane fatálnych prípadov. Pred začatím liečby s IMBRUVICA je potrebné vyhodnotiť stav funkcie pečene a stav vírusovej hepatitídy. Pacienti majú byť počas liečby pravidelne monitorovaní kvôli zmenám parametrov fukcie pečene. Vírusová záťaž a sérologické vyšetrenie na infekčnú hepatitídu má byť vykonané podľa miestnych medicínskych pokynov, ak je klinicky indikované. U pacientov s diagnostikovanými hepatálnymi príhodami je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na ochorenia pečene.

Cytopénie
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené cytopénie stupňa 3 alebo 4 vyplývajúce z liečby (neutropénia, trombocytopénia a anémia). Jedenkrát mesačne sledujte krvný obraz.

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD z angl. Intersticial Lung Disease)
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady ILD. U pacientov sledujte pľúcne symptómy poukazujúce na ILD. Ak sa symptómy rozvinú, prerušte liečbu s IMBRUVICA a primerane liečte ILD. Ak symptómy pretrvávajú, zvážte riziká a prínosy liečby s IMBRUVICA a riaďte sa pokynmi pre úpravu dávky.

Srdcové arytmie a srdcové zlyhanie
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytli fatálne a závažné srdcové arytmie a srdcové zlyhanie. U pacientov v pokročilom veku, s výkonnostným stavom ≥ 2 podľa Eastern Cooperative

Oncology Group (ECOG) alebo so srdcovými komorbiditami môže byť vyššie riziko výskytu príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod. Bola hlásená atriálna fibrilácia, atriálny flutter, ventrikulárna tachyarytma a srdcové zlyhanie, obzvlášť u pacientov s akútnymi infekciami, alebo kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi vrátane hypertenzie, diabetu mellitus a srdcovej arytmie v anamnéze.

Pred začatím liečby s IMBRUVICA je potrebné klinicky správne vyhodnotiť srdcovú anamnézu a funkciu. Pacienti majú byť počas liečby starostlivo monitorovaní kvôli prejavom klinického zhoršenia srdcovej funkcie a klinicky zvládnutí. Je potrebné zvážiť ďalšie hodnotenie (napr. EKG, echokardiogram) ako je indikované u pacientov s kardiovaskulárnymi problémami.

U pacientov s relevantnými rizikovými faktormi pre srdcové príhody pred začatím liečby s IMBRUVICA starostlivo zhodnoťte pomer prínosu a rizika; môže sa zvážiť alternatívna liečba.

U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a/alebo príznaky ventrikulárnej tachyarytmie, sa má liečba s IMBRUVICA dočasne prerušiť a pred opätovným začatím liečby sa má vykonať dôkladné klinické hodnotenie prínosu a rizika.

U pacientov s preexistujúcou atriálnou fibriláciou vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu sa majú zvážiť liečebné možnosti alternatívne k IMBRUVICA. U pacientov, u ktorých sa počas liečby s IMBRUVICA rozvinie atriálna fibrilácia, sa má vykonať podrobné posúdenie rizika vzniku tromboembolického ochorenia. U pacientov s vysokým rizikom a v prípadoch, keď neexistujú vhodné alternatívy k IMBRUVICA, sa má zvážiť striktne kontrolovaná liečba antikoagulanciami.

Počas liečby IMBRUVICA sa majú u pacientov sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania. V niektorých z týchto prípadov srdcové zlyhanie ustúpilo alebo sa zlepšilo po vysadení IMBRUVICA alebo po znížení dávky.

Cerebrovaskulárne príhody
U pacientov liečených IMBRUVICA boli hlásené prípady cerebrovaskulárnej príhody, prechodného ischemického záchvatu a ischemickej cievnej mozgovej príhody vrátane smrteľných prípadov, so súbežnou atriálnou fibriláciou a/alebo hypertenziou alebo bez nich. Medzi prípadmi s hlásenou latenciou uplynulo od začiatku liečby s IMBRUVICA do nástupu ischemických ochorení ciev centrálnej nervovej sústavy vo väčšine prípadov niekoľko mesiacov (viac ako 1 mesiac v 78 % prípadov a viac ako 6 mesiacov v 44 % prípadov), čo zdôrazňuje potrebu pravidelného sledovania pacientov (pozri časť 4.4 Srdcová arytmia a Hypertenzia a časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru
Pri liečbe s IMBRUVICA bol hlásený syndróm lýzy tumoru (TLS, tomour lysis syndrome). Pacienti s rizikom vzniku syndrómu lýzy tumoru sú tí, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Pacientov starostlivo sledujte a urobte vhodné opatrenia.

Nemelanómový nádor kože
V zlúčených porovnávajúcich randomizovaných štúdiách fázy 3 boli nemelanómové nádory kože hlásené častejšie u pacientov liečených liekom IMBRUVICA ako u pacientov liečených komparátormi. U pacientov sledujte výskyt nemelanómového nádoru kože.

Hypertenzia
U pacientov liečených s IMBRUVICA sa vyskytla hypertenzia (pozri časť 4.8). U pacientov liečených s IMBRUVICA pravidelne monitorujte krvný tlak a podľa potreby začnite alebo upravte liečbu antihypertenzívami počas liečby s IMBRUVICA.

Hemofagocytárna lymfohistiocytóza (HLH)
U pacientov liečených s IMBRUVICA boli hlásené prípady HLH (vrátane fatálnych prípadov). HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovaný klinickými prejavmi a príznakmi extrémneho systémového zápalu. HLH sa vyznačuje horúčkou, hepatosplenomegáliou, hypertriglyceridémiou, vysokým obsahom feritínu v sére a cytopéniami. Pacienti majú byť

informovaní o príznakoch HLH. Pacienti, u ktorých sa objavia včasné prejavy patologickej imunitnej aktivácie, majú byť okamžite vyšetrení a má sa zvážiť diagnóza HLH.

Liekové interakcie
Súčasné užívanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 s IMBRUVICA môže viesť k zvýšenej expozícii ibrutinibu a následne k vyššiemu riziku toxicity. Na druhej strane, súčasné užívanie induktorov CYP3A4 môže viesť k zníženej expozícii IMBRUVICA a následne k riziku nedostatočnej účinnosti. Z toho dôvodu, kedykoľvek je to možné, sa treba vyhnúť súčasnému užívaniu IMBRUVICA so silnými inhibítormi CYP3A4 a silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 a súčasné užívanie sa má zvážiť, len keď potenciálny prínos zjavne prevýši potenciálne riziká. Ak sa musí použiť inhibítor CYP3A4, u pacientov treba pozorne sledovať príznaky toxicity IMBRUVICA (pozri časti 4.2 a 4.5). Ak sa musí použiť induktor CYP3A4, pozorne sledujte u pacientov príznaky nedostatočnej účinnosti IMBRUVICA.

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku musia užívať vysoko účinnú metódu antikoncepcie, kým užívajú IMBRUVICA (pozri časť 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka

4.5 Liekové a iné interakcie

Ibrutinib je primárne metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4).

Látky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu
Súčasné užívanie IMBRUVICA a liekov, ktoré silne alebo stredne silne inhibujú CYP3A4, môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu a preto sa treba silným inhibítorom CYP3A4 vyhnúť.

Silné inhibítory CYP3A4
Súčasné užívanie ketokonazolu, veľmi silného inhibítora CYP3A4, nalačno u 18 zdravých osôb zvýšilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu 29- resp. 24-násobne. Simulácie použitím podmienok nalačno naznačili, že silný inhibítor CYP3A4 klaritromycín môže zvýšiť AUC ibrutinibu 14-násobne. U pacientov s malignitami B buniek, ktorí užívajú IMBRUVICA s jedlom, súčasné užívanie silného inhibítora CYP3A4 vorikonazolu zvýšilo C_{max} 6,7-násobne a AUC 5,7-násobne. Treba sa vyhnúť silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycín, telitromycín, itrakonazol, nefazodón, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Ak prínos prevýši riziko a musí sa užiť silný inhibítor CYP3A4, znížte dávku IMBRUVICA na 140 mg počas trvania užívania inhibítora alebo dočasne prerušte liečbu liekom IMBRUVICA (na 7 dní alebo menej). U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte návodom pre úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Stredne silné inhibítory CYP3A4
U pacientov s malignitami B buniek, ktorí užívajú IMBRUVICA s jedlom, súčasné užívanie inhibítora CYP3A4 erytromycínu zvýšilo C_{max} 3,4-násobne a AUC 3-násobne. Ak je indikovaný stredne silný inhibítor CYP3A4 (napr. flukonazol, erytromycín, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarón a dronedarón), znížte dávku IMBRUVICA po dobu užívania inhibítora na 280 mg. U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte pokynmi pre úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Slabé inhibítory CYP3A4
Simulácie použitím podmienok nalačno naznačili, že slabé inhibítory CYP3A4 azitromycín a fluvoxamín môžu zvýšiť AUC ibrutinibu o < 2-násobok. Pri kombinácii so slabými inhibítormi sa

nevyžaduje úprava dávky. U pacientov pozorne sledujte toxicitu a v prípade potreby sa riaďte pokynmi pre úpravu dávky.

Súčasné podávanie grapefruitovej šťavy obsahujúcej inhibítory CYP3A4 ôsmim zdravým osobám zvýšilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu približne 4- a 2-násobne, v tomto poradí. Počas liečby s IMBRUVICA sa nesmie konzumovať grapefruit a plody pomarančovníka horkého, pretože obsahujú stredne silné inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.2).

Látky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu
Podávanie IMBRUVICA s induktormi CYP3A4 môže znížiť plazmatické koncentrácie ibrutinibu.

Súčasné užívanie rifampicínu, silného induktora CYP3A4, nalačno u 18 zdravých osôb znížilo expozíciu (C_{max} a AUC) ibrutinibu o 92 resp. 90 %. Vyhnite sa súčasnému užívaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepín, rifampicín, fenytoín). Prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sú počas liečby s IMBRUVICA kontraindikované, pretože môžu znížiť účinnosť. Zvážte použitie alternatívnych látok s menšou indukciou CYP3A4. Ak prínos prevýši riziko a musí sa užiť silný alebo stredne silný induktor CYP3A4, u pacientov pozorne sledujte nedostatok účinnosti (pozri časti 4.3 a 4.4). Slabé induktory sa môžu užívať súčasne s IMBRUVICA, u pacientov však treba sledovať možný nedostatok účinnosti.

Ibrutinib má rozpustnosť závislú od pH, s nižšou rozpustnosťou pri vyššom pH. Nižšia C_{max} bola pozorovaná u zdravých jedincov, ktorým bola podaná jednorazová dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užití omeprazolu 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní (pozri časť 5.2). Nie sú žiadne dôkazy o tom, že by nižšia C_{max} mala klinický význam a lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka (napr. inhibítory protónovej pumpy) boli použité bez obmedzenia v primárnych klinických štúdiách.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môžu byť zmenené vplyvom ibrutinibu
Ibrutinib je inhibítorom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) *in vitro*. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o tejto interakcii, nemožno vylúčiť, že by ibrutinib po podaní terapeutickej dávky mohol inhibovať črevný P-gp a BCRP. Pre minimalizovanie potenciálu interakcie v GI trakte sa perorálne P-gp alebo BCRP substráty s úzkym terapeutickým rozmedzím, ako napríklad digoxín alebo metotrexát, majú užívať najmenej 6 hodín pred užitím alebo po užití IMBRUVICA. Ibrutinib môže tiež inhibovať BCRP v pečeni a zvýšiť expozíciu liekov, ktoré prechádzajú BCRP-sprostredkovaným pečeňovým efluxom, ako napríklad rosuvastatín.

V štúdiách s ibrutinibom (420 mg) v kombinácii s venetoklaxom (400 mg) u pacientov s CLL sa pozorovalo zvýšenie expozície venetoklaxu (približne 1,8-násobné na základe AUC) v porovnaní s údajmi o monoterapii venetoklaxom.

V štúdii liekových interakcií u pacientov s B-bunkovými malignitami nemala jednorazová dávka 560 mg ibruitnibu klinicky významný vplyv na expozíciu substrátu CYP3A4 midazolam. V tej istej štúdii nemala 2-týždňová liečba ibrutinibom 560 mg denne žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorgestrel), substrát CYP3A4 midazolam ani na substrát CYP2B6 bupropión.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien
Na základe skúseností u zvierat, IMBRUVICA môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidným ženám. Ženy sa majú vyhnúť otehotneniu, kým užívajú IMBRUVICA a počas 3 mesiacov po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku musia z toho dôvodu používať vysoko účinné antikoncepčné opatrenia, kým užívajú IMBRUVICA a tri mesiace po ukončení liečby.

Gravidita
IMBRUVICA sa nemá užívať počas gravidity. K dispozícii nie sú žiadne informácie o použití IMBRUVICA u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Nie je známe, či sa ibrutinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Počas liečby s IMBRUVICA sa má laktácia prerušiť.

Fertilita
U samcov a samíc potkanov sa pri maximálnych skúšaných dávkach až do 100 mg/kg/deň (ekvivalentná dávka u človeka [HED, z angl. Human Equivalent Dose] 16 mg/kg/deň) nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ibrutinibu na fertilitu získané od ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IMBRUVICA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U niektorých pacientov užívajúcich IMBRUVICA bola hlásená únava, závrat a asténia. Treba to vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli diarea, neutropénia, bolesť svalov a kostí, hemorágia (napr. tvorba modrín), vyrážka, nauzea, trombocytopénia, artralgia a infekcia horných dýchacích ciest. Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3/4 (≥ 5 %) boli neutropénia, lymfocytóza, trombocytopénia, hypertenzia a pneumónia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách
Bezpečnostný profil je založený na súhrnných údajoch od 1 981 pacientov liečených s IMBRUVICA v štyroch klinických štúdiách fázy 2 a v ôsmich randomizovaných štúdiách fázy 3 a z postmarketingových skúseností. Pacienti liečení na MCL v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA v dávke 560 mg jedenkrát denne a pacienti liečení na CLL alebo WM v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA v dávke 420 mg jedenkrát denne. Všetci pacienti v klinických štúdiách dostávali IMBRUVICA až do progresie ochorenia alebo kým liek tolerovali, s výnimkou štúdií s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom, kde pacienti dostávali liečbu počas pevne stanoveného obdobia (štúdie CLL3011 a PCYC-1142-CA). Medián trvania liečby s IMBRUVICA v zlúčenom súbore údajov bol 14,7 mesiaca. Medián trvania liečby CLL/SLL bol 14,7 mesiaca (až do 52 mesiacov); pre MCL bol 11,7 mesiaca (až do 28 mesiacov); pre WM bol 21,6 mesiaca (až do 37 mesiacov).

Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ibrutinibom pre malignity B-buniek a postmarketingové nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a skupín frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce účinky uvádzajú v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách alebo počas postmarketingového sledovania u pacientov s malignitami B-buniek†

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne)	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Pneumónia*,#	12	7
		Infekcia horných dýchacích ciest	21	1
		Infekcia kože*	15	2
	Časté	Sepsa*,#	3	3
		Infekcia močových ciest	9	1
		Sinusitída*	9	1
	Menej časté	Kryptokokálne infekcie*	< 1	0
		Pneumocystické infekcie*,#	< 1	< 1
		Aspergilové infekcie*	< 1	< 1
		Reaktivácia hepatitídy B@,#	< 1	< 1
Benígne a malígne novotvary (vrátane cýst a polypov)	Časté	Nemelanómový nádor kože*	5	1
		Karcinóm bazálnych buniek	3	< 1
		Karcinóm dlaždicových buniek	1	< 1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia*	39	31
		Trombocytopénia*	29	8
		Lymfocytóza*	15	11
	Časté	Febrilná neutropénia	4	4
		Leukocytóza	4	4
	Zriedkavé	Syndróm leukostázy	< 1	< 1
Poruchy imunitného systému	Časté	Intersticiálna pľúcna choroba*,#	2	< 1
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperurikémia	9	1
	Menej časté	Syndróm lýzy tumoru	1	1
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závrat	12	< 1
		Bolesť hlavy	19	1
	Časté	Periférna neuropatia*	7	< 1
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda #	< 1	< 1
		Prechodný ischemický záchvat	< 1	< 1
		Ischemická cievna mozgová príhoda#	< 1	< 1
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	6	0
	Menej časté	Krvácanie do oka ‡	< 1	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcové zlyhanie*,#	2	1
		Atriálna fibrilácia	8	4
	Menej časté	Ventrikulárna tachyarytmia*,#	1	< 1
		Zastavenie srdca#	< 1	< 1
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hemorágia*,#	35	1
		Tvorba modrín*	27	1
		Hypertenzia*	18	8
	Časté	Epistaxa	9	< 1
		Petechie	7	0
	Menej časté	Subdurálny hematóm#	1	< 1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Diarea	47	4
		Vracanie	15	1
		Stomatitída*	17	1
		Nauzea	31	1
		Zápcha	16	< 1
		Dyspepsia	11	< 1
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zlyhanie pečene*,#	< 1	< 1
Poruchy kože a podkožného	Veľmi časté	Vyrážka*	34	3

tkaniva	Časté	Urtikária Erytém Lámanie nechtov	1 3 4	< 1 < 1 0
	Menej časté	Angioedém Panikulitída* Neutrofilné dermatózy* Pyogénny granulóm	< 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm	< 1	< 1
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia Svalové kŕče Bolesť svalov a kostí*	24 15 36	2 < 1 3
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Akútne poškodenie obličiek#	< 2	< 1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia Periférny edém	19 16	1 1
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	10	< 1

† Frekvencie sú zaokrúhlené na najbližšie celé číslo.

* Zahŕňa viaceré názvy nežiaducej reakcie.

‡ V niektorých prípadoch spojené so stratou zraku.

\# Zahŕňa prípady s fatálnym koncom.

@ Názov nižšej úrovne (LLT, z angl. Lower level term) používaný pre výber.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenie liečby a zníženie dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Spomedzi 1 981 pacientov, u ktorých sa malignity B-buniek liečili s IMBRUVICA, 6 % ukončili liečbu predovšetkým z dôvodu nežiaducich reakcií. Tieto zahŕňali pneumóniu, atriálnu fibriláciu, neutropéniu, vyrážku, trombocytopéniu a hemorágiu. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky, sa vyskytli u približne 8 % pacientov.

Starší ľudia

Spomedzi 1 981 pacientov, ktorí boli liečení s IMBRUVICA, 50 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Pneumónia 3. alebo vyššieho stupňa (11 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov oproti 4 % pacientov vo veku < 65 rokov) a trombocytopénia (11 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov oproti 5 % pacientov vo veku < 65 rokov) sa častejšie vyskytovala u starších pacientov liečených s IMBRUVICA.

Dlhodobá bezpečnosť

Boli analyzované údaje o bezpečnosti dlhodobej liečby s IMBRUVICA počas 5 rokov od 1284 pacientov (doposiaľ neliečená CLL/SLL n = 162, relabujúca/refraktérna CLL/SLL n = 646, relabujúci/refraktérny MCL n = 370 a WM n = 106). Medián trvania liečby CLL/SLL bol 51 mesiacov (rozpätie 0,2 až 98 mesiacov), pričom sa 70 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 52 % pacientov viac ako 4 roky. Medián trvania liečby MCL bol 11 mesiacov (rozpätie 0 až 87 mesiacov), pričom sa 31 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 17 % pacientov viac ako 4 roky. Medián trvania liečby WM bol 47 mesiacov (rozpätie 0,3 až 61 mesiacov), pričom sa 78 % pacientov liečilo viac ako 2 roky a 46 % pacientov viac ako 4 roky. Celkovo známy bezpečnostný profil u pacientov liečených s IMBRUVICA zostal konzistentný, okrem zvýšenej prevalencie hypertenzie, pričom neboli zistené žiadne nové bezpečnostné obavy. Prevalencia hypertenzie 3. alebo vyššieho stupňa bola 4 % (0. – 1. rok), 7 % (1. – 2. rok), 9 % (2. – 3. rok), 9 % (3. – 4. rok) a 9 % (4. – 5. rok), celková incidencia pre 5-ročné obdobie bola 11 %.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti je založené na údajoch zo štúdie fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii buď s režimom rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid a dexametazón (RICE), alebo s režimom rituximab, vinkristín, ifosfamid, karboplatina, idarubicín a dexametazón (RVICI) ako základná liečba alebo samotná základná liečba u pediatrických a mladých dospelých pacientov (vo veku 3 až 19 rokov) s relabujúcim alebo refraktérnym zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (pozri časť 5.1). V tejto štúdii sa nepozorovali žiadne nové nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinkoch predávkovania s IMBRUVICA. V štúdii fázy 1, v ktorej pacienti dostávali dávku až do výšky 12,5 mg/kg/deň (1 400 mg/deň), nebola dosiahnutá maximálna tolerovaná dávka. V samostatnej štúdii jeden zdravý jedinec, ktorý dostal dávku 1 680 mg, zaznamenal reverzibilné zvýšenia hepatálnych enzýmov [aspartátaminotransferáza (AST) a alanínaminotransferáza (ALT)] 4. stupňa. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre IMBRUVICA. Pacientov, ktorí užili vyššiu ako odporúčanú dávku, treba starostlivo sledovať a poskytnúť im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EL01.

Mechanizmus účinku
Ibrutinib je silný malomolekulárny inhibítor Brutonovej tyrozín kinázy (BTK). Ibrutinib tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity BTK. BTK, člen rodiny Tec kináz, je dôležitou signálnou molekulou dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. Dráha BCR sa podieľa na patogenéze niektorých B-bunkových malignít, vrátane MCL, difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL), folikulárneho lymfómu a CLL. Ústredná úloha BTK v signalizácii cez povrchové receptory B-buniek vedie k aktivácii dráh potrebných pre pohyb (trafficking) B-buniek, chemotaxiu a adhéziu. Predklinické štúdie preukázali, že ibrutinib účinne inhibuje proliferáciu a prežívanie malígnych B-buniek *in vivo*, ako aj migráciu buniek a adhéziu substrátu *in vitro*.

V predklinických nádorových modeloch viedla kombinácia ibrutinibu a venetoklaxu k zvýšenej bunkovej apoptóze a protinádorovej aktivite v porovnaní s ktoroukoľvek z týchto látok podávaných v monoterapii. Inhibícia BTK ibrutinibom zvyšuje závislosť CLL buniek od BCL-2, čo je dráha prežitia buniek, zatiaľ čo venetoklax inhibuje BCL-2, čo vedie k apoptóze.

Lymfocytóza
Po začatí liečby sa pozorovalo reverzibilné zvýšenie počtu lymfocytov (t.j. ≥ 50 % nárast oproti východiskovej hodnote a absolútny počet > 5 000/µl), často súvisiace s redukciou lymfadenopatie, u približne troch štvrtín pacientov s CLL liečených s IMBRUVICA. Tento účinok sa tiež pozoroval u približne jednej tretiny pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL liečených s IMBRUVICA. Pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkom a pri absencii iných klinických nálezov sa nemá považovať za progresívne ochorenie. Pri oboch typoch ochorenia sa lymfocytóza zvyčajne vyskytne počas prvého mesiaca liečby s IMBRUVICA a zvyčajne vymizne priemerne v priebehu 8,0 týždňov u pacientov s MCL a 14 týždňov u pacientov s CLL. U niektorých pacientov bol pozorovaný vysoký nárast počtu cirkulujúcich lymfocytov (napr. > 400 000/µl).

Lymfocytóza nebola pozorovaná u pacientov s WM liečených s IMBRUVICA.

Agregácia krvných doštičiek *in vitro*
V *in vitro* štúdii ibrutinib preukázal inhibíciu kolagénom indukovanej agregácie krvných doštičiek. Ibrutinib nepreukázal významnú inhibíciu agregácie krvných doštičiek s použitím iných agonistov agregácie krvných doštičiek.

Vplyv na QT/QTc interval a srdcovú elektrofyziológiu
Vplyv ibrutinibu na QTc interval bol hodnotený u 20 zdravých mužov a žien v randomizovanej, dvojito zaslepenej detailnej QT štúdii s placebom a pozitívnymi kontrolami. Pri supraterapeutickej dávke 1680 mg, ibrutinib nepredĺžil QTc interval v klinicky významnom rozsahu. Najvyššia horná hranica obojstranného 90 % IS pre rozdiely priemerov medzi ibrutinibom a placebom, upravené pre východiskové hodnoty, bola pod 10 ms. V tej istej štúdii bolo pozorované skrátenie QTc intervalu v závislosti od koncentrácie (-5,3 ms [90 % SI: -9,4, -1,1] u C_{max} 719 ng/ml pri uvedenej supraterapeutickej dávke 1680 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

MCL
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA sa u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL hodnotili v jedinej otvorenej, multicentrickej štúdii fázy 2 (PCYC-1104-CA) u 111 pacientov. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie: 40 až 84 rokov), 77 % bolo mužov a 92 % bolo belochov. Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 3 alebo vyšším boli zo štúdie vylúčení. Medián času od diagnózy bol 42 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3 (rozpätie: 1 až 5 terapií), vrátane 35 % s predchádzajúcou vysoko dávkovou chemoterapiou, 43 % s predchádzajúcou liečbou bortezomibom, 24 % s predchádzajúcou liečbou lenalidomidom a 11 % s predchádzajúcou autológnou alebo alogénnou transplantáciou kmeňových buniek. Pri skríningu na začiatku malo 39 % pacientov veľkú nádorovú („bulky“) masu (≥ 5 cm), 49 % malo vysoko rizikové skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu MCL (MIPI) a 72 % malo pokročilé ochorenie (extranodálne postihnutie a/alebo postihnutie kostnej drene).

IMBRUVICA bola podávaná perorálne v dávke 560 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Odpoveď nádoru bola hodnotená podľa revidovaných kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny (IWG) pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL). V tejto štúdii bola primárnym cieľom miera celkovej odpovede (ORR, z angl. overall response rate) hodnotená skúšajúcim. Odpovede na liečbu s IMBRUVICA sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: ORR a DOR u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL (Štúdia PCYC-1104-CA)

	Celkovo N = 111
ORR (%)	67,6
95 % IS (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medián DOR (CR+PR) (mesiace)	17,5 (15,8; ND)
Medián času do úvodnej odpovede, mesiace (rozpätie)	1,9 (1,4-13,7)
Medián času do CR, mesiace (rozpätie)	5,5 (1,7-11,5)

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); DOR = trvanie odpovede (z angl. duration of response); ORR = miera celkovej odpovede; PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); ND = nedosiahnuté

Údaje účinnosti boli ďalej hodnotené Nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) a preukázali hodnotu ORR 69 % s mierou kompletnej odpovede (CR) 21 % a mierou čiastočnej odpovede (PR) 48 %. Medián DOR podľa odhadu IRC predstavoval 19,6 mesiacov.

Celková odpoveď na IMBRUVICA nebola závislá na predchádzajúcej liečbe, vrátane bortezomibu a lenalidomidu alebo na základných rizikových/prognostických faktoroch, prítomnosti nádorovej masy, pohlavia alebo veku.

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA boli preukázané v randomizovanej otvorenej multicentrickej štúdii fázy 3 zahŕňajúcej 280 pacientov s MCL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu (štúdia MCL3001). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na liek IMBRUVICA perorálne v dávke 560 mg jedenkrát denne po dobu 21 dní alebo temsirolimus intravenózne v dávke 175 mg v 1., 8., 15. deň prvého cyklu a následne 75 mg v 1., 8., 15. deň každý nasledujúci 21-dňový cyklus.

Liečba v oboch skupinách pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie 34; 88 rokov), 74 % boli muži a 87 % boli belosi. Medián času od diagnózy bol 43 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 9 terapií), vrátane 51 % s predchádzajúcou vysokou dávkou chemoterapie, 18 % s predchádzajúcou liečbou bortezomibom, 5 % s predchádzajúcou liečbou lenalidomidom a 24 % s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek. Na začiatku malo 53 % pacientov veľkú nádorovú („bulky“) masu (≥ 5 cm), 21 % malo vysoké rizikové skóre podľa zjednodušeného medzinárodného prognostického indexu (MIPI), 60 % malo extranodálne ochorenie a 54 % malo postihnutie kostnej drene pri skríningu.

Prežívanie bez progresie (PFS) bolo hodnotené IRC podľa revidovaných kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny (IWG) pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Výsledky účinnosti pre štúdiu MCL3001 sú uvedené v tabuľke 3 a Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 1.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MCL (štúdia MCL3001)

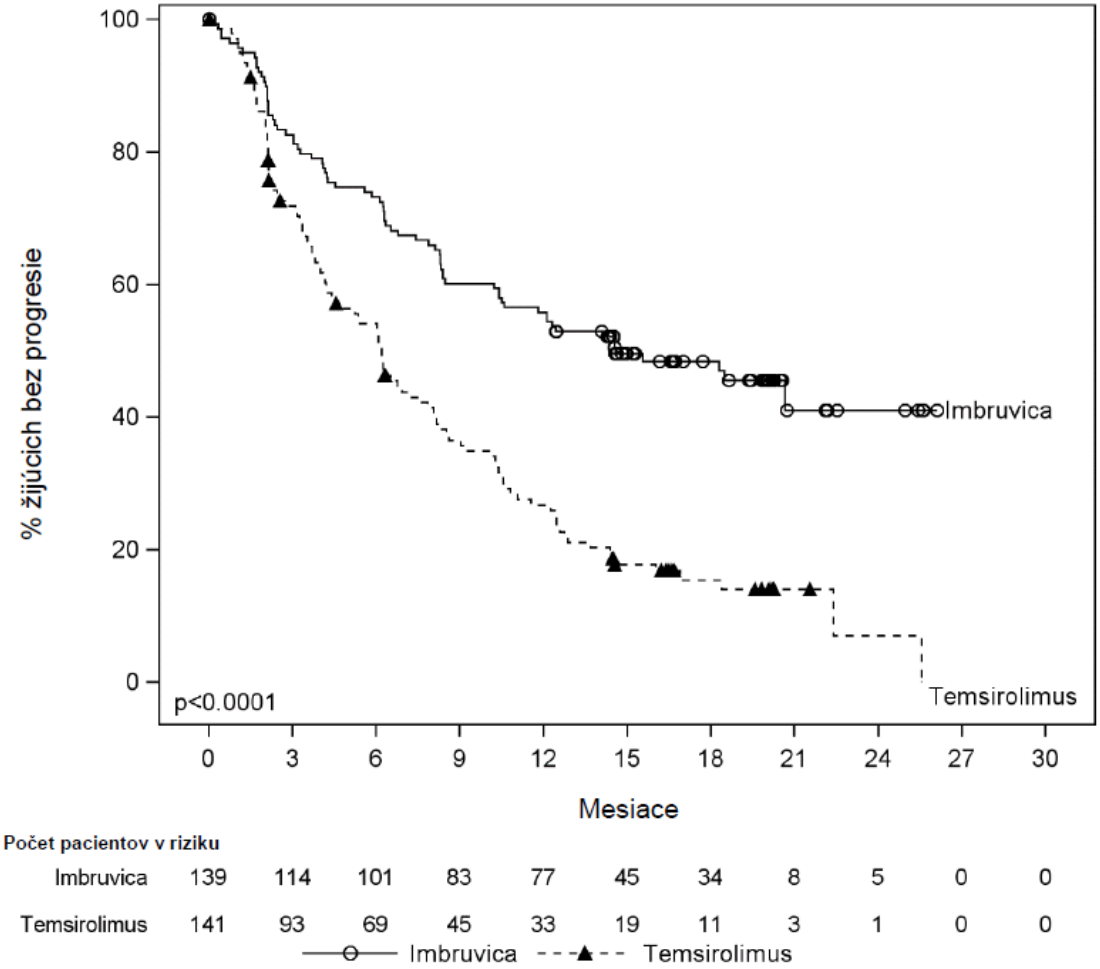
Výsledok	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS[a]		
Medián PFS (95 % IS), (mesiace)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % IS: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-hodnota	p < 0,0001	

NE = nedá sa odhadnúť (z angl. not estimable); HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera celkovej odpovede; PFS = prežívanie bez progresie

[a] Hodnotené IRC.

Menší podiel pacientov liečených ibrutinibom zaznamenal klinicky významné zhoršenie symptómov lymfómu oproti temsirolimu (27 % oproti 52 %) a doba do zhoršenia symptómov bola pomalšia u ibrutinibu oproti temsirolimu (HR 0,27; p < 0,0001).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii MCL3001



CLL
Pacienti s doposiaľ neliečenou CLL
Monoterapia
Uskutočnila sa randomizovaná multicentrická otvorená štúdia fázy 3 (PCYC-1115-CA) porovnávajúca liek IMBRUVICA s chlorambucilom u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí neboli doposiaľ liečení na CLL. Vyžadovalo sa, aby pacienti vo veku medzi 65 a 70 rokov mali minimálne jednu komorbiditu, ktorá vylučovala použitie chemoimunoterapie s fludarabínom, cyklofosfamidom a rituximabom v prvej línii. Pacienti (n = 269) boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na liek IMBRUVICA v dávke 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, alebo na chlorambucil v úvodnej dávke 0,5 mg/kg v 1. a 15. deň každého 28-denného cyklu maximálne po dobu 12 cyklov, s povolenými zvýšeniami dávky u pacienta až do 0,8 mg/kg na základe tolerancie. Po potvrdenej progresii ochorenia bolo možné pacientov na chlorambucile previesť na ibrutinib.

Medián veku bol 73 rokov (rozpätie 65 až 90 rokov), 63 % bolo mužov a 91 % bolo belochov. Deväťdesiatjeden percent pacientov malo v úvode liečby hodnotu výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1 a 9 % malo hodnotu výkonnostného stavu ECOG 2.Do štúdie bolo zaradených 269 pacientov s CLL. Na začiatku malo 45 % pokročilé klinické štádium (štádium Rai III alebo IV), 35 % pacientov malo aspoň jeden nádor ≥ 5 cm, 39 % východiskovú anémiu, 23 % východiskovú trombocytopéniu, 65 % malo zvýšenú hladinu β2-mikroglobulínu > 3 500 µg/l, 47 % malo CrCl < 60 ml/min, 20 % pacientov malo del11q, 6 % pacientov malo del17p/mutáciu nádorového proteínu 53 (TP53) a 44 % pacientov malo nemutovanú variabilnú oblasť ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV).

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií International Workshop on CLL (IWCLL) naznačovalo 84 % štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie v skupine

užívajúcej IMBRUVICA. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1115-CA sú uvedené v tabuľke 4 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú zobrazené na Obrázkoch 2 a3, v tomto poradí.

V populácii ITT bolo štatisticky významné trvalé zlepšenie hladiny krvných doštičiek alebo hemoglobínu v prospech ibrutinibu oproti chlorambucilu. U pacientov s cytopéniami v úvode liečby došlo k trvalému hematologickému zlepšeniu: krvné doštičky 77,1 % oproti 42,9 %; hemoglobín 84,3 % oproti 45,5 % pre ibrutinib a chlorambucil, v tomto poradí.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1115-CA

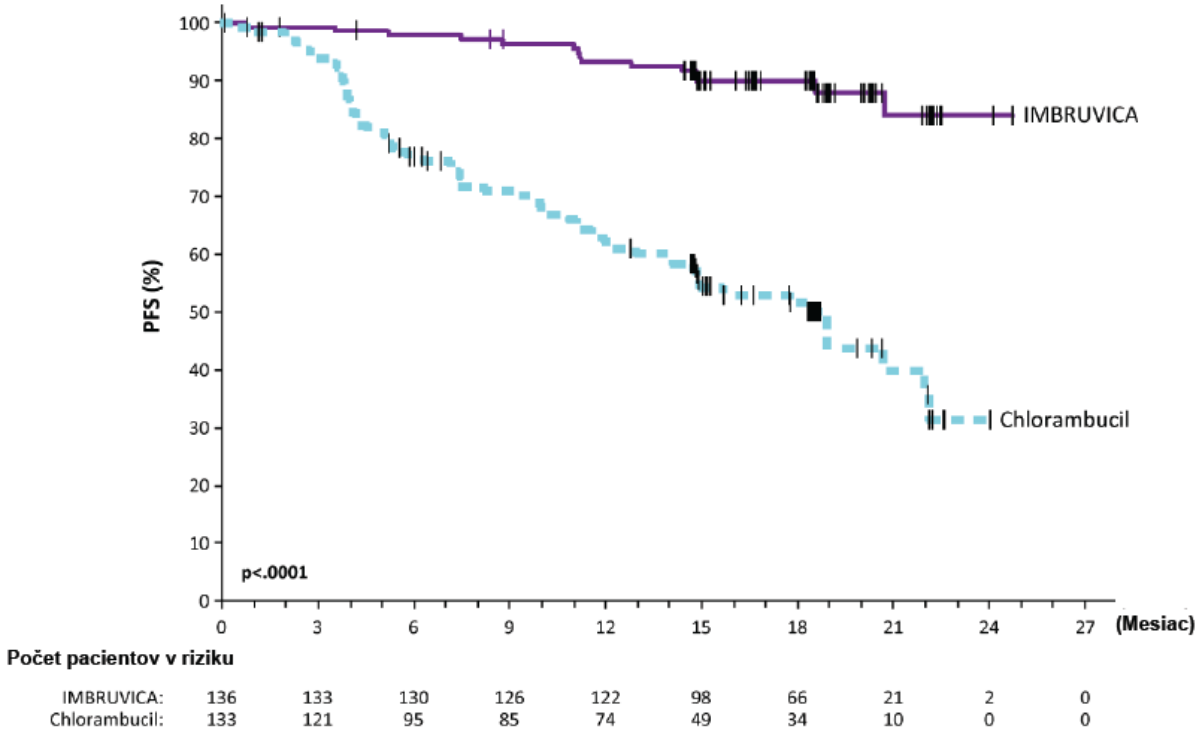
Výsledok	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucil N = 133**
PFS[a]		
Počet udalostí (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % IS)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] **(CR +PR)**	82,4 %	35,3 %
p-hodnota	< 0,0001	
OS[b]		
Počet úmrtí (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % IS)	0,163 (0,048; 0,558)	

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; CR = kompletná odpoveď; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď

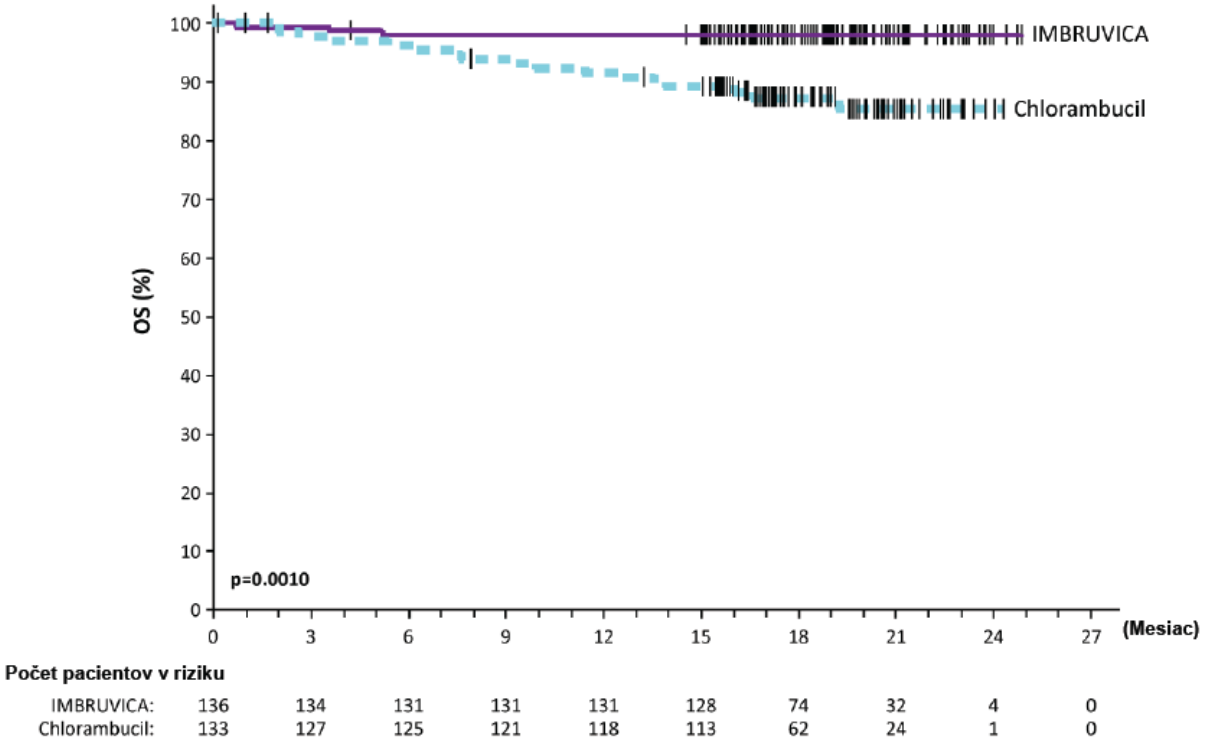
[a] Hodnotené IRC, medián follow-up 18,4 mesiaca;

[b] Medián OS nedosiahnutý ani v jednej skupine. p < 0,005 pre OS

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA



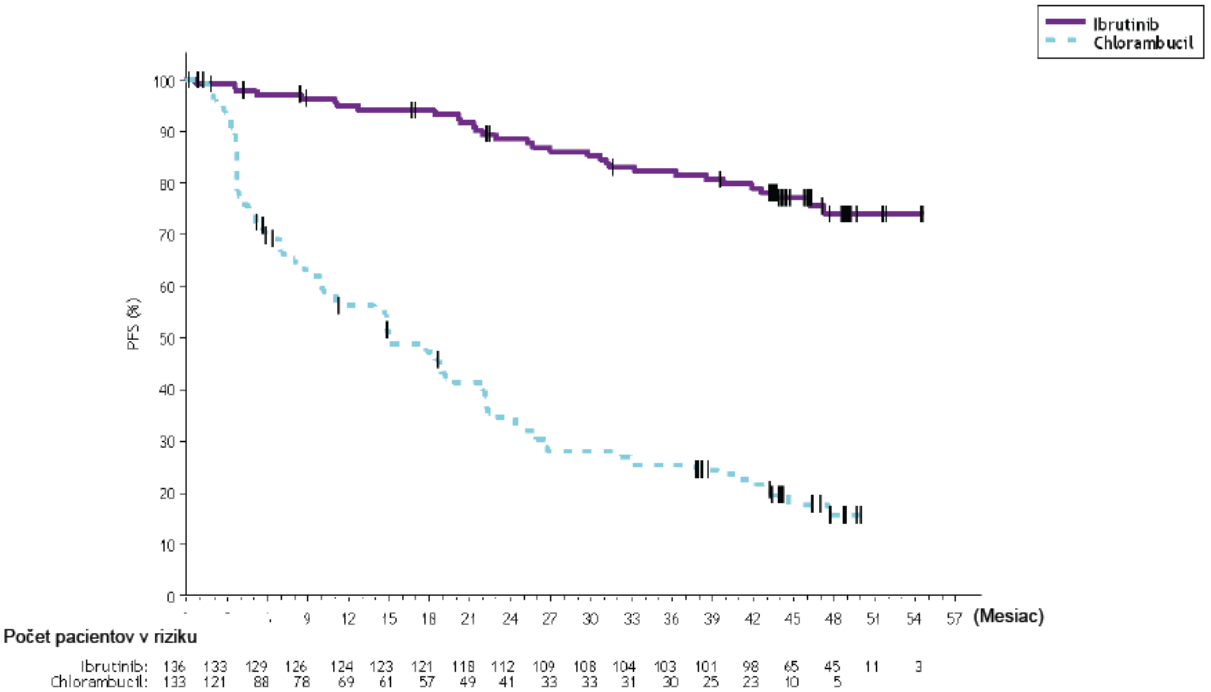
Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka OS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA



48-mesačný follow-up
V štúdii PCYC-1115-CA a jej predĺžení pri mediáne času follow-up 48 mesiacov bolo pozorované 86 % zníženie rizika úmrtia alebo progresie podľa hodnotenia skúšajúceho u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Medián PFS hodnotený skúšajúcim nebol dosiahnutý v skupine s IMBRUVICA a v skupine s chlorambucilom bol 15 mesiacov [95 % IS (10,22; 19,35)]; (HR = 0,14 [95 % IS (0,09; 0,21)]). Odhad 4-ročného PFS bol 73,9 % v skupine s IMBRUVICA a 15,5 % v skupine s chlorambucilom. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova krivka PFS je znázornená na obrázku 4. ORR hodnotená skúšajúcim bola 91,2 % v skupine s IMBRUVICA oproti 36,8 % v skupine s chlorambucilom. Miera CR podľa kritérií IWCLL bola 16,2 % v skupine s IMBRUVICA oproti 3,0 % v skupine s chlorambucilom. V čase dlhodobého follow-up celkovo 73 pacientov (54,9 %) pôvodne randomizovaných do skupiny s chlorambucilom následne dostávalo ibrutinib ako cross-over liečbu. Odhadovaná miera podľa Kaplana-Meiera pre OS v 48 mesiacoch bola 85,5 % v skupine s IMBRUVICA.

Účinok liečby ibrutinibom v štúdii PCYC-1115-CA bol konzistentný u vysoko rizikových pacientov s deléciou 17p/mutáciou TP53, deléciou 11q a/alebo s nemutovaným IGHV.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1115-CA s follow-up 48 mesiacov



Kombinovaná terapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL/SLL bez predchádzajúcej liečby bola ďalej hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (PCYC-1130-CA) zameranej na IMBRUVICA v kombinácii s obinutuzumabom v porovnaní s chlorambucilom v kombinácii s obinutuzumabom. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli vo veku 65 rokov alebo starší alebo vo veku < 65 rokov s komorbiditami, zníženou funkciou obličiek meranou klírensom kreatinínu < 70 ml/min alebo prítomnosťou del17p/mutácie TP53. Pacienti (n = 229) randomizovaní v pomere 1:1 dostávali buď IMBRUVICA 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity alebo chlorambucil v dávke 0,5 mg/kg v 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu počas 6 cyklov. V obidvoch skupinách dostávali pacienti 1 000 mg obinutuzumabu v 1., 8. a 15. deň prvého cyklu, po čom nasledovala liečba v prvý deň 5 nasledujúcich cyklov (celkovo 6 cyklov, každý 28 dní). Prvá dávka obinutuzumabu bola rozdelená medzi 1. deň (100 mg) a 2. deň (900 mg).

Medián veku bol 71 rokov (rozpätie: 40 až 87 rokov), 64 % boli muži a 96 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (48 %) alebo 1 – 2 (52 %). Na začiatku malo 52 % pokročilý klinický stav (štádium Rai III alebo IV), 32 % pacientov malo veľkú nádorovú masu (≥ 5 cm), 44 % malo východiskovú anémiu, 22 % malo východiskovú trombocytopéniu, 28 % malo CrCl < 60 ml/min a medián skóre škály súhrnného hodnotenia ochorení u geriatrických pacientov (CIRS-G, z angl. Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) bol 4 (rozpätie: 0 až 12). Na začiatku liečby bolo 65 % pacientov s CLL/SLL s vysokými rizikovými faktormi (del 17p/mutácia TP53 [18 %], del11q [15 %] alebo s nemutovaným IGHV [54 %]).

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL ukázalo 77 % štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie v skupine s IMBRUVICA. Pri mediáne času follow-up počas štúdie 31 mesiacov nebol medián PFS dosiahnutý v skupine s IMBRUVICA + obinutuzumab a v skupine s chlorambucilom + obinutuzumabom bol 19 mesiacov. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1130-CA sú uvedené v tabuľke 5 a Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je znázornená na obrázku 5.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1130-CA

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 116
Prežívanie bez progresie[a]		
Počet udalostí (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95 % IS)	0,23 (0,15; 0,37)	
Miera celkovej odpovede[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

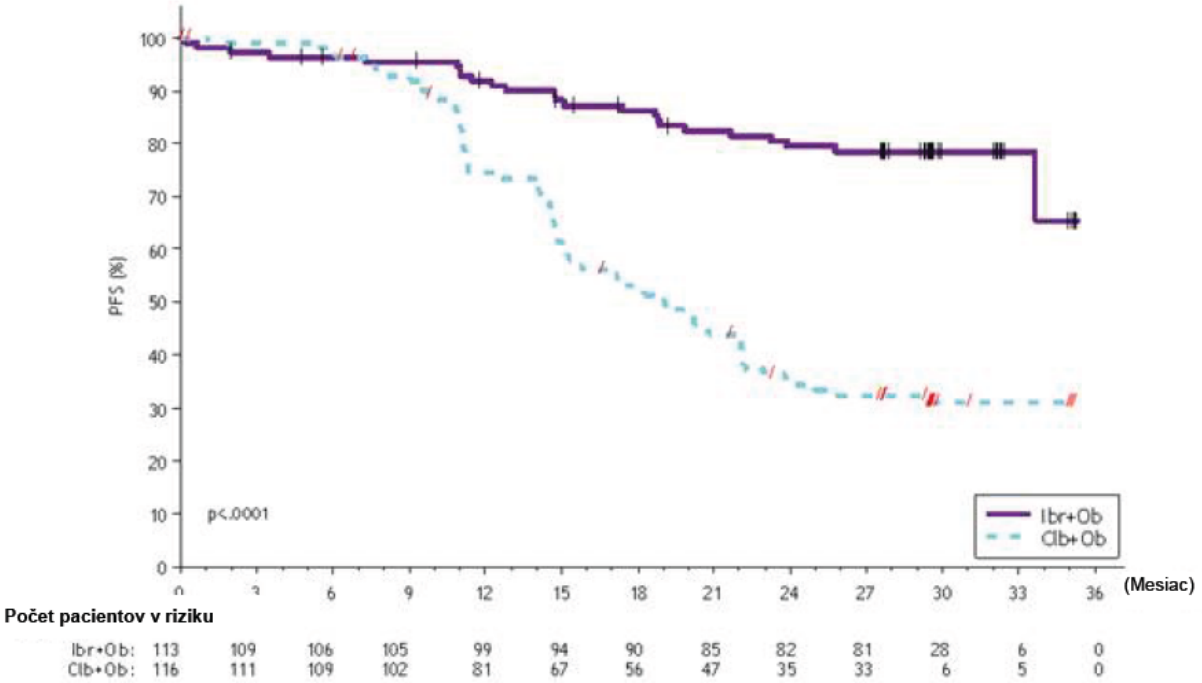
IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; CR = kompletná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď.

[a] Hodnotené IRC.

[b] Zahŕňa 1 pacienta v skupine IMBRUVICA + obinutuzumab s úplnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi).

[c] PR = PR + nPR.

Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1130-CA



Liečebný účinok ibrutinibu bol konzistentný v CLL/SLL populácii s vysokým rizikom (del17p/mutácia TP53, del11q alebo nemutovaný IGHV) s PFS HR 0,15 [95 % IS (0,09; 0,27)], ako je uvedené v tabuľke 6. Odhad miery 2-ročného PFS pre populáciu s vysokým rizikom CLL/SLL bol 78,8 % [95 % IS (67,3; 86,7)] v skupine IMBRUVICA + obinutuzumab a 15,5 % [95 % IS (8,1; 25,2)] v skupine chlorambucil + obinutuzumab.

Tabuľka 6: Analýza PFS podľa podskupín (štúdia PCYC-1130-CA)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky subjekty	229	0,231	0,145; 0,367
Vysoké riziko (del17p/TP53/del11q/nemutovaný IGHV)			
Áno	148	0,154	0,087; 0,270
Nie	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Áno	41	0,109	0,031; 0,380
Nie	188	0,275	0,166; 0,455

FISH			
Del17p Del11q Iné	32 35 162	0,141 0,131 0,302	0,039; 0,506 0,030; 0,573 0,176; 0,520
Nemutovaný IGHV			
Áno Nie	123 91	0,150 0,300	0,084; 0,269 0,120; 0,749
Vek			
< 65 ≥ 65	46 183	0,293 0,215	0,122; 0,705 0,125; 0,372
Nádorová masa			
< 5 cm ≥ 5 cm	154 74	0,289 0,184	0,161; 0,521 0,085; 0,398
Štádium Rai			
0/I/II III	110 119	0,221 0,246	0,115; 0,424 0,127; 0,477
ECOG podľa CRF			
0 1-2	110 119	0,226 0,239	0,110; 0,464 0,130; 0,438

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Reakcie akéhokoľvek stupňa súvisiace s infúziou sa pozorovali u 25 % pacientov, ktorí boli liečení s IMBRUVICA + obinutuzumab, a u 58 % pacientov liečených chlorambucilom + obinutuzumabom. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa alebo závažné reakcie súvisiace s infúziou boli pozorované u 3 % pacientov liečených s IMBRUVICA + obinutuzumab a u 9 % pacientov liečených chlorambucilom + obinutuzumabom.

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL alebo SLL bez predchádzajúcej liečby bola ďalej hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 (E1912) zameranej na IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom (IR) v porovnaní so štandardnou chemoimunoterapiou s fludarabínom, cyklofosfamidom a rituximabom (FCR). Do štúdie boli zaradení predtým neliečení pacienti s CLL alebo SLL vo veku 70 rokov alebo mladší. Pacienti s del17p boli zo štúdie vylúčení. Pacienti (n = 529) boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu buď IR, alebo FCR. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Fludarabín sa podával v dávke 25 mg/m^2 a cyklofosfamid sa podával v dávke 250 mg/m^2, oba lieky v 1., 2. a 3. deň 1. – 6. cyklu. Rituximab sa začal podávať v 2. cykle v skupine s IR a v 1. cykle v skupine s FCR a bol podávaný v dávke 50 mg/m^2 v 1. deň prvého cyklu, 325 mg/m^2 v 2. deň prvého cyklu, a 500 mg/m^2 v 1. deň 5 následných cyklov, celkovo 6 cyklov. Každý cyklus trval 28 dní.

Medián veku bol 58 rokov (rozpätie: 28 až 70 rokov), 67 % boli muži a 90 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 (98 %) alebo 2 (2 %). Na začiatku bolo 43 % pacientov so štádiom Rai III alebo IV a 59 % pacientov s CLL/SLL s vysoko rizikovými faktormi (mutácia TP53 [6 %], del11q [22 %] alebo nemutovaný IGHV [53 %]).

V štúdii s mediánom doby sledovania 37 mesiacov sú výsledky účinnosti pre E1912 uvedené v tabuľke 7. Kaplanove-Meierove krivky pre PFS hodnotené podľa kritérií IWCLL a OS uvádza obrázok 6 a obrázok 7.

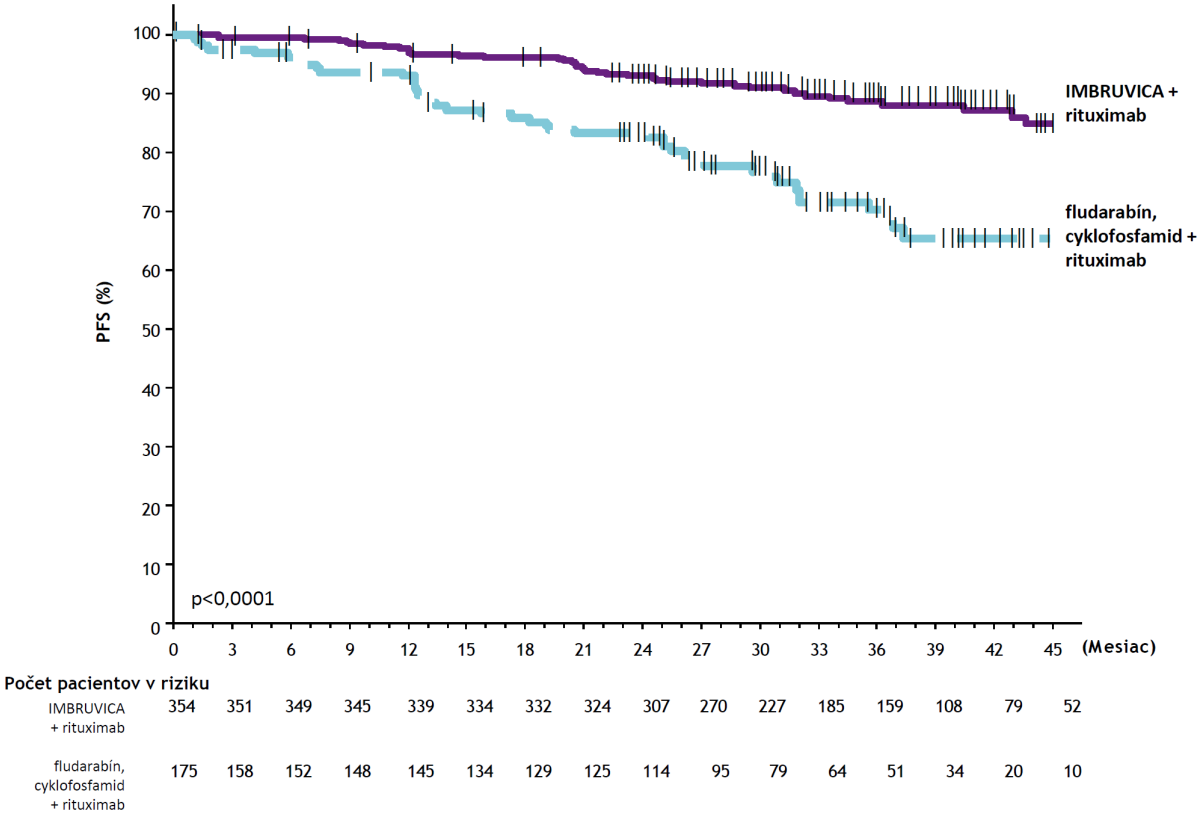
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo štúdie E1912

Cieľový ukazovateľ	**Ibrutinib + rituximab (IR) N = 354**	**Fludarabín, cyklofosfamid a rituximab (FCR) N = 175**
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (%)	41 (12)	44 (25)
Progresia ochorenia	39	38
Prípady úmrtia	2	6

Medián (95 % IS), mesiace	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95 % IS)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-hodnota[a]	< 0,0001	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95 % IS)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-hodnota[a]	0,0007	
Celková miera odpovede[b] (%)	96,9	85,7

[a] p-hodnota je z nestratifikovaného log-rank testu.
[b] Hodnotil skúšajúci.
HR = pomer rizík; NE = nedá sa odhadnúť

Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii E1912



Liečebný účinok ibrutinibu bol konzistentný naprieč populáciou s vysokým rizikom CLL/SLL (mutácia TP53, del11q alebo nemutovaný IGHV) s PFS HR 0,23 [95 % IS (0,13; 0,40)], p < 0,0001, ako je uvedené v tabuľke 8. Odhad miery 3-ročného PFS pre populáciu s vysokým rizikom CLL/SLL bol 90,4 % [95 % IS (85,4; 93,7)] v skupine IR a 60,3 % [95 % IS (46,2; 71,8)] v skupine FCR.

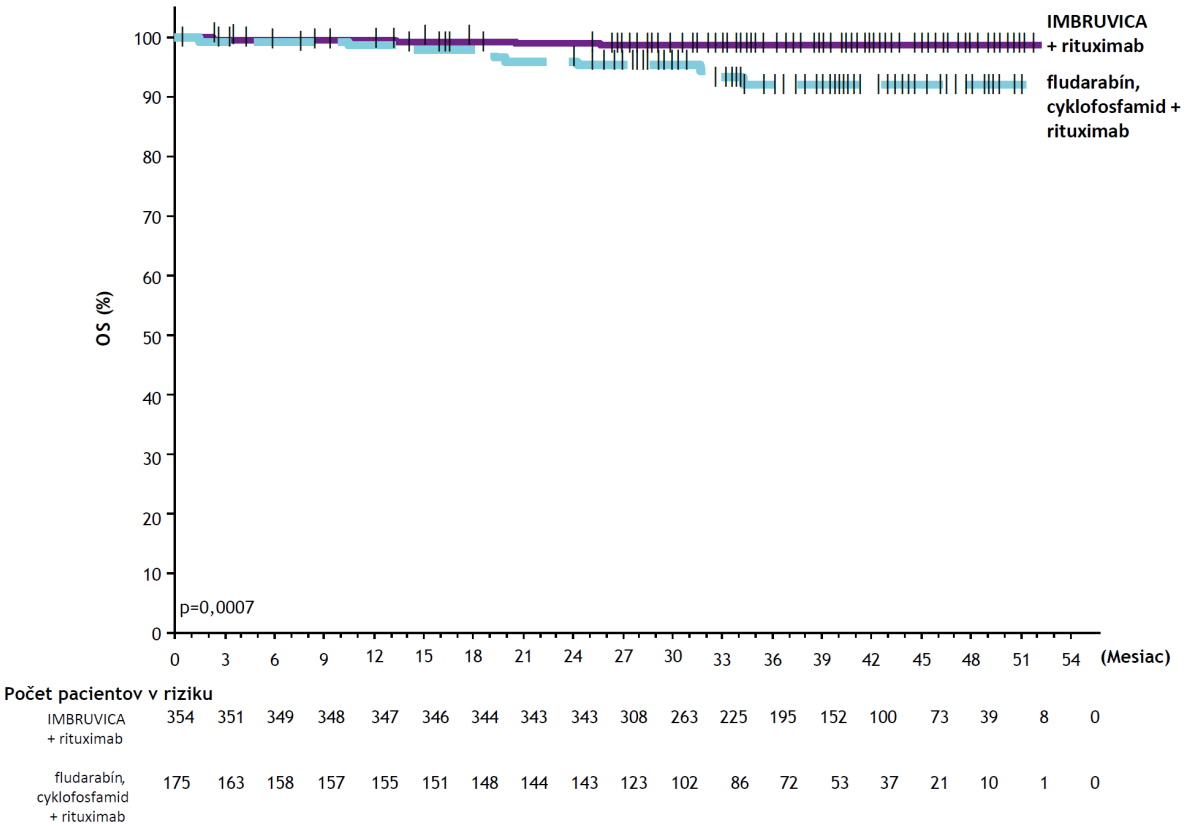
Tabuľka 8: Analýza podskupín PFS (štúdia E1912)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky subjekty	529	0,340	0,222; 0,522
Vysoké riziko (TP53/del11q/nemutovaný IGHV)			
Áno	313	0,231	0,132; 0,404
Nie	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Áno	117	0,199	0,088; 0,453
Nie	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutovaný IGHV			
Áno	281	0,233	0,129; 0,421
Nie	112	0,741	0,276; 1,993

Nádorová masa			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Štádium Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1–2	194	0,551	0,271; 1,118

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka OS (populácia ITT) v štúdii E1912



Kombinovaná liečba počas pevne stanoveného obdobia

Bezpečnosť a účinnosť liečby s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas pevne stanoveného obdobia v porovnaní s chlorambucilom v kombinácii s obinutuzumabom u pacientov s predtým neliečenou CLL sa hodnotila v randomizovanej otvorenej štúdii fázy 3 (CLL3011). Do štúdie boli zaradení pacienti s predtým neliečenou CLL, ktorí mali 65 rokov alebo viac, a dospelí pacienti vo veku < 65 rokov so skóre CIRS > 6 alebo s CrCl ≥ 30 až < 70 ml/min. Pacienti s del 17p alebo so známymi mutáciami TP53 boli vylúčení. Pacienti (n = 211) boli randomizovaní v pomere 1:1, aby dostávali buď IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom, alebo chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom. Pacienti v ramene s IMBRUVICA plus venetoklax dostávali IMBRUVICA v monoterapii počas 3 cyklov, po ktorých nasledovala IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky). Každý cyklus trval 28 dní. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne. Venetoklax sa podával denne, pričom sa začínalo dávkou 20 mg počas 1 týždňa, potom sa po 1 týždni podávali dávky 50 mg, 100 mg a 200 mg, a napokon odporúčaná denná dávka 400 mg. Pacienti randomizovaní do ramena s chlorambucilom plus obinutuzumab dostávali liečbu počas 6 cyklov. Obinutuzumab sa podával v dávke 1 000 mg v 1., 8. a 15. deň 1. cyklu. V 2. až 6. cykle sa 1 000 mg obinutuzumabu podávalo v 1. deň. Chlorambucil sa podával v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v 1. a 15. deň 1. až 6. cyklu. Pacienti s potvrdenou progresiou podľa kritérií IWCLL po ukončení ktoréhokoľvek z režimov s pevne stanoveným trvaním mohli byť liečení s IMBRUVICA v monoterapii.

Medián veku bol 71 rokov (rozpätie: 47 až 93 rokov), 58 % boli muži a 96 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (35 %), 1 (53 %) alebo 2 (12 %). Na začiatku liečby malo 18 % pacientov CLL s del 11q a 52 % s nemutovaným IGHV.

Pri východiskovom hodnotení rizika syndrómu lýzy tumoru malo 25 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Po 3 cykloch prípravnej liečby s IMBRUVICA v monoterapii malo 2 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 10 cm alebo akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolútny počet lymfocytov ≥ 25 × 10^9/l.

Pri mediáne času sledovania v štúdii 28 mesiacov sú výsledky účinnosti zo štúdie CLL3011 hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL uvedené v tabuľke 9, Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 8 a miery negativity minimálnej reziduálnej choroby (MRD, minimal residual disease) sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v štúdii CLL3011

Cieľový ukazovateľ[a]	**IMBRUVICA + Venetoklax N = 106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**
Prežívanie bez progresie		
Počet udalostí (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medián (95 % IS), mesiace	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95 % IS)	0,22 (0,13; 0,36)	
Hodnota p[b]	< 0,0001	
Miera kompletnej odpovede (%)[c]	38,7	11,4
95 % IS	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Hodnota p[d]	< 0,0001	
Celková miera odpovede(%)[e]	86,8	84,8
95 % IS	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] na základe hodnotenia IRC

[b] p-hodnota je zo stratifikovaného log-rank testu

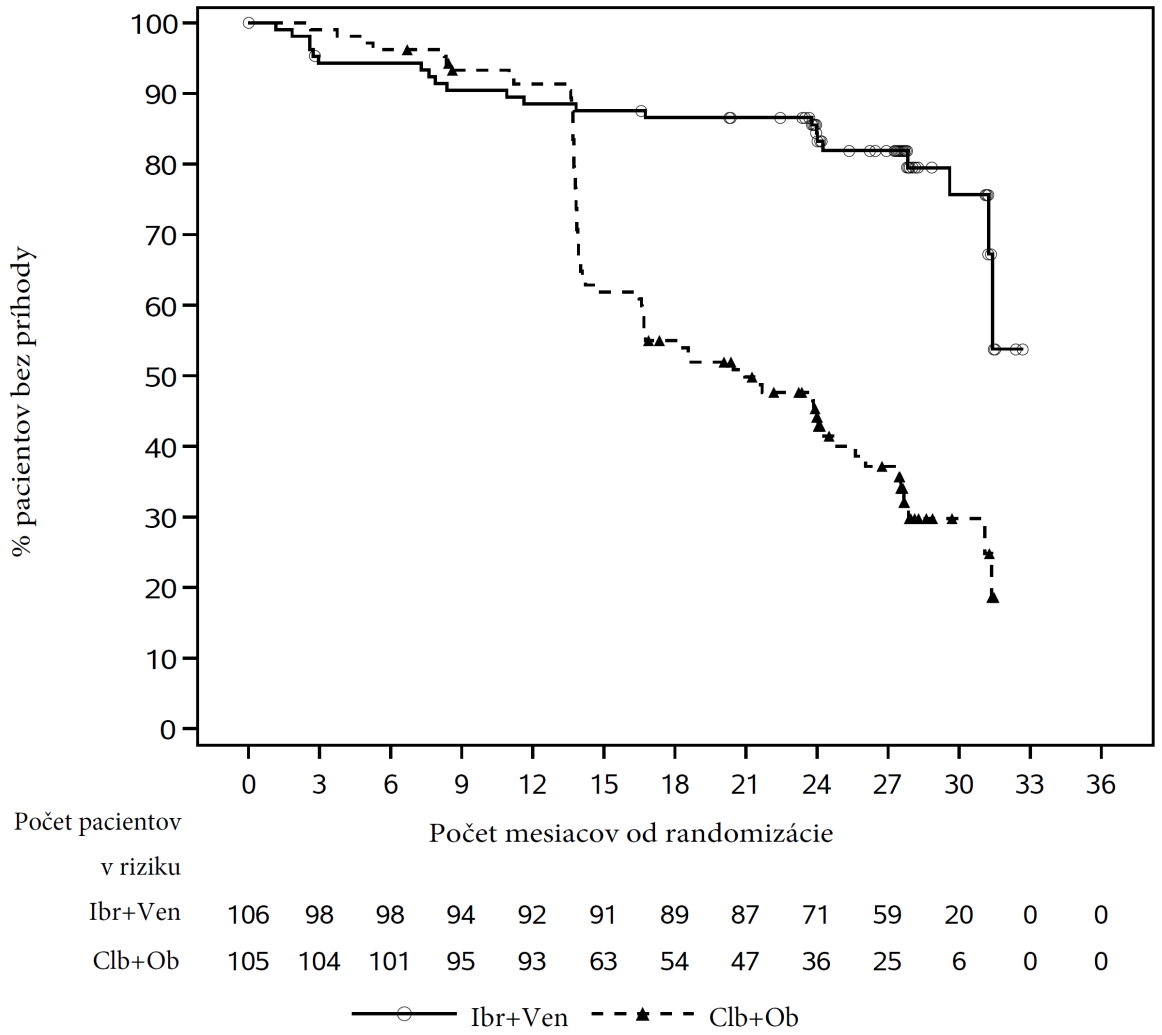
[c] Zahŕňa 3 pacientov v skupine IMBRUVICA + venetoklax s kompletnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi)

[d] p-hodnota je z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu

[e] Celková odpoveď = CR + CRi + nPR + PR

CR = kompletná odpoveď; CRi = kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene; HR = pomer rizík; NE = nedá sa odhadnúť; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie (ITT populácia) u pacientov s CLL v štúdii CLL3011



Účinok liečby s IMBRUVICA plus venetoklax bol konzistentný v populácii s vysokým rizikom CLL (mutácia TP53, del 11q alebo nemutovaný IGHV), s HR pre PFS 0,23 [95 % IS (0,13; 0,41)].

Údaje o celkovom prežívaní neboli dosiahnuté. Pri mediáne sledovania 28 mesiacov nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi liečebnými ramenami s celkovým počtom 23 úmrtí: v ramene IMBRUVICA plus venetoklax bolo 11 úmrtí (10,4 %) a v ramene chlorambucil plus obinutuzumab 12 úmrtí (11,4 %) s HR pre OS 1,048 [95 % IS (0,454; 2,419)]. Po 6 mesiacoch dodatočného sledovania bolo v ramene IMBRUVICA plus venetoklax hlásených 11 (10,4 %) a v ramene chlorambucil plus obinutuzumab 16 (15,2 %) úmrtí, pričom HR pre OS sa odhaduje na 0,760 [95 % IS (0,352; 1,642)].

Tabuľka 10: Miery negativity minimálnej reziduálnej choroby v štúdii CLL3011

	Test NGS[a]		**Prietoková cytometria[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoklax N = 106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + Venetoklax N = 106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**
Miera negativity MRD				
Kostná dreň, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % IS	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-hodnota	< 0,0001			
Periférna krv, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % IS	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

Miera negativity MRD tri mesiace po ukončení liečby				
Kostná dreň, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 % IS	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Periférna krv, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % IS	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-hodnoty sú z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu. p-hodnota pre mieru negativity MRD v kostnej dreni pomocou NGS bola primárnou analýzou MRD.

[a] Na základe prahovej hodnoty 10^{-4} s použitím testu sekvenovania novej generácie (clonoSEQ).

[b] MRD sa hodnotila prietokovou cytometriou periférnej krvi alebo kostnej drene v centrálnom laboratóriu. Definícia negatívneho stavu bola < 1 CLL bunka na 10 000 leukocytov ($< 1\times10^4$).

IS = interval spoľahlivosti; NGS = sekvenovanie novej generácie

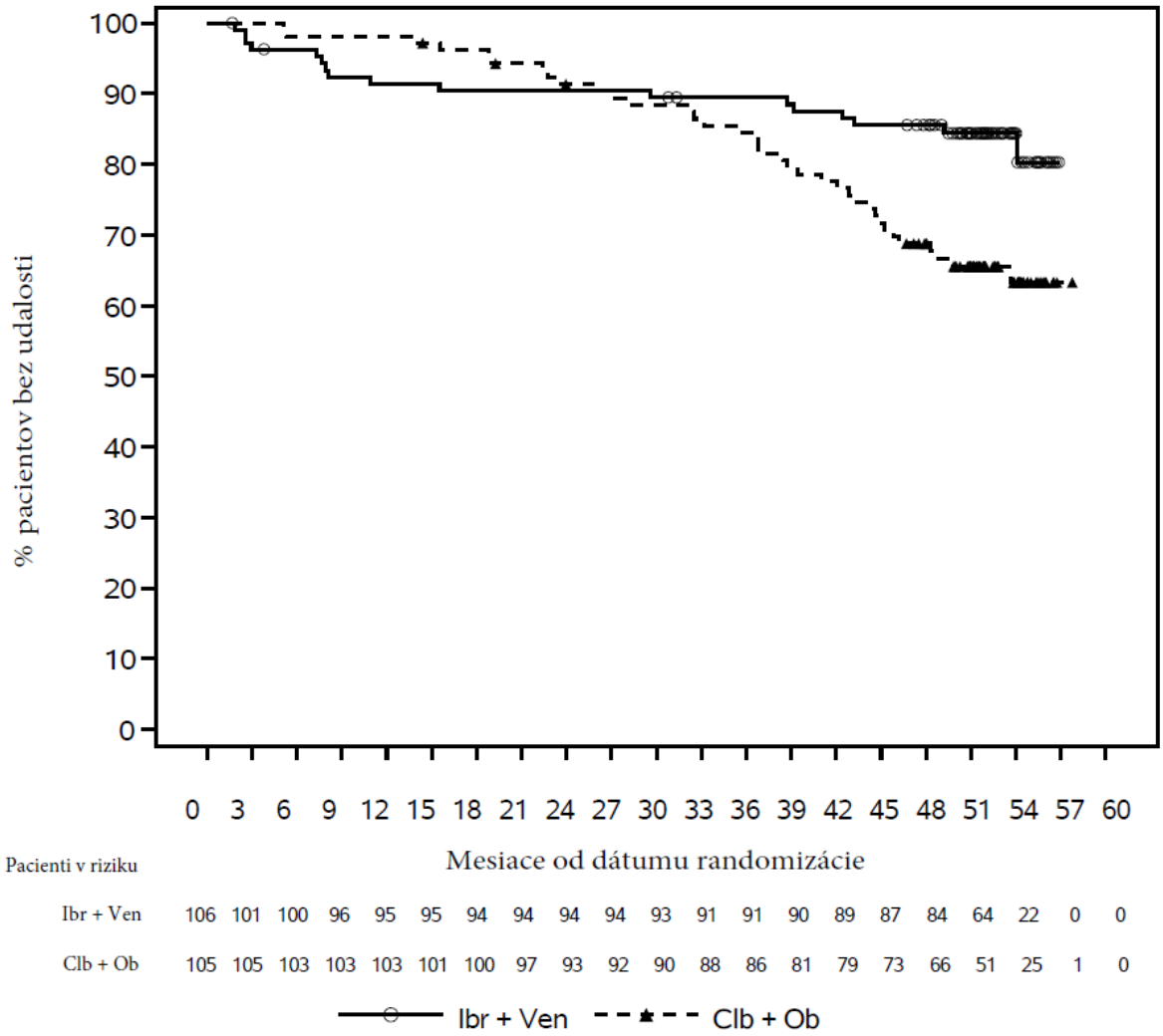
Dvanásť mesiacov po ukončení liečby bol výskyt negativity MRD v periférnej krvi 49,1 % (52/106) stanovený pomocou testu NGS a 54,7 % (58/106) pomocou prietokovej cytometrie u pacientov liečených s IMBRUVICA plus venetoklax a v zodpovedajúcom čase bol 12,4 % (13/105) stanovený pomocou testu NGS a 16,2 % (17/105) stanovený pomocou prietokovej cytometrie u pacientov liečených chlorambucilom plus obinutuzumabom.

TLS bol hlásený u 6 pacientov liečených chlorambucilom plus obinutuzumabom a u pacientov liečených s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom nebol hlásený žiadny TLS.

Celkové sledovanie 58 mesiacov (medián 52 mesiacov)
Pri celkovom sledovaní 58 mesiacov (medián času sledovania v štúdii 52 mesiacov) v štúdii CLL3011 sa u pacientov v skupine IMBRUVICA podľa hodnotenia skúšajúceho pozorovalo 77 % zníženie rizika úmrtia alebo progresie. Celkový pomer rizík prežitia bol 0,458 [95 % IS (0,257, 0,818), nominálne p = 0,0068, bez falošne pozitívnej kontroly]. V skupine IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom došlo k 17 (16,0 %) úmrtiam a 36 (34,3 %) v skupine chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom. Medián času do ďalšej liečby sa nedosiahol ani v jednej skupine (HR = 0,164; 95 % IS: 0,081, 0,330), pričom 9,4 % pacientov v skupine IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom a 41,0 % pacientov v skupine chlorambucil v kombinácii s obinutuzumabom začalo následnú protinádorovú liečbu.

Kaplanova-Meierova krivka pre OS je zobrazená na Obrázku 9.

Obrázok 9: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (ITT populácia) u pacientov s CLL/SLL v štúdii CLL3011 s časom sledovania 58 mesiacov



Bezpečnosť a účinnosť liečby IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas pevne stanoveného obdobia u pacientov s predtým neliečenou CLL sa ďalej hodnotila v kohorte 2. fázy, multicentrickej, 2-kohortovej štúdie (PCYC-1142-CA). Do štúdie boli zaradení predtým neliečení pacienti s CLL vo veku 70 rokov alebo mladší. Do štúdie bolo zaradených 323 pacientov, z toho 159 pacientov bolo zaradených na liečbu počas pevne stanoveného obdobia pozostávajúcu z 3 cyklov IMBRUVICA v monoterapii, po ktorých nasledovala IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom počas 12 cyklov (vrátane 5-týždňovej schémy titrácie dávky). Každý cyklus trval 28 dní. IMBRUVICA sa podávala v dávke 420 mg denne. Venetoklax sa podával denne, pričom sa začínalo dávkou 20 mg počas 1 týždňa, potom sa po 1 týždni podávali dávky 50 mg, 100 mg a 200 mg, a napokon odporúčaná denná dávka 400 mg. Pacienti s potvrdenou progresiou podľa kritérií IWCLL po ukončení ktoréhokoľvek z režimov s pevne stanoveným trvaním mohli byť liečení s IMBRUVICA v monoterapii.

Medián veku bol 60 rokov (rozpätie: 33 až 71 rokov), 67 % boli muži a 92 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (69 %) alebo 1 (31 %). Na začiatku liečby malo 13 % pacientov del 17p, 18 % del 11q, 17 % del 17p/mutáciu TP53, 56 % nemutovaný IGHV a 19 % komplexný karyotyp. Pri východiskovom hodnotení rizika syndrómu nádorového rozpadu malo 21 % pacientov vysokú nádorovú záťaž.

Po 3 cykloch prípravnej liečby s IMBRUVICA v monoterapii malo 1 % pacientov vysokú nádorovú záťaž. Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 10 cm alebo akákoľvek lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolútny počet lymfocytov ≥ 25 × 10^9/l.

Pri mediáne času sledovania v štúdii 28 mesiacov sú výsledky účinnosti zo štúdie PCYC-1142-CA hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL uvedené v tabuľke 11 a miery negativity minimálnej reziduálnej choroby (MRD) sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC 1142-CA (kohorta s pevne stanoveným trvaním)

Cieľový ukazovateľ[a]	IMBRUVICA + Venetoklax	
	Bez del 17p (N = 136)	**Všetci (N = 159)**
Celková miera odpovede, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95 % IS (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Miera kompletnej odpovede, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95 % IS (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medián trvania CR, mesiace (rozsah)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Na základe hodnotenia IRC
[b] Celková odpoveď = CR + CRi + nPR + PR
[c] Zahŕňa 3 pacientov s kompletnou odpoveďou s neúplným uzdravením kostnej drene (CRi)
[d] Znak „+“ označuje cenzurované pozorovanie
CR = kompletná odpoveď; CRi = kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene; nPR = nodulárna čiastočná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; NE = nedá sa odhadnúť

Tabuľka 12: Miery negativity minimálnej reziduálnej choroby v štúdii PCYC 1142-CA (kohorta s pevne stanoveným trvaním)

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + Venetoklax	
	Bez del 17p (N = 136)	**Všetci (N = 159)**
Miera negativity MRD		
Kostná dreň, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 % IS	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periférna krv, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 % IS	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Miera negativity MRD tri mesiace po ukončení liečby		
Kostná dreň, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 % IS	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periférna krv, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 % IS	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD sa hodnotila prietokovou cytometriou perifernej krvi alebo kostnej drene v centrálnom laboratóriu. Definícia negatívneho stavu bola < 1 CLL bunka na 10 000 leukocytov (< 1 × 10^4).
IS = interval spoľahlivosti

U pacientov s del 17p/mutáciou TP53 (n = 27) v štúdii PCYC-1142-CA bola celková miera odpovede na základe hodnotenia IRC 96,3 %; miera úplnej odpovede bola 55,6 % a medián trvania úplnej odpovede nebol dosiahnutý (rozsah 4,3 až 22,6 mesiaca). Miera negativity MRD u pacientov s del 17p/mutáciou TP53 3 mesiace po ukončení liečby v kostnej dreni bola 40,7 % a v perifernej krvi 59,3 %.

U pacientov liečených s IMBRUVICA v kombinácii s venetoklaxom nebol hlásený žiadny TLS.

Pacienti s CLL, ktorí v minulosti dostali minimálne jednu liečbu
Monoterapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s CLL boli preukázané v jednej nekontrolovanej štúdii a jednej randomizovanej kontrolovanej štúdii. Otvorená multicentrická štúdia (PCYC-1102-CA) zahŕňala 51 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym CLL, ktorí dostávali dávku 420 mg jedenkrát

denne. IMBRUVICA bola podávaná až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián veku bol 68 rokov (rozpätie: 37 až 82 rokov), medián času od diagnózy bol 80 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 4 (rozpätie: 1 až 12 terapií), vrátane 92,2 % s predchádzajúcou liečbou nukleozidovým analógom, 98,0 % s predchádzajúcou liečbou rituximabom, 86,3 % s predchádzajúcou liečbou alkylátorom, 39,2 % s predchádzajúcou liečbou bendamustínom a 19,6 % s predchádzajúcou liečbou ofatumumabom. Na začiatku malo 39,2 % pacientov klinické štádium Rai IV, 45,1 % malo veľkú nádorovú masu (≥ 5 cm), 35,3 % malo deléciu 17p a 31,4 % malo deléciu 11q.

ORR bola hodnotená skúšajúcimi a IRC podľa kritérií IWCLL z roku 2008. Podľa IRC bola ORR pri následnom sledovaní s mediánom 16,4 mesiacov u 51 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym ochorením 64,7 % (95 % IS: 50,1 %; 77,6 %), všetky odpovede boli čiastočné. ORR vrátane PR s lymfocytózou bola 70,6 %. Medián času do odpovede bol 1,9 mesiaca. Hodnota DOR sa pohybovala v rozpätí od 3,9 do 24,2 mesiacov a viac. Medián DOR nebol dosiahnutý.

U pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym CLL sa uskutočnila randomizovaná multicentrická otvorená štúdia fázy 3 s IMBRUVICA v porovnaní s ofatumumabom (PCYC-1112-CA). Pacienti (n = 391) boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď IMBRUVICA 420 mg denne do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity alebo ofatumumab až do 12 dávok (300/2000 mg). Päťdesiatsedem pacientov randomizovaných na ofatumumab bolo po progresii prevedených na liečbu s IMBRUVICA. Medián veku bol 67 rokov (rozpätie: 30 až 88 rokov), 68 % bolo mužov a 90 % bolo belochov. Všetci pacienti mali v úvode hodnotu výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1. Medián času od diagnózy bol 91 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 13 terapií). Na začiatku malo 58 % pacientov aspoň jeden nádor ≥ 5 cm. Tridsaťdva percent pacientov malo deléciu 17p (pričom 50 % pacientov malo deléciu 17p/mutáciu TP53), 24 % malo deléciu 11q a 47 % pacientov malo nemutovaný IGHV.

Prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL naznačovalo 78 %, štatisticky významné zníženie rizika úmrtia alebo progresie u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Analýza OS preukázala 57 %, štatisticky významné zníženie rizika úmrtia u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Výsledky účinnosti pre štúdiu PCYC-1112-CA sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti u pacientov s CLL (Štúdia PCYC-1112-CA)

Výsledok	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Medián PFS	Nedosiahnutý	8,1 mesiacov
	HR = 0,215 [95 % IS: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95 % IS: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [95 % IS: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR vrátane PR s lymfocytózou[d] (%)	62,6	4,1

HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď

[a] Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine. p < 0,005 pre OS.

[b] Pacienti randomizovaní na ofatumumab boli na začiatku liečby s IMBRUVICA cenzurovaní, ak to bolo relevantné.

[c] Analýza citlivosti, v ktorej pacienti prevedení zo skupiny s ofatumumabom neboli cenzurovaní v čase podania prvej dávky IMBRUVICA.

[d] Podľa IRC. Pre potvrdenie odpovede sú potrebné opakované vyšetrenia na CT.

[e] Všetky dosiahnuté odpovede boli čiastočné; p < 0,0001 pre ORR.

Medián času follow-up počas štúdie = 9 mesiacov

Účinnosť bola podobná vo všetkých sledovaných podskupinách, vrátane pacientov s deléciou 17p a bez nej, čo bol vopred stanovený stratifikačný faktor (Tabuľka 14).

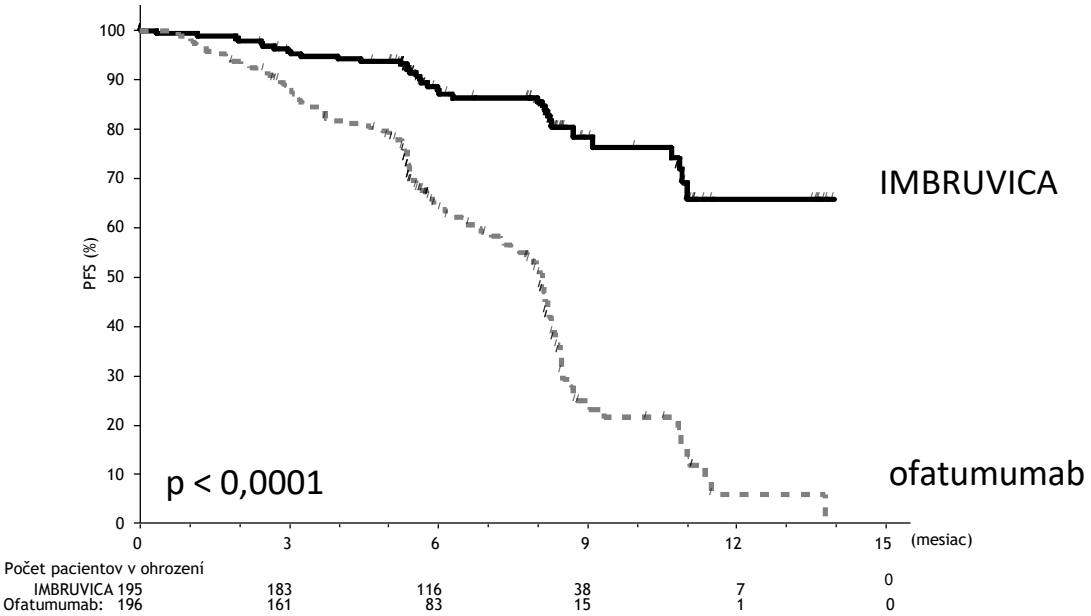
Tabuľka 14: Analýza podskupín s ohľadom na PFS (Štúdia PCYC-1112-CA)

	N	Pomer rizík	95 % IS
Všetky osoby	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Áno	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktérne ochorenie na purínovom analógu			
Áno	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Počet predchádzajúcich línií			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Pomer rizík založený na nestratifikovanej analýze.

Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na Obrázku 10.

Obrázok 10: Kaplanova-Meierova krivka PFS (ITT populácia) v štúdii PCYC-1112- CA

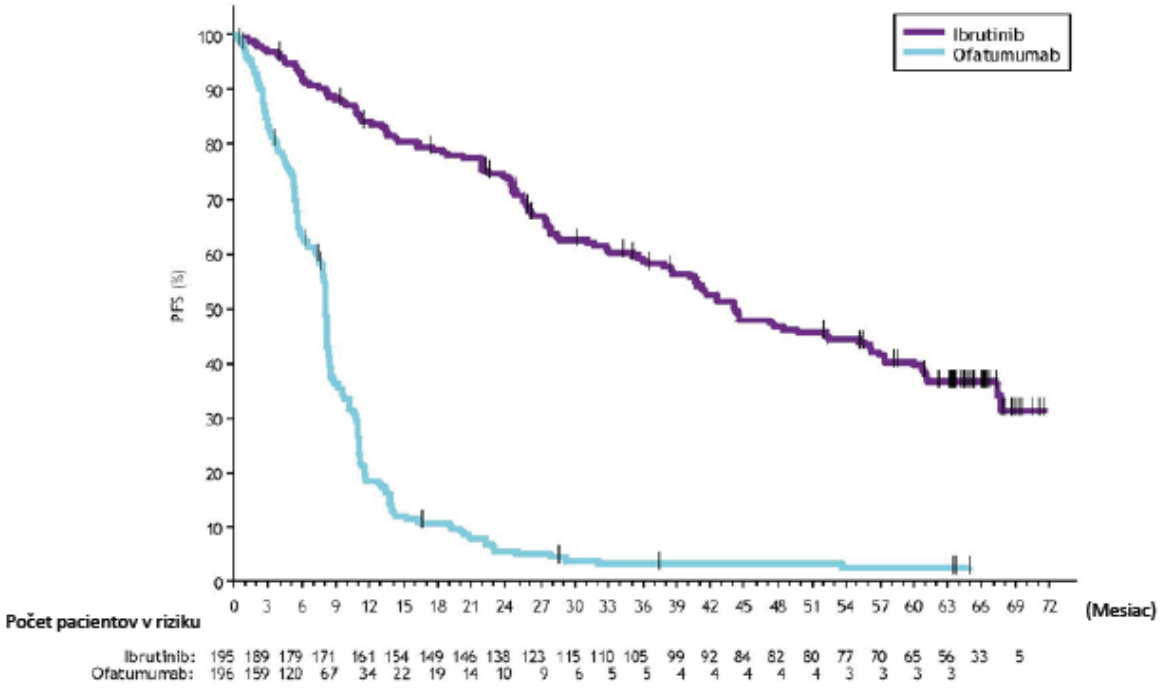


Finálna analýza pri 65 mesačnom follow-up
S mediánom follow-up 65 mesiacov v štúdii PCYC-1112-CA bolo podľa hodnotenia skúšajúceho pozorované 85 % zníženie rizika smrti alebo progresie u pacientov v skupine s IMBRUVICA. Medián PFS hodnotený skúšajúcim podľa kritérií IWCLL bol 44,1 mesiaca [95 % IS (38,47; 56,18)] v skupine s IMBRUVICA a 8,1 mesiaca [95 % IS (7,79; 8,25)] v skupine s ofatumumabom; HR = 0,15 [95 % IS (0,11; 0,20)]. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova krivka PFS je znázornená na obrázku 11. ORR

hodnotená skúšajúcim bola 87,7 % v skupine s IMBRUVICA oproti 22,4 % v skupine s ofatumumabom. V čase finálnej analýzy prešlo 133 (67,9 %) zo 196 pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny s ofatumumabom na liečbu ibrutinibom. Medián PFS2 hodnotený skúšajúcim (čas od randomizácie do udalosti PFS po prvej následnej antineoplastickej terapii) podľa kritérií IWCLL bol 65,4 mesiaca [95 % IS (51,61; nedá sa odhadnúť)] v skupine s IMBRUVICA a 38,5 mesiaca [95 % IS (19,98; 47,24)] v skupine s ofatumumabom; HR = 0,54 [95 % IS (0,41; 0,71)]. Medián OS bol 67,7 mesiaca [95 % IS (61,0; nedá sa odhadnúť) v skupine s IMBRUVICA.

Účinok liečby ibrutinibom v štúdii PCYC-1112-CA bol konzistentný u vysoko rizikových pacientov s deléciou 17p/mutáciou TP53, deléciou 11q a/alebo s nemutovaným IGHV.

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1112-CA pri finálnej analýze s follow-up 65 mesiacov



Kombinovaná terapia
Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA u pacientov s predchádzajúcou liečbou CLL boli ďalej hodnotené v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii s BR v porovnaní s placebom + BR (štúdia CLL3001). Pacienti (n = 578) boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď IMBRUVICA v dávke 420 mg denne, alebo placebo v kombinácii s BR až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Všetci pacienti dostávali BR po dobu maximálne šiestich 28-dňových cyklov. Dávka bendamustínu bola 70 mg/m^2 infúzie IV počas 30 minút v 2. a 3. deň. prvého cyklu a v 1. a 2. deň druhého až šiesteho cyklu po dobu šiestich cyklov. Rituximab bol podávaný v dávke 375 mg/m^2 v 1. deň prvého cyklu a 500 mg/m^2 v 1. deň druhého až šiesteho cyklu. Deväťdesiat pacientov randomizovaných na placebo + BR prešlo na liečbu s IMBRUVICA na základe progresie potvrdenej IRC. Medián veku bol 64 rokov (rozpätie od 31 až 86 rokov), 66 % boli muži a 91 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 6 rokov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 11 terapií). Na začiatku, 56 % pacientov malo aspoň jeden nádor ≥ 5 cm, 26 % malo del11q.

Prežívanie bez progresie (PFS) bolo hodnotené IRC podľa kritérií IWCLL. Výsledky účinnosti pre štúdiu CLL3001 sú uvedené v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti u pacientov s CLL (štúdia CLL3001)

Výsledok	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnuté	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95 % IS: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [95 % IS: 0,385; 1,024]	

IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizík; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie

[a] Hodnotené IRC

[b] Hodnotené IRC, ORR (kompletná odpoveď, kompletná odpoveď s neúplným uzdravením kostnej drene, čiastočná odpoveď uzlín, čiastočná odpoveď)

[c] Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine

WM

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA pri WM (lymfoplazmocytový lymfóm produkujúci IgM) boli hodnotené v otvorenej, multicentrickej štúdii s jednou skupinou so 63 predtým liečenými pacientmi. Medián veku bol 63 rokov (rozpätie: 44 až 86 rokov), 76 % bolo mužov a 95 % bolo belochov. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Medián času od stanovenia diagnózy bol 74 mesiacov a medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 11 terapií). V úvode bol medián hladiny IgM v sére 3,5 g/dl a 60 % pacientov malo anémiu (hemoglobín ≤ 11 g/dl alebo 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA bola podávaná perorálne v dávke 420 mg jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľom v tejto štúdii bola ORR podľa hodnotenia skúšajúceho. ORR a DOR boli posúdené podľa kritérií prevzatých z Tretieho medzinárodného pracovného seminára k Waldenströmovej makroglobulinémii (The Third International Workshop of WM). Odpovede na liečbu s IMBRUVICA sú uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 16: ORR a DOR u pacientov s WM

	Celkovo (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % IS (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medián DOR mesiace (rozpätie)	ND (0,03+; 18,8+)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; ND = nedosiahnuté; MR = malá liečebná odpoveď (z angl. minor response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (z angl. very good partial response); ORR = MR+PR+VGPR

Medián času follow-up počas štúdie = 14,8 mesiaca

Medián času do odpovede bol 1,0 mesiaca (rozpätie: 0,7-13,4 mesiacov).
Výsledky účinnosti boli tiež hodnotené IRC a preukázali hodnotu ORR 83 %, s mierou VGPR 11 % a mierou PR 51 %.

Kombinovaná terapia

Bezpečnosť a účinnosť IMBRUVICA pri WM bola ďalej hodnotená u pacientov bez predchádzajúcej liečby alebo s predchádzajúcou liečbou WM v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 s IMBRUVICA v kombinácii s rituximabom v porovnaní s placebom v kombinácii s rituximabom (PCYC-1127-CA). Pacienti (n = 150) boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na IMBRUVICA 420 mg denne, alebo na placebo v kombinácii s rituximabom až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Rituximab sa podával týždenne v dávke 375 mg/m^2 počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov (1. – 4. týždeň), po ktorých nasledoval druhý cyklus rituximabu raz za týždeň počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov (17. – 20. týždeň).

Medián veku bol 69 rokov (rozpätie: 36 až 89 rokov), 66 % boli muži a 79 % boli belosi. Deväťdesiattri percent pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 a 7 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 2. Štyridsaťpäť percent pacientov nebolo predtým liečených a 55 % pacientov bolo liečených v minulosti. Medián času od stanovenia diagnózy bol 52,6 mesiaca (predtým neliečení pacienti = 6,5 mesiaca a pacienti liečení v minulosti = 94,3 mesiaca). U pacientov liečených v minulosti bol medián počtu predchádzajúcich terapií 2 (rozpätie: 1 až 6 terapií). V úvode bol medián hladiny IgM v sére 3,2 g/dl (rozpätie: 0,6 až 8,3 g/dl), 63 % pacientov bolo anemických (hemoglobín ≤ 11 g/dl alebo 6,8 mmol/l) a mutácie MYD88 L265P boli prítomné u 77 % pacientov, neprítomné u 13 % pacientov a u 9 % pacientov nebolo možné určiť stav mutácií.

V primárnej analýze s mediánom sledovania 26,5 mesiaca bol pomer rizík pre PFS hodnotený IRC 0,20 [95 % IS (0,11; 0,38)]. Pomer rizík pre PFS u pacientov bez predchádzajúcej liečby, u pacientov liečených v minulosti a u pacientov s mutáciami MYD88 L265P alebo bez nich boli v súlade s pomerom rizík pre PFS pre populáciu ITT.

Reakcie 3. alebo 4. stupňa súvisiace s infúziou sa pozorovali u 1 % pacientov liečených s IMBRUVICA + rituximab, a u 16 % pacientov, ktorí dostávali placebo + rituximab.

Vzplanutie nádorového ochorenia vo forme zvýšenia IgM sa vyskytlo u 8,0 % pacientov v skupine s IMBRUVICA + rituximab, a u 46,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo + rituximab.

Záverečná analýza po 63 mesiacoch
Pri celkovom sledovaní 63 mesiacov sú výsledky účinnosti vyhodnotené IRC v čase záverečnej analýzy pre PCYC-1127-CA uvedené v tabuľke 17 a Kaplan-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 12. Pomery rizík pre PFS u predtým neliečených pacientov (0,31 [95 % IS (0,14; 0,69)]) a u predtým liečených pacientov (0,22 [95 % IS (0,11; 0,43)]) boli konzistentné s pomerom rizík pre PFS u ITT populácie.

Tabuľka 17: Výsledky účinnosti v štúdii PCYC-1127-CA (Záverečná analýza[*])

Cieľový ukazovateľ	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Prežívanie bez progresie[a, b]		
Počet udalostí (%)	22 (29)	50 (67)
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95 % IS)	0,25 (0,15; 0,42)	
Hodnota p	< 0,0001	
Čas do ďalšej liečby		
Medián (95 % IS), mesiace	Nedosiahnutý	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95 % IS)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najlepšia celková odpoveď (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Miera celkovej odpovede[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medián trvania celkovej odpovede, mesiace (rozpätie)	Nedosiahnutá (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Miera odpovede (CR, VGPR, PR)[c, d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medián trvania odpovede, mesiace (rozpätie)	Nedosiahnutá (1,9+; 58,9+)	Nedosiahnutá (4,6; 49,7+)

Miera dlhotrvajúceho zlepšenia hemoglobínu[c, e] (%)	77,3	42,7

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = pomer rizík; MR = minimálna odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; R = Rituximab; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď

* Medián doby sledovania v štúdii = 49,7 mesiaca.

[a] Hodnotené IRC.

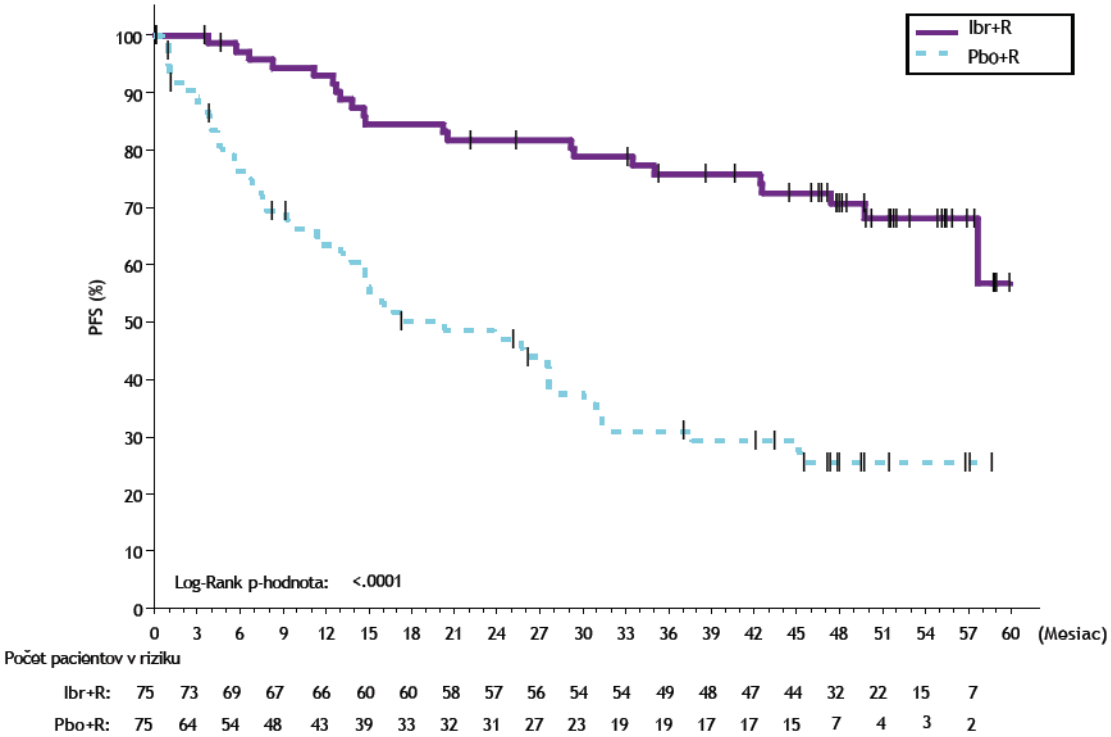
[b] Odhady 4-ročného PFS boli 70,6 % [95 % IS (58,1; 80,0)] v skupine liečenej s IMBRUVICA + skupina R oproti 25,3 % [95 % IS (15,3; 36,6)] v skupine s placebom + skupina R.

[c] p-hodnota spojená s mierou odpovede bola < 0,0001.

[d] Miera odpovede bola 76 % vs. 41 % u predtým neliečených pacientov a 76 % vs. 22 % u predtým liečených pacientov v skupine s IMBRUVICA + skupina R vs. placebo + skupina R.

[e] Definovaná ako zvýšenie o ≥ 2 g/dl oproti východiskovej hodnote bez ohľadu na východiskovú hodnotu, alebo zvýšenie na > 11 g/dl pri zlepšení o ≥ 0,5 g/dl, ak východisková hodnota bola ≤ 11 g/dl.

Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka PFS (populácia ITT) v štúdii PCYC-1127-CA (Záverečná analýza)



V štúdii PCYC-1127-CA bola samostatná skupina 31 pacientov liečených monoterapiou s predtým liečenou WM, u ktorých zlyhala predchádzajúca terapia obsahujúca rituximab a ktorí dostali IMBRUVICA v monoterapii. Medián veku bol 67 rokov (rozpätie: 47 až 90 rokov). Osemdesiatjeden percent pacientov malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1 a 19 % malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 2. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 4 (rozpätie: 1 až 7 terapií). Pri celkovom sledovaní 61 mesiacov bola miera odpovede pozorovaná v štúdii PCYC-1127-CA v skupine s monoterapiou na základe IRC hodnotenia 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Medián trvania odpovede bol 33 mesiacov (rozpätie 2,4 až 60,2+ mesiaca). Celková miera odpovede pozorovaná v skupine s monoterapiou bola na základe IRC hodnotenia 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Medián trvania celkovej odpovede bol 39 mesiacov (rozpätie 2,07 až 60,2+ mesiaca).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetika IMBRUVICA u pediatrických a mladých dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym dospelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom sa hodnotili v dvojdielnej multicentrickej otvorenej štúdii fázy 3 (LYM3003) s IMBRUVICA v kombinácii buď s režimom rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid a dexametazón (RICE), alebo

s režimom rituximab, vinkristín, ifosfamid, karboplatina, idarubicín a dexametazón (RVICI) ako základná liečba.

V 1. časti štúdie (21 pacientov vo veku 3 až 17 rokov) sa hodnotila dávka, ktorá sa mala použiť v 2. časti (51 pacientov vo veku 3 až 19 rokov) (pozri časť 5.2).

V 2. časti boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1, aby dostávali buď IMBRUVICA v dávke 440 mg/m^2 denne (pacienti vo veku menej ako 12 rokov), alebo 329 mg/m^2 (pacienti vo veku 12 rokov a viac) so základnou liečbou, alebo samotnú základnú liečbu až do ukončenia 3 cyklov liečby, transplantácie, progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárny cieľový ukazovateľ superiority v prežívaní bez príhody (EFS) nebol splnený, čo naznačuje, že pridanie ibrutinibu ku kombinácii RICE alebo RVICI nemá žiadny ďalší prínos (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Ibrutinib sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s mediánom T_{max} 1 až 2 hodiny. Absolútna biodostupnosť nalačno (n = 8) bola 2,9 % (90 % IS = 2,1 – 3,9) a bola dvojnásobná, keď sa liek skombinoval s jedlom. Farmakokinetika ibrutinibu sa u pacientov s rôznymi B-bunkovými malignitami významne nelíši. Expozícia ibrutinimu sa zvyšuje s dávkami až do výšky 840 mg. AUC v rovnovážnom stave pozorovaná u pacientov pri dávke 560 mg predstavuje 953 ± 705 ng.h/ml (priemer ± štandardná odchýlka). Podanie ibrutinibu nalačno viedlo k približne 60 % expozícii ($AUC_{posledný}$) v porovnaní so stavom 30 minút pred, 30 minút po (v sýtom stave) alebo 2 hodiny po raňajkách s vysokým obsahom tukov.

Ibrutinib má rozpustnosť závislú od pH, s nižšou rozpustnosťou pri vyššom pH. U zdravých jedincov, ktorým bola podaná jednorazová dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užití omeprazolu 40 mg jedenkrát denne počas 5 dní, v porovnaní so samotným ibrutinibom, priemerné geometrické pomery (90 % IS) boli 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) a 38 % (26-53 %) pre AUC_{0-24}, $AUC_{posledný}$ a C_{max}, v tomto poradí.

Distribúcia
Reverzibilná väzba ibrutinibu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola 97,3 % bez závislosti na dávke v rozpätí 50 až 1000 ng/ml. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave ($V_{d,ss}$/F) bol približne 10 000 l.

Biotransformácia
Ibrutinib je metabolizovaný primárne prostredníctvom CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibičnou aktivitou voči BTK približne 15-krát nižšou ako je aktivita ibrutinibu. Zapojenie CYP2D6 do metabolizmu ibrutinibu sa zdá byť minimálne.

U pacientov s rôznymi genotypmi CYP2D6 preto nie sú potrebné žiadne bezpečnostné opatrenia.

Eliminácia
Zdanlivý klírens (CL/F) je približne 1 000 l/h. Polčas ibrutinibu je 4 až 13 hodín.
Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného [^{14}C]-ibrutinibu zdravým osobám sa približne 90 % izotopom značenej látky vylúčilo do 168 hodín, pričom väčšina (80 %) sa vylúčila stolicou a < 10 % močom. Nezmenený ibrutinib tvoril približne 1 % rádioaktívne značeného vylúčeného produktu v stolici a nebol prítomný v moči.

Osobitné skupiny pacientov
Starší ľudia
Populačná farmakokinetika naznačila, že vek nemá významný vplyv na klírens ibrutinibu z obehu.

Pediatrická populácia
Farmakokinetické údaje ukazujú, že expozícia ibrutinibu u detí s relabujúcim alebo refraktérnym zrelým B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom vo veku 12 rokov a starších, ktoré dostávali

dennú dávku 329 mg/m^2 a u detí vo veku 3 rokov až menej ako 12 rokov, ktoré dostávali dennú dávku 440 mg/m^2, boli vo všeobecnosti v rozsahu expozícií pozorovaných u dospelých pacientov, ktorým bola podávaná denná dávka 560 mg.
Pohlavie
Údaje o populačnej farmakokientike naznačili, že pohlavie nemá významný vplyv na klírens ibrutinibu z obehu.

Rasa
K dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie potenciálneho vplyvu rasy na farmakokinetiku ibrutinibu.

Telesná hmotnosť
Údaje o populačnej farmakokinetike naznačili, že telesná hmotnosť (rozpätie: 41-146 kg; priemerná hodnota [SD]: 83 [19 kg]) mala zanedbateľný vplyv na klírens ibrutinibu.

Porucha funkcie obličiek
Ibrutinib má minimálny renálny klírens; vylučovanie metabolitov močom predstavuje < 10 % dávky. Doteraz sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie u osôb s poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie sú žiadne údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov na dialýze (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Ibrutinib je metabolizovaný v pečeni. Bola vykonaná klinická štúdia u neonkologických pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorým bola podaná jednorazová 140 mg dávka lieku nalačno. Vplyv poruchy funkcie pečene sa u jednotlivých osôb značne líšil, ale v priemere bolo pozorované 2,7-; 8,2- a 9,8- násobné zvýšenie expozície ibrutinibu ($AUC_{posledný}$) u osôb s ľahkou (n = 6, Childova-Pughova trieda A), stredne ťažkou (n = 10, Childova-Pughova trieda B) resp. ťažkou (n = 8, Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene. Voľná frakcia ibrutinibu sa tiež zvyšovala spolu so stupňom poruchy a dosiahla hodnotu 3,0 % u osôb s ľahkou, 3,8 % u osôb so stredne ťažkou a 4,8 % u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene, v porovnaní s 3,3 % v plazme zodpovedajúcich zdravých kontrol v rámci tejto štúdie. Príslušné zvýšenie expozície neviazanému ibrutinibu ($AUC_{neviazaný,\ posledný}$) sa odhaduje na 4,1-; 9,8- a 13-násobok u osôb s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Súčasné užívanie s transportnými substrátmi/inhibítormi
In vitro štúdie preukázali, že ibrutinib nie je substrátom P-gp, ani iných významných transportérov, s výnimkou OCT2. Dihydrodiolový metabolit a iné metabolity sú substrátmi P-gp. Ibrutinib je *in vitro* inhibítorom P-gp a BCRP (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 13-týždňov trvajúcich štúdiách s potkanmi a psami boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky. Zistilo sa, že ibrutinib vyvoláva gastrointestinálne účinky (mäkká stolica/diarea a/alebo zápal) a lymfoidnú depléciu u potkanov a psov s najvyššou dávkou bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. No Observed Adverse Effect Level) 30 mg/kg/deň u oboch zvieracích druhov. Na základe priemernej expozície (AUC) pri klinickej dávke 560 mg/deň boli pomery AUC 2,6 a 21 pri podaní dávky NOAEL samcom a samiciam potkanov a 0,4 a 1,8 pri podaní dávky NOAEL samcom a samiciam psov, v tomto poradí. Najnižšia hladina koncentrácie, pri ktorej bol pozorovaný účinok (LOEL, z angl. Lowest Oberved Effect Level) (60 mg/kg/deň) u psov predstavovala 3,6-násobok (samce) a 2,3-násobok (samice) klinickej dávky. U potkanov bola stredne ťažká atrofia acinárnej bunky pankreasu (považovaná za nežiaducu) pozorovaná pri dávkach ≥ 100 mg/kg u samcov (v rozmedzí 2,6-násobku AUC expozície) a nebola pozorovaná u samíc pri dávkach až do 300 mg/kg/deň (v rozmedzí 21,3-násobku AUC expozície). Mierne zmenšená trabekulárna a kompaktná kosť sa pozorovala u samíc potkanov, ktorým sa podávalo ≥ 100 mg/kg/deň (v rozmedzí 20,3-násobku AUC expozície). Všetky gastrointestinálne, lymfatické a kostné nálezy sa zlepšili po 6 až 13-týždňovom období rekonvalescencie. Nálezy na pankrease sa čiastočne zlepšili po porovnateľnom období rekonvalescencie.

Štúdie juvenilnej toxicity sa neuskutočnili.

Karcinogenita/genotoxicita
V 6 mesačnej štúdii u transgenickej myši (Tg.rasH2) ibrutinib nebol karcinogénny pri perorálnych dávkach do 2 000 mg/kg/deň s expozíciou v rozpätí približne od 23-násobku (samci) do 37-násobku (samice) ľudského AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne. Ibrutinib nemal genotoxické vlastnosti, keď sa skúšal na baktériách, bunkách cicavcov alebo na myšiach.

Reprodukčná toxicita
U brezivých potkanov ibrutinib v dávke 80 mg/kg/deň súvisel so zvýšením postimplantačných strát a zvýšením viscerálnych (srdce a hlavné cievy) malformácií a so zmenami skeletu s hranicou expozície zodpovedajúcou 14-násobku AUC zistenej u pacientov s dennou dávkou 560 mg. Pri dávke ≥ 40 mg/kg/deň ibrutinib súvisel so znížením fetálnej hmotnosti (pomer AUC ≥ 5,6 v porovnaní s dennou dávkou 560 mg u pacientov). NOAEL pre plod bola teda 10 mg/kg/deň (približne 1,3-násobok AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne) (pozri časť 4.6).

U gravidných králikov sa ibrutinib v dávke 15 mg/kg/deň alebo vyššej spájal s malformáciami skeletu (fúzia sternebra) a ibrutinib v dávke 45 mg/kg/deň sa spájal so zvýšenou post-implantačnou stratou. Ibrutinib spôsobil malformácie u králikov pri dávke 15 mg/kg/deň (približne 2,0-násobok expozície (AUC) u pacientov s MCL, ktorí dostali 560 mg ibrutinibu denne a 2,8-násobok expozície u pacientov s CLL alebo WM, ktorí dostali ibrutinib v dávke 420 mg denne). NOAEL pre plod bola teda 5 mg/kg/deň (približne 0,7-násobok AUC ibrutinibu v dávke 560 mg denne) (pozri časť 4.6).

Fertilita
U samcov a samíc potkanov sa pri maximálnych skúšaných dávkach až do 100 mg/kg/deň (HED 16 mg/kg/deň) nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu ani na reprodukčné schopnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
koloidný oxid kremičitý bezvodý
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
povidón
laurylsíran sodný (E487)

Filmový obal
IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety a IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
makrogol
polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
makrogol
polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
makrogol
polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dva polyvinylchloridové (PVC) laminované s polychlorotrifluoroetylénom (PCTFE)/hliníkové blistre, každý so 7 filmom obalenými tabletami v jednom kartónovom puzdre. Každá škatuľa obsahuje (28 filmom obalených tabliet) 2 puzdrá.

Dva polyvinylchloridové (PVC) laminované s polychlorotrifluoroetylénom (PCTFE)/hliníkové blistre, každý s 5 filmom obalenými tabletami v jednom kartónovom puzdre. Každá škatuľa obsahuje (30 filmom obalených tabliet) 3 puzdrá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

<u>IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety</u>
EU/1/14/945/007 – 28 tabliet (2 puzdrá po 14)
EU/1/14/945/008 – 30 tabliet (3 puzdrá po 10)

<u>IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety</u>
EU/1/14/945/009 – 28 tabliet (2 puzdrá po 14)
EU/1/14/945/010 – 30 tabliet (3 puzdrá po 10)

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
EU/1/14/945/011 – 28 tabliet (2 puzdrá po 14)
EU/1/14/945/005 – 30 tabliet (3 puzdrá po 10)

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
EU/1/14/945/012 – 28 tabliet (2 puzdrá po 14)
EU/1/14/945/006 – 30 tabliet (3 puzdrá po 10)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. októbra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

IMBRUVICA tvrdé kapsuly
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

IMBRUVICA filmom obalené tablety
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA 140 MG KAPSULA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg tvrdé kapsuly
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 140 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/945/001 (90 tvrdých kapsúl)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FĽAŠI 140 MG KAPSULA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg kapsuly
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna kapsula obsahuje 140 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 kapsúl
120 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/945/001 (90 tvrdých kapsúl)
EU/1/14/945/002 (120 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 140 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 140 MG TABLETA (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Perorálne použitie

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/945/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 140 MG TABLETA (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Keď užijete tabletu, vyplňte deň v týždni alebo dátum na príslušnom mieste.

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 140 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 140 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 140 mg tablety
ibrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 280 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 280 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 280 MG TABLETA (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Perorálne použitie

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 280 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 280 MG TABLETA (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Keď užijete tabletu, vyplňte deň v týždni alebo dátum na príslušnom mieste.

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 280 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 280 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 280 mg tablety
ibrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 420 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 420 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 420 MG TABLETA (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Perorálne použitie

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 420 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 420 MG TABLETA (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Keď užijete tabletu, vyplňte deň v týždni alebo dátum na príslušnom mieste.

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 420 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 420 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 420 mg tablety
ibrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 560 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 560 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 560 MG TABLETA (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Perorálne použitie

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 560 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO 560 MG TABLETA (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

Keď užijete tabletu, vyplňte deň v týždni alebo dátum na príslušnom mieste.

Otvorte balenie. Pretlačte tabletu z druhej strany.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/945/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

imbruvica 560 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 560 MG TABLETA

1. NÁZOV LIEKU

IMBRUVICA 560 mg tablety
ibrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMBRUVICA 140 mg tvrdé kapsuly
ibrutinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete
1. Čo je IMBRUVICA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IMBRUVICA
3. Ako užívať IMBRUVICA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMBRUVICA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMBRUVICA a na čo sa používa

Čo je IMBRUVICA
IMBRUVICA je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo ibrutinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy.

Na čo sa IMBRUVICA používa
Používa sa pri liečbe nasledujúcich druhov rakoviny krvi u dospelých:
- Lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma), druh rakoviny postihujúcej lymfatické uzliny, keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu.
- Chronická lymfocytová leukémia (CLL, z angl. chronic lymphocytic leukaemia), druh rakoviny postihujúcej biele krvinky nazývané lymfocyty a zároveň aj lymfatické uzliny. IMBRUVICA sa používa u pacientov, ktorí neboli doposiaľ liečení na CLL, alebo keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu.
- Waldenströmova makroglobulinémia (WM), druh rakoviny postihujúcej biele krvinky nazývané lymfocyty. Používa sa u pacientov, ktorí neboli doposiaľ liečení na WM, alebo keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu alebo u pacientov, pre ktorých nie je chemoterapia podávaná spolu s protilátkou vhodnou liečbou.

Ako IMBRUVICA účinkuje
Pri MCL, CLL a WM IMBRUVICA účinkuje blokovaním Brutonovej tyrozín kinázy, proteínu v tele, ktorý pomáha týmto rakovinovým bunkám rásť a prežívať. Blokovaním tohto proteínu IMBRUVICA pomáha zničiť a znížiť počet rakovinových buniek. Spomaľuje tiež zhoršovanie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IMBRUVICA

Neužívajte IMBRUVICA
- ak ste alergický na ibrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate rastlinný liek nazývaný ľubovník bodkovaný, ktorý sa používa pri depresii.

Ak si tým nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete tento liek.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať IMBRUVICA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás vyskytli nezvyčajné modriny alebo krvácanie, alebo ak užívate akékoľvek lieky alebo doplnky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť **„Iné lieky a IMBRUVICA“**)
- ak máte alebo ste v minulosti mali nepravidelný rytmus srdca alebo závažné srdcové zlyhanie, alebo ak pociťujete niečo z nasledujúceho: dýchavičnosť, slabosť, závrat, ľahké točenie hlavy, mdloby alebo skoro mdloby, bolesť na hrudi alebo opuch nôh
- ak máte problémy s pečeňou, vrátane toho, či ste niekedy mali alebo teraz máte infekciu hepatitídy B (infekcia pečene)
- ak máte vysoký krvný tlak
- ak ste prednedávnom podstúpili operáciu, najmä ak táto mohla ovplyvniť vstrebávanie jedla alebo liekov v žalúdku alebo v črevách
- ak je u vás plánovaná operácia – váš lekár vás môže požiadať, aby ste na krátky čas prerušili užívanie IMBRUVICA (3 až 7 dní) pred a po vašej operácii
- ak máte problémy s obličkami.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek alebo počas užívania tohto lieku (pozri časť „**Možné vedľajšie účinky**“).

Keď užívate IMBRUVICA, povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak u vás spozorujete vy alebo niekto iný: stratu pamäte, problémy s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku – môžu sa vyskytnúť z dôvodu veľmi zriedkavej ale závažnej infekcie mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).

Ak vy alebo niekto iný u vás spozoruje náhlu necitlivosť alebo slabosť v končatinách (najmä na jednej strane tela), náhlu zmätenosť, problémy s rečou alebo s pochopením reči, stratu videnia, problémy s chôdzou, stratu rovnováhy alebo nedostatočnú koordináciu, náhlu závažnú bolesť hlavy bez známej príčiny, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môžu to byť prejavy a príznaky mŕtvice.

Ak sa u vás po skončení užívania IMBRUVICA objaví bolesť v ľavej hornej časti brucha, pod ľavým rebrovým oblúkom alebo v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky roztrhnutia sleziny), okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

<u>Účinky na srdce</u>
Liečba s IMBRUVICA môže mať vplyv na srdce, obzvlášť v prípade, ak ste v minulosti mali ochorenia srdca, ako sú problémy so srdcovým rytmom, srdcové zlyhanie, vysoký krvný tlak, ak máte diabetes alebo máte pokročilý vek. Tieto účinky môžu byť závažné a môžu spôsobiť smrť, niekedy vrátane náhlej smrti. Srdcová funkcia vám bude kontrolovaná pred a počas liečby s IMBRUVICA. Ak počas liečby s IMBRUVICA budete mať pocit dýchavičnosti, budete mať ťažkosti s dýchaním, keď ležíte, opuch chodidiel, členkov alebo nôh a slabosť/únavu, okamžite to povedzte svojmu lekárovi - môžu to byť prejavy srdcového zlyhania.

Počas liečby s IMBRUVICA sa u vás môžu vyskytnúť vírusové, bakteriálne alebo hubové infekcie. Obráťte sa na svojho lekára, ak máte horúčku, zimnicu, pociťujete slabosť, zmätenosť, máte bolesti tela, príznaky prechladnutia alebo chrípky, pociťujete únavu alebo dýchavičnosť, máte zožltnutú kožu alebo oči (žltačku). Môžu to byť prejavy infekcie.

<u>Hemofagocytárna lymfohistiocytóza</u>
Zriedkavo boli hlásené prípady nadmernej aktivácie bielych krviniek v súvislosti so zápalom (hemofagocytárna lymfohistiocytóza), ktorá môže byť smrteľná, ak nie je včas diagnostikovaná a liečená. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, ako je horúčka, opuchnuté žľazy, podliatiny alebo vyrážky, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Testy a lekárske vyšetrenia pred a počas liečby
Syndróm nádorového rozpadu: Môžu sa vyskytnúť nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi zapríčinené rýchlym rozpadom rakovinových buniek počas liečby rakoviny a niekedy aj bez liečby. To môže viesť k zmenám funkcie obličiek, k neobvyklému pulzu alebo záchvatom. Váš lekár alebo ďalší poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám môže urobiť krvné testy na kontrolu syndrómu nádorového rozpadu.

Lymfocytóza: V prvých týždňoch liečby môžu laboratórne testy zaznamenať zvýšenie množstva bielych krviniek (nazývané „lymfocyty“) vo vašej krvi. Je to očakávaný stav, ktorý môže trvať niekoľko mesiacov. Nemusí to nevyhnutne znamenať, že sa rakovina krvi zhoršuje. Váš lekár bude kontrolovať váš krvný obraz pred alebo počas liečby a vo výnimočných prípadoch vám podá iný liek. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, čo znamenajú vaše výsledky testov.

Prípady spojené s pečeňou: Váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval, či vaša pečeň pracuje správne, alebo či nemáte infekciu pečene, známu ako vírusová hepatitída alebo či opäť nedošlo k aktivácii hepatitídy B, čo môže byť smrteľné.

Deti a dospievajúci
IMBRUVICA sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a IMBRUVICA
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To obsahuje aj lieky získané bez predpisu, rastlinné prípravky a doplnky stravy. Je to preto, lebo IMBRUVICA môže ovplyvniť spôsob, ako niektoré iné lieky účinkujú. Rovnako niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje IMBRUVICA.

IMBRUVICA môže zvýšiť riziko krvácania. To znamená, že máte povedať svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania. Tieto zahŕňajú:
- kyselinu acetylsalicylovú a nesteroidné protizápalové látky (NSAID) ako ibuprofén alebo naproxén
- lieky na riedenie krvi ako warfarín, heparín alebo iné lieky na krvné zrazeniny
- doplnky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania ako rybí olej, vitamín E alebo ľanové semeno.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete IMBRUVICA.

Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov – Účinok lieku IMBRUVICA alebo iných liekov môže byť ovplyvnený, ak užívate IMBRUVICA spolu s niektorým z nasledujúcich liekov:
- lieky nazývané antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín, erytromycín alebo rifampicín
- lieky proti plesňovým infekciám – posakonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol alebo vorikonazol
- lieky na infekciu HIV – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sachinavir, amprenavir, atazanavir alebo fosamprenavir
- lieky na prevenciu nevoľnosti a vracania v súvislosti s chemoterapiou - aprepitant
- lieky na depresiu - nefazodón
- lieky nazývané inhibítory kináz na liečbu iných druhov nádorov – krizotinib alebo imatinib
- lieky nazývané blokátory kalciového kanála na vysoký krvný tlak alebo bolesť na hrudi – diltiazem alebo verapamil
- lieky nazývané statíny na liečbu vysokého cholesterolu - rosuvastatín
- lieky na srdce/antiarytmiká – amiodarón alebo dronedarón
- lieky na prevenciu záchvatov alebo na liečbu epilepsie, alebo lieky na liečbu bolestivého stavu tváre nazývaného neuralgia trojklanného nervu – karbamazepín alebo fenytoín.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete IMBRUVICA.

Ak užívate digoxín, liek používaný pri problémoch so srdcom, alebo metotrexát, liek používaný na liečbu iných druhov rakoviny a na zníženie činnosti imunitného systému (napr. pri liečbe reumatoidnej artritídy alebo psoriázy), má sa užiť najmenej 6 hodín pred užitím alebo po užití IMBRUVICA.

IMBRUVICA a jedlo
Neužívajte IMBRUVICA s grapefruitom alebo s plodmi pomarančovníka horkého (horké pomaranče) – čo znamená nejedzte toto ovocie, nepite džús ani neužívajte doplnky stravy, ktoré ho môžu obsahovať. Je to z toho dôvodu, že môžu zvýšiť množstvo IMBRUVICA vo vašej krvi.

Tehotenstvo a dojčenie
Nesmiete otehotnieť, kým užívate tento liek. IMBRUVICA sa nemá užívať počas tehotenstva.
K dispozícii nie sú žiadne informácie o bezpečnosti IMBRUVICA u tehotných žien.

Ženy v plodnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby a po dobu troch mesiacov po užití IMBRUVICA, aby zabránili otehotneniu, kým sa liečia s IMBRUVICA.

- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak otehotniete.
- Nedojčite, kým užívate tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Po užití IMBRUVICA sa môžete cítiť unavený alebo mať závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať prístroje a stroje.

IMBRUVICA obsahuje sodík
IMBRUVICA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať IMBRUVICA

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)
Odporúčaná dávka IMBRUVICA je štyri kapsuly (560 mg) jedenkrát denne.

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)/Waldenströmova makroglobulinémia (WM)
Odporúčaná dávka IMBRUVICA je tri kapsuly (420 mg) jedenkrát denne.

Váš lekár môže vašu dávku upraviť.

Užívanie tohto lieku
- Užite kapsuly perorálne (cez ústa) a zapite ich pohárom vody.
- Užite kapsuly každý deň v približne rovnakom čase.
- Kapsuly prehltnite celé. Neotvárajte ich, nelámte ani nežujte.

Ak užijete viac IMBRUVICA, ako máte
Ak užijete viac IMBRUVICA, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte rovno do nemocnice. Kapsuly a tento leták si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť IMBRUVICA
- Ak vynecháte dávku, môžete ju užiť čím skôr v ten istý deň a na nasledujúci deň sa vrátite k normálnemu dávkovaciemu režimu.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, kedy máte užiť ďalšiu dávku.

Ak prestanete užívať IMBRUVICA
Neprestávajte užívať tento liek, kým vám lekár nepovie.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri tomto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

Ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať IMBRUVICA a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:
svrbivá hrboľatá vyrážka, problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla – môžete mať alergickú reakciu na tento liek.

Ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- horúčka, triaška, bolesť tela, pocit únavy, nádcha alebo príznaky chrípky, dýchavičnosť – môžu to byť známky infekcie (vírusová, bakteriálna alebo plesňová). Tieto môžu zahŕňať infekcie nosa, nosových dutín alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest) alebo pľúc, alebo kože
- tvorba modrín alebo zvýšený sklon k tvorbe modrín
- afty
- pocit závratu
- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie
- poruchy trávenia
- hnačka, váš lekár vám môže podať náhradu tekutín alebo soli alebo iný liek
- vyrážka na koži
- bolesť rúk alebo nôh
- bolesť chrbta alebo kĺbov
- svalové kŕče, bolesť alebo záchvaty
- nízky počet buniek, ktoré sa podieľajú na tvorbe krvnej zrazeniny (krvné doštičky), veľmi nízky počet bielych krviniek – preukázaný v krvných testoch
- zvýšenie počtu alebo podielu bielych krviniek preukázané v krvných testoch
- opuch rúk, členkov alebo nôh
- vysoký krvný tlak
- zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- závažné infekcie postihujúce celé telo (sepsa)
- infekcie močových ciest
- krvácanie z nosa, malé červené alebo purpurové škvrny spôsobené krvácaním pod kožou
- krv v žalúdku, črevách, stolici alebo v moči, silnejšie menštruačné krvácanie alebo krvácanie zo zranenia, ktoré nemôžete zastaviť
- srdcové zlyhanie
- vynechanie činnosti srdca, slabý alebo nerovnomerný pulz, závrat, dýchavičnosť, bolesť na hrudníku (príznaky problémov srdcového rytmu)

- nízky počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia)
- nemelanómová rakovina kože, najčastejšie rakovina dlaždicových buniek kože a rakovina bazálnych buniek kože
- rozmazané videnie
- sčervenanie kože
- zápal pľúc, ktorý môže viesť k trvalému poškodeniu
- vysoká hladina „kyseliny močovej“ v krvi (preukázaná v krvných testoch), čo môže spôsobiť dnu
- lámanie nechtov
- náhle poškodenie obličiek
- slabosť, znížená citlivosť, brnenie alebo bolesť v rukách alebo nohách, alebo iných častiach tela (periférna neuropatia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- zlyhanie pečene vrátane prípadov so smrteľným následkom
- závažné plesňové infekcie
- zmätenosť, bolesť hlavy so zle zrozumiteľnou rečou alebo pocit na odpadnutie – môžu to byť prejavy závažného vnútorného krvácania do mozgu
- môžu sa vyskytnúť nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi zapríčinené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas onkologickej liečby a niekedy aj bez liečby (syndróm nádorového rozpadu)
- alergická reakcia, niekedy závažná, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, svrbivú vyrážku (žihľavku)
- zápal podkožného tukového tkaniva
- dočasný stav zníženej funkcie mozgu alebo nervov spôsobený poruchou prietoku krvi, mŕtvica
- krvácanie do oka (v niektorých prípadoch spojené so stratou videnia)
- zastavenie srdca (srdce prestane biť)
- neprirodzene rýchly tlkot srdca
- bolestivé kožné vredy (pyoderma gangrenosum) alebo červené, vyvýšené bolestivé škvrny na koži, horúčka a zvýšenie počtu bielych krviniek (môžu to byť prejavy akútnej febrilnej neutrofilnej dermatózy alebo Sweetovho syndrómu)
- malý, červený výrastok na koži, ktorý môže ľahko krvácať (pyogénny granulóm).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)
- závažné zvýšenie počtu bielych krviniek, ktoré môže spôsobiť zhlukovanie buniek
- závažná vyrážka s pľuzgiermi a odlupovaním kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMBRUVICA

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a nálepke na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMBRUVICA obsahuje

- Liečivo je ibrutinib. Jedna tvrdá kapsula obsahuje 140 mg ibrutinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - obsah kapsuly: sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza a laurylsíran sodný (E487)
  - obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171)
  - atrament: šelak, čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol (E1520).

Ako vyzerá IMBRUVICA a obsah balenia

IMBRUVICA sú biele, nepriehľadné, tvrdé kapsuly označené „ibr 140 mg“ čiernym atramentom na jednej strane.
Kapsuly sa dodávajú v plastovej fľaši s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu. Jedna fľaša obsahuje buď 90 alebo 120 kapsúl. Jedno balenie obsahuje jednu fľašu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Písomná informácia pre používateľa

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
ibrutinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete
1. Čo je IMBRUVICA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IMBRUVICA
3. Ako užívať IMBRUVICA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMBRUVICA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMBRUVICA a na čo sa používa

Čo je IMBRUVICA
IMBRUVICA je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo ibrutinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy.

Na čo sa IMBRUVICA používa
Používa sa pri liečbe nasledujúcich druhov rakoviny krvi u dospelých:
- Lymfóm z plášťových buniek (MCL, z angl. mantle cell lymphoma), druh rakoviny postihujúcej lymfatické uzliny, keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu.
- Chronická lymfocytová leukémia (CLL, z angl. chronic lymphocytic leukaemia), druh rakoviny postihujúcej biele krvinky nazývané lymfocyty a zároveň aj lymfatické uzliny. IMBRUVICA sa používa u pacientov, ktorí neboli doposiaľ liečení na CLL, alebo keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu.
- Waldenströmova makroglobulinémia (WM), druh rakoviny postihujúcej biele krvinky nazývané lymfocyty. Používa sa u pacientov, ktorí neboli doposiaľ liečení na WM, alebo keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na liečbu alebo u pacientov, pre ktorých nie je chemoterapia podávaná spolu s protilátkou vhodnou liečbou.

Ako IMBRUVICA účinkuje
Pri MCL, CLL a WM IMBRUVICA účinkuje blokovaním Brutonovej tyrozín kinázy, proteínu v tele, ktorý pomáha týmto rakovinovým bunkám rásť a prežívať. Blokovaním tohto proteínu IMBRUVICA pomáha zničiť a znížiť počet rakovinových buniek. Spomaľuje tiež zhoršovanie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IMBRUVICA

Neužívajte IMBRUVICA
- ak ste alergický na ibrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak užívate rastlinný liek nazývaný ľubovník bodkovaný, ktorý sa používa pri depresii.

Ak si tým nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať IMBRUVICA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás vyskytli nezvyčajné modriny alebo krvácanie, alebo ak užívate akékoľvek lieky alebo doplnky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť **„Iné lieky a IMBRUVICA“**)
- ak máte alebo ste v minulosti mali nepravidelný rytmus srdca alebo závažné srdcové zlyhanie, alebo ak pociťujete niečo z nasledujúceho: dýchavičnosť, slabosť, závrat, ľahké točenie hlavy, mdloby alebo skoro mdloby, bolesť na hrudi alebo opuch nôh
- ak máte problémy s pečeňou, vrátane toho, či ste niekedy mali alebo teraz máte infekciu hepatitídy B (infekcia pečene)
- ak máte vysoký krvný tlak
- ak ste prednedávnom podstúpili operáciu, najmä ak táto mohla ovplyvniť vstrebávanie jedla alebo liekov v žalúdku alebo v črevách
- ak je u vás plánovaná operácia – váš lekár vás môže požiadať, aby ste na krátky čas prerušili užívanie IMBRUVICA (3 až 7 dní) pred a po vašej operácii
- ak máte problémy s obličkami.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek alebo počas užívania tohto lieku (pozri časť „**Možné vedľajšie účinky**“).

Keď užívate IMBRUVICA, povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak u vás spozorujete vy alebo niekto iný: stratu pamäte, problémy s myslením, ťažkosti s chôdzou alebo stratu zraku – môžu sa vyskytnúť z dôvodu veľmi zriedkavej ale závažnej infekcie mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).

Ak vy alebo niekto iný u vás spozoruje náhlu necitlivosť alebo slabosť v končatinách (najmä na jednej strane tela), náhlu zmätenosť, problémy s rečou alebo s pochopením reči, stratu videnia, problémy s chôdzou, stratu rovnováhy alebo nedostatočnú koordináciu, náhlu závažnú bolesť hlavy bez známej príčiny, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môžu to byť prejavy a príznaky mŕtvice.

Ak sa u vás po skončení užívania IMBRUVICA objaví bolesť v ľavej hornej časti brucha, pod ľavým rebrovým oblúkom alebo v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky roztrhnutia sleziny), okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

<u>Účinky na srdce</u>

Liečba s IMBRUVICA môže mať vplyv na srdce, obzvlášť v prípade, ak ste v minulosti mali ochorenia srdca, ako sú problémy so srdcovým rytmom, srdcové zlyhanie, vysoký krvný tlak, ak máte diabetes alebo máte pokročilý vek. Tieto účinky môžu byť závažné a môžu spôsobiť smrť, niekedy vrátane náhlej smrti. Srdcová funkcia vám bude kontrolovaná pred a počas liečby s IMBRUVICA. Ak počas liečby s IMBRUVICA budete mať pocit dýchavičnosti, budete mať ťažkosti s dýchaním, keď ležíte, opuch chodidiel, členkov alebo nôh a slabosť/únavu, okamžite to povedzte svojmu lekárovi - môžu to byť prejavy srdcového zlyhania.

Počas liečby s IMBRUVICA sa u vás môžu vyskytnúť vírusové, bakteriálne alebo hubové infekcie. Obráťte sa na svojho lekára, ak máte horúčku, zimnicu, pociťujete slabosť, zmätenosť, máte bolesti tela, príznaky prechladnutia alebo chrípky, pociťujete únavu alebo dýchavičnosť, máte zožltnutú kožu alebo oči (žltačku). Môžu to byť prejavy infekcie.

<u>Hemofagocytárna lymfohistiocytóza</u>

Zriedkavo boli hlásené prípady nadmernej aktivácie bielych krviniek v súvislosti so zápalom (hemofagocytárna lymfohistiocytóza), ktorá môže byť smrteľná, ak nie je včas diagnostikovaná a

liečená. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, ako je horúčka, opuchnuté žľazy, podliatiny alebo vyrážky, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Testy a lekárske vyšetrenia pred a počas liečby
Syndróm nádorového rozpadu: Môžu sa vyskytnúť nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi zapríčinené rýchlym rozpadom rakovinových buniek počas liečby rakoviny a niekedy aj bez liečby. To môže viesť k zmenám funkcie obličiek, k neobvyklému pulzu alebo záchvatom. Váš lekár alebo ďalší poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám môže urobiť krvné testy na kontrolu syndrómu nádorového rozpadu.

Lymfocytóza: V prvých týždňoch liečby môžu laboratórne testy zaznamenať zvýšenie množstva bielych krviniek (nazývané „lymfocyty“) vo vašej krvi. Je to očakávaný stav, ktorý môže trvať niekoľko mesiacov. Nemusí to nevyhnutne znamenať, že sa rakovina krvi zhoršuje. Váš lekár bude kontrolovať váš krvný obraz pred alebo počas liečby a vo výnimočných prípadoch vám podá iný liek. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, čo znamenajú vaše výsledky testov.

Prípady spojené s pečeňou: Váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval, či vaša pečeň pracuje správne, alebo či nemáte infekciu pečene, známu ako vírusová hepatitída alebo či opäť nedošlo k aktivácii hepatitídy B, čo môže byť smrteľné.

Deti a dospievajúci
IMBRUVICA sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a IMBRUVICA
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To obsahuje aj lieky získané bez predpisu, rastlinné prípravky a doplnky stravy. Je to preto, lebo IMBRUVICA môže ovplyvniť spôsob, ako niektoré iné lieky účinkujú. Rovnako niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje IMBRUVICA.

IMBRUVICA môže zvýšiť riziko krvácania. To znamená, že máte povedať svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, ktoré zvyšujú riziko krvácania. Tieto zahŕňajú:
- kyselinu acetylsalicylovú a nesteroidné protizápalové látky (NSAID) ako ibuprofén alebo naproxén
- lieky na riedenie krvi ako warfarín, heparín alebo iné lieky na krvné zrazeniny
- doplnky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania ako rybí olej, vitamín E alebo ľanové semeno.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete IMBRUVICA.

Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov – Účinok lieku IMBRUVICA alebo iných liekov môže byť ovplyvnený, ak užívate IMBRUVICA spolu s niektorým z nasledujúcich liekov:
- lieky nazývané antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín, erytromycín alebo rifampicín
- lieky proti plesňovým infekciám – posakonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol alebo vorikonazol
- lieky na infekciu HIV – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sachinavir, amprenavir, atazanavir alebo fosamprenavir
- lieky na prevenciu nevoľnosti a vracania v súvislosti s chemoterapiou - aprepitant
- lieky na depresiu - nefazodón
- lieky nazývané inhibítory kináz na liečbu iných druhov nádorov – krizotinib alebo imatinib
- lieky nazývané blokátory kalciového kanála na vysoký krvný tlak alebo bolesť na hrudi – diltiazem alebo verapamil
- lieky nazývané statíny na liečbu vysokého cholesterolu - rosuvastatín
- lieky na srdce/antiarytmiká – amiodarón alebo dronedarón

- lieky na prevenciu záchvatov alebo na liečbu epilepsie, alebo lieky na liečbu bolestivého stavu tváre nazývaného neuralgia trojklanného nervu – karbamazepín alebo fenytoín.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete IMBRUVICA.

Ak užívate digoxín, liek používaný pri problémoch so srdcom, alebo metotrexát, liek používaný na liečbu iných druhov rakoviny a na zníženie činnosti imunitného systému (napr. pri liečbe reumatoidnej artritídy alebo psoriázy), má sa užiť najmenej 6 hodín pred užitím alebo po užití IMBRUVICA.

IMBRUVICA a jedlo
Neužívajte IMBRUVICA s grapefruitom alebo s plodmi pomarančovníka horkého (horké pomaranče) – čo znamená nejedzte toto ovocie, nepite džús ani neužívajte doplnky stravy, ktoré ho môžu obsahovať. Je to z toho dôvodu, že môžu zvýšiť množstvo IMBRUVICA vo vašej krvi.

Tehotenstvo a dojčenie
Nesmiete otehotnieť, kým užívate tento liek. IMBRUVICA sa nemá užívať počas tehotenstva.
K dispozícii nie sú žiadne informácie o bezpečnosti IMBRUVICA u tehotných žien.

Ženy v plodnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby a po dobu troch mesiacov po užití IMBRUVICA, aby zabránili otehotneniu, kým sa liečia s IMBRUVICA.

- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak otehotniete.
- Nedojčite, kým užívate tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Po užití IMBRUVICA sa môžete cítiť unavený alebo mať závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať prístroje a stroje.

IMBRUVICA obsahuje laktózu
IMBRUVICA obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára pred začatím užívania tohto lieku.

IMBRUVICA obsahuje sodík
IMBRUVICA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať IMBRUVICA

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)
Odporúčaná dávka IMBRUVICA je 560 mg jedenkrát denne.

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)/Waldenströmova makroglobulinémia (WM)
Odporúčaná dávka IMBRUVICA je 420 mg jedenkrát denne.

Váš lekár môže vašu dávku upraviť.

Užívanie tohto lieku
- Užite tablety perorálne (cez ústa) a zapite ich pohárom vody.
- Užite tablety každý deň v približne rovnakom čase.
- Tablety prehltnite celé. Nelámte ich ani nežujte.

Ak užijete viac IMBRUVICA, ako máte
Ak užijete viac IMBRUVICA, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte rovno do nemocnice. Tablety a tento leták si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť IMBRUVICA
- Ak vynecháte dávku, môžete ju užiť čím skôr v ten istý deň a na nasledujúci deň sa vrátite k normálnemu dávkovaciemu režimu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, kedy máte užiť ďalšiu dávku.

Ak prestanete užívať IMBRUVICA
Neprestávajte užívať tento liek, kým vám lekár nepovie.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri tomto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

Ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať IMBRUVICA a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:
svrbivá hrboľatá vyrážka, problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla – môžete mať alergickú reakciu na tento liek.

Ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- horúčka, triaška, bolesť tela, pocit únavy, nádcha alebo príznaky chrípky, dýchavičnosť – môžu to byť známky infekcie (vírusová, bakteriálna alebo plesňová). Tieto môžu zahŕňať infekcie nosa, nosových dutín alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest) alebo pľúc, alebo kože
- tvorba modrín alebo zvýšený sklon k tvorbe modrín
- afty
- pocit závratu
- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie
- poruchy trávenia
- hnačka, váš lekár vám môže podať náhradu tekutín alebo soli alebo iný liek
- vyrážka na koži
- bolesť rúk alebo nôh
- bolesť chrbta alebo kĺbov
- svalové kŕče, bolesť alebo záchvaty
- nízky počet buniek, ktoré sa podieľajú na tvorbe krvnej zrazeniny (krvné doštičky), veľmi nízky počet bielych krviniek – preukázaný v krvných testoch
- zvýšenie počtu alebo podielu bielych krviniek preukázané v krvných testoch
- opuch rúk, členkov alebo nôh
- vysoký krvný tlak
- zvýšená hladina „kreatinínu“ v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- závažné infekcie postihujúce celé telo (sepsa)
- infekcie močových ciest

- krvácanie z nosa, malé červené alebo purpurové škvrny spôsobené krvácaním pod kožou
- krv v žalúdku, črevách, stolici alebo v moči, silnejšie menštruačné krvácanie alebo krvácanie zo zranenia, ktoré nemôžete zastaviť
- srdcové zlyhanie
- vynechanie činnosti srdca, slabý alebo nerovnomerný pulz, závrat, dýchavičnosť, bolesť na hrudníku (príznaky problémov srdcového rytmu)
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia)
- nemelanómová rakovina kože, najčastejšie rakovina dlaždicových buniek kože a rakovina bazálnych buniek kože
- rozmazané videnie
- sčervenanie kože
- zápal pľúc, ktorý môže viesť k trvalému poškodeniu
- vysoká hladina „kyseliny močovej" v krvi (preukázaná v krvných testoch), čo môže spôsobiť dnu
- lámanie nechtov
- náhle poškodenie obličiek
- slabosť, znížená citlivosť, brnenie alebo bolesť v rukách alebo nohách, alebo iných častiach tela (periférna neuropatia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- zlyhanie pečene vrátane prípadov so smrteľným následkom
- závažné plesňové infekcie
- zmätenosť, bolesť hlavy so zle zrozumiteľnou rečou alebo pocit na odpadnutie – môžu to byť prejavy závažného vnútorného krvácania do mozgu
- môžu sa vyskytnúť nezvyčajné hladiny chemických látok v krvi zapríčinené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas onkologickej liečby a niekedy aj bez liečby (syndróm nádorového rozpadu)
- alergická reakcia, niekedy závažná, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, svrbivú vyrážku (žihľavku)
- zápal podkožného tukového tkaniva
- dočasný stav zníženej funkcie mozgu alebo nervov spôsobený poruchou prietoku krvi, mŕtvica
- krvácanie do oka (v niektorých prípadoch spojené so stratou videnia)
- zastavenie srdca (srdce prestane biť)
- neprirodzene rýchly tlkot srdca
- bolestivé kožné vredy (pyoderma gangrenosum) alebo červené, vyvýšené bolestivé škvrny na koži, horúčka a zvýšenie počtu bielych krviniek (môžu to byť prejavy akútnej febrilnej neutrofilnej dermatózy alebo Sweetovho syndrómu)
- malý, červený výrastok na koži, ktorý môže ľahko krvácať (pyogénny granulóm).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)
- závažné zvýšenie počtu bielych krviniek, ktoré môže spôsobiť zhlukovanie buniek
- závažná vyrážka s pľuzgiermi a odlupovaním kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMBRUVICA

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMBRUVICA obsahuje

- Liečivo je ibrutinib.
  - IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety: Jedna tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.
  - IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety: Jedna tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.
  - IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety: Jedna tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.
  - IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety: Jedna tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: koloidný oxid kremičitý bezvodý, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy (pozri 2. časť **„IMBRUVICA obsahuje laktózu“**), stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, povidón, laurylsíran sodný (E487).
  - Filmový obal tablety: polyvinylalkohol, makrogol, mastenec, oxid titaničitý (E171); IMBRUVICA 140 mg a IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú čierny oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172);
    IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú čierny oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172);
    IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá IMBRUVICA a obsah balenia

IMBRUVICA 140 mg filmom obalené tablety
Žltozelené až zelené okrúhle (9 mm) tablety, označené „ibr“ na jednej strane a „140“ na druhej strane. Každá škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

IMBRUVICA 280 mg filmom obalené tablety
Purpurovočervené podlhovasté tablety (15 mm dlhé a 7 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „280“ na druhej strane. Každá škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

IMBRUVICA 420 mg filmom obalené tablety
Žltozelené až zelené podlhovasté tablety (17,5 mm dlhé a 7,4 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „420“ na druhej strane. Každá škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

IMBRUVICA 560 mg filmom obalené tablety
Žlté až oranžové podlhovasté tablety (19 mm dlhé a 8,1 mm široké), označené „ibr“ na jednej strane a „560“ na druhej strane. Každá škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgicko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.