

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IMBRUVICA 140 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 140 mg ibrutiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Bela neprosojna 22 mm dolga trda kapsula s črno oznako "ibr 140 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IMBRUVICA je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizolonom (IMBRUVICA + R-CHOP) izmenično z R-DHAP (ali R-DHAox) brez zdravila IMBRUVICA, ki mu sledi monoterapija z zdravilom IMBRUVICA, indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki bi bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation) (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma plaščnih celic ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni.

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z rituksimabom, obinutuzumabom ali venetoklaksom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja.

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenstromovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo. Zdravilo IMBRUVICA je v kombinaciji z rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z WM.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil.

Odmerjanje

MCL

Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL je 560 mg ibrutiniba (štiri kapsule) enkrat na dan (glejte Preglednico 1).

Preglednica 1: Režim odmerjanja zdravila IMBRUVICA pri predhodno nezdravljenem MCL

Zdravljenje	zaporedna št. kroga	Zdravljenje	Zdravilo IMBRUVICA
1. del*	1, 3, 5	zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z R-CHOP [§]	na 1. – 19. dan
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	brez zdravila IMBRUVICA
2. del [±]		zdravilo IMBRUVICA	vsak dan 24 mesecev

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

* 6 krogov; vsak krog traja 21 dni

[§] Za celotne informacije o odmerjanju drugih zdravil glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za posamezno zdravilo.

[#] Zamenljivo z R-DHAox (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin)[§]

[±] Z zdravljenjem je treba začeti po okrevanju oziroma izboljšanju števila celic v periferni krvi. Shemi je mogoče dodati rituksimab v skladu z nacionalnimi smernicami zdravljenja.

Zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo MCL ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni

Priporočeni odmerek za zdravljenje predhodno zdravljenega MCL je 560 mg ibrutiniba (štiri kapsule) enkrat na dan kot samostojno zdravilo. Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA kot samostojnim zdravilom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravilo.

KLL in WM

Priporočeni odmerek za zdravljenje KLL in WM, samostojno ali v kombinaciji, je 420 mg (tri kapsule) enkrat na dan (za podrobne informacije o odmerjanju v kombinaciji glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA kot samostojnim zdravilom ali v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravilo. V kombinaciji z venetoklaksom je za zdravljenje KLL treba zdravilo IMBRUVICA v prvih 3 krogih (1 krog je 28 dni) odmerjati samostojno, nato pa 12 krogov odmerjati zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom. Za celotne informacije o odmerjanju venetoklaksa glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za venetoklaks.

Pri odmerjanju zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti zdravilo IMBRUVICA pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar ju je treba vzeti na isti dan.

Prilagajanje odmerkov

Pri sočasni uporabi zmernih in močnih zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost ibrutinibu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je treba odmerek ibrutiniba zmanjšati na 280 mg na dan (dve kapsuli).

Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 je treba odmerek ibrutiniba zmanjšati na 140 mg na dan (ena kapsula) ali zdravljenje prekiniti za največ 7 dni.

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA je treba prekiniti pri pojavu srčnega popuščanja stopnje 2, srčnih aritmij stopnje 3, nehematološke toksičnosti stopnje 3 ali več ali pri poslabšanju že prej prisotnih znakov hematološke toksičnosti na stopnjo 3 ali več, pri nevtropeniji stopnje 3 s pridružno okužbo ali povišano telesno temperaturo ali pri znakih hematološke toksičnosti stopnje 4. Ko se

simptomi toksičnega delovanja zmanjšajo na stopnjo 1 ali povsem izzvenijo (ko bolnik okreva), nadaljujte zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA v priporočenem odmerku v skladu s spodnjima preglednicama.

Priporočene prilagoditve odmerjanja pri dogodkih, ki niso povezani s srcem, so opisane spodaj:

Dogodki[†]	Pojav toksičnega delovanja	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri MCL	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri KLL/WM
nehematološke toksičnosti stopnje 3 ali 4	prvič*	ponovna uvedba s 560 mg na dan	ponovna uvedba s 420 mg na dan
nevtropenija stopnje 3 ali 4 s pridružno okužbo ali povišano telesno temperaturo	drugič	ponovna uvedba s 420 mg na dan	ponovna uvedba z 280 mg na dan
	tretjič	ponovna uvedba z 280 mg na dan	ponovna uvedba s 140 mg na dan
hematološke toksičnosti stopnje 4	četrtrič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA

[†] Ocena stopnje temelji na podlagi meril Nacionalnega inštituta za rakava obolenja -skupnih kriterijev za terminologijo neželenih učinkov (NCI-CTCAE) ali meril Mednarodne delavnice za kronično limfocitno levkemijo (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia - IWCLL) za hematološko toksičnost pri KLL/SLL.

* Ko nadaljujete z zdravljenjem, zdravilo ponovno uvedite z enakim ali manjšim odmerkom glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem. Če se toksičnost ponovi, zmanjšajte dnevni odmerek za 140 mg.

Priporočene prilagoditve odmerjanja pri dogodkih srčnega popuščanja ali srčnih aritmij so opisane spodaj:

Dogodki	Pojav toksičnega delovanja	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri MCL	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri KLL/WM
srčno popuščanje stopnje 2	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan	ponovna uvedba z 280 mg na dan
	drugič	ponovna uvedba z 280 mg na dan	ponovna uvedba s 140 mg na dan
	tretjič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	
srčne aritmije stopnje 3	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan [†]	ponovna uvedba z 280 mg na dan [†]
	drugič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	
srčno popuščanje stopnje 3 ali 4 srčne aritmije stopnje 4	prvič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	

[†] Pred nadaljevanjem zdravljenja ocenite razmerje med koristjo in tveganjem.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnik naj ne jemlje dodatnih kapsul, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) posebno prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali posebnih študij, so pa bolnike z blago oziroma zmerno okvaro ledvic zdravili v okviru kliničnih študij zdravila IMBRUVICA. Pri bolnikih z blago oziroma zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina več kot 30 ml/min) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo in periodično spremljati serumske koncentracije kreatinina. Zdravilo IMBRUVICA se sme dati bolnikom s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) samo v primeru, da koristi presegajo tveganja, bolnike pa je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnega delovanja. O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni podatkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ibrutinib se presnavlja v jetrih. Podatki iz študij uporabe zdravila pri bolnikih z okvaro jeter kažejo povečano izpostavljenost ibrutinibu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughu) je priporočeni odmerek 280 mg (dve kapsuli) na dan. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu) je priporočeni odmerek 140 mg (ena kapsula) na dan. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnega delovanja zdravila IMBRUVICA in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerjanja. Uporaba zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) ni priporočljiva.

Huda bolezen srca

Bolniki s hudimi kardiovaskularnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila IMBRUVICA.

Pediatrična populacija

Zdravilo IMBRUVICA ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, ker učinkovitost ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki za bolnike z ne-Hodgkinovim limfomom zrelih celic B so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo IMBRUVICA je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Kapsul se ne sme odpirati, drobiti ali žvečiti. Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati s sokom grenivke ali seviljskih pomaranč (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA, je uporaba pripravkov rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dogodki v povezavi s krvavitvami

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o krvavitvah s trombocitopenijo ali brez nje. To vključuje manjše hemoragične dogodke, kot so podplutbe, krvavitev iz nosu in petehije, ter večje krvavitve (nekateri so bile smrtne), vključno z gastrointestinalno in intrakranialno krvavitvijo ter hematurijo.

Varfarina in drugih antagonistov vitamina K se ne sme jemati sočasno z zdravilom IMBRUVICA.

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA z antikoagulantmi ali z zdravili, ki zavirajo delovanje trombocitov (protitrombocitna zdravila) poveča tveganje za večjo krvavitev. Večje tveganje za večjo krvavitev so opazili pri antikoagulantih kot pri protitrombocitnih zdravilih. Pri sočasni uporabi zdravila IMBRUVICA z antikoagulantmi ali protitrombocitnimi zdravili je treba pretehtati tveganja in koristi teh zdravljenj. Spremljati je treba znake in simptome krvavitve.

Izogibati se je treba tudi prehranskim dodatkom, kot so pripravki ribjega olja ali vitamina E.

Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni pred kirurškim posegom in po njem, pri čemer je dolžina tega obdobja odvisna od vrste kirurškega posega in tveganja za krvavitve.

Mehanizem dogodkov v povezavi s krvavitvami, ni popolnoma jasn. Bolnikov s prirojeno hemoragično diatezo niso preučevali.

Levkostaza

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o primerih levkostaze. Veliko število cirkulirajočih limfocitov ($> 400\,000/\text{mikroliter}$) lahko pomeni povečano tveganje. V takem primeru je treba razmisliti o začasni prekinitvi jemanja zdravila IMBRUVICA. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi uvesti podpirne ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo.

Ruptura vranice

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA so poročali o primerih rupture vranice. Pri prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba skrbno spremljati stanje bolezni in velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom ali ultrazvokom). Bolnike, pri katerih se pojavijo bolečine v zgornjem levem delu trebuha ali na vrhu rame, je treba pregledati in razmisliti o diagnozi rupture vranice.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so opazili okužbe (vključno s sepsa, nevtropenično sepsa in bakterijskimi, virusnimi ali glivičnimi okužbami). V nekaj primerih teh okužb je bila potrebna hospitalizacija, nekateri pa so se končali s smrtjo. Večina bolnikov z okužbami, ki so privedle do smrti, je imela tudi nevtropenijo. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, nevtropenije in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno antimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe razmislite o standardnih ukrepih za njihovo preprečevanje.

Po uporabi ibrutiniba so poročali o primerih invazivnih glivičnih okužb, vključno s primeri aspergiloze, kriptokokoze in okužbe s *Pneumocystis jiroveci*. Poročani primeri invazivnih glivičnih okužb so bili povezani z smrtnim izidom okužbe.

Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML), vključno s smrtnimi primeri. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali s poslabšanjem obstoječih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov. Če obstaja sum za PML, je treba opraviti diagnostične preiskave in zdravljenje prekiniti dokler PML ni izključena. V primeru dvoma je treba bolnika napotiti k nevrologu in razmisliti o nadaljnjih ustreznih diagnostičnih metodah za ugotavljanje PML, vključno s slikanjem z magnetno resonanco (MRI), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Jetrni dogodki

Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA so se pojavili primeri hepatotoksičnosti, reaktivacije virusa hepatitisa B in primeri hepatitisa E, ki so lahko kronične narave. Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA se je pojavila odpoved jeter, vključno s smrtnimi izidi. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba preveriti delovanje jeter in prisotnost virusa hepatitisa. Med zdravljenjem je pri bolnikih treba redno spremljati spremembe parametrov delovanja jeter. Kot je klinično indicirano, je treba virusno obremenitev in serološko testiranje na okužbo z virusom hepatitisa opraviti v skladu z lokalnimi zdravstvenimi smernicami. Pri bolnikih z diagnozo jetrnih dogodkov razmislite o posvetu s strokovnjakom za obolenja jeter.

Citopenije

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o z zdravljenjem povzročenih citopenijah (nevtropeniji, trombocitopeniji ali anemiji) stopnje 3 ali 4. Celotno krvno sliko je treba določati enkrat mesečno.

Intersticijska bolezen pljuč (ILD-Interstitial Lung Disease)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA so poročali o primerih ILD. Bolnike spremljajte glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA in upoštevati smernice za prilagoditev odmerjanja.

Srčne aritmije in srčno popuščanje

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, je prišlo do smrti zaradi aritmije in do resnih srčnih aritmij ter srčnega popuščanja. Pri ostarelih bolnikih z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali s sočasnimi boleznimi srca obstaja povečano tveganje za dogodke, ki vključujejo nenadne srčne dogodke s smrtnim izidom. Poročali so o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega popuščanja, zlasti pri bolnikih z akutnimi okužbami ali dejavniki tveganja za bolezni srca, kar vključuje hipertenzijo in sladkorno bolezen, ter pri bolnikih z aritmijo v anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba opraviti ustrezno klinično oceno anamneze srčnih bolezni in oceniti delovanje srca. Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov kliničnega slabšanja srčne funkcije ter bolnike ustrezno zdraviti. Pri bolnikih pri katerih so kardiovaskularni pomisleki je potrebno razmisliti o nadaljnjih preiskavah (npr. EKG, ultrazvočna preiskava srca) kot je indicirano.

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja za srčne dogodke je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA začasno prekiniti. Pred ponovno uvedbo zdravljenja je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem.

Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antikoagulantmi, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA, je potrebno temeljito oceniti tveganje za trombembolične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmisliti o zdravljenju z antikoagulantmi, ki pa mora biti skrbno nadzorovano.

Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja. V nekaterih od teh primerov je srčno popuščanje izzvenelo oziroma se je izboljšalo po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka zdravila IMBRUVICA.

Cerebrovaskularni insulti

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, so poročali o primerih cerebrovaskularnega insulta, prehodnega ishemičnega napada in ishemične možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez njiju. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA do pojava ishemičnih žilnih bolezni osrednjega živčevja večinoma minilo nekaj mesecev (več kot 1 mesec v 78 % in več kot 6 mesecev v 44 % primerov), kar poudarja potrebo po rednem spremljanju bolnikov (glejte poglavje 4.4, Srčne aritmije in Hipertenzija, ter poglavje 4.8).

Sindrom razpada tumorja

Pri zdravljenju z zdravilom IMBRUVICA so poročali o sindromu razpada tumorja (TLS – tumour lysis syndrome). Tveganje za pojav sindroma razpada tumorja je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Nemelanomski rak kože

V združenih primerjalnih randomiziranih študijah faze 3 so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA o nemelanomskih kožnih rakih poročali pogosteje kot pri bolnikih, ki so se zdravili s primerjanimi zdravili. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava nemelanomskega kožnega raka.

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, se je pojavljala hipertenzija (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki prejemajo zdravilo IMBRUVICA, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, so poročali o primerih hemofagocitne limfohistiocitoze (vključno s smrtnimi primeri). Hemofagocitna limfohistiocitoza je življenjsko nevaren sindrom patološke aktivacije imunskega sistema, za katerega so značilni klinični znaki in simptomi zelo hudega sistemskega vnetja. Za hemofagocitno limfohistiocitozo so značilni zvišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, zvišane koncentracije feritina v serumu in citopenije. Bolnike je treba seznaniti s simptomi hemofagocitne limfohistiocitoze. Bolnike, pri katerih se razvijejo zgodnji znaki patološke aktivacije imunskega sistema, je treba takoj pregledati in pri njih razmisliti o diagnozi hemofagocitne limfohistiocitoze.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi zmernih do močnih zaviralcev CYP3A4 in zdravila IMBRUVICA lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in posledično do večjega tveganja za pojav toksičnosti. Pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 lahko pride do zmanjšane izpostavljenosti zdravilu IMBRUVICA in do tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi zdravila IMBRUVICA z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 izogibati kadar koli je to mogoče. O sočasni uporabi lahko razmislite samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Bolnike, ki morajo jemati zaviralce CYP3A4, je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnega delovanja zdravila IMBRUVICA (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Če je potrebna sočasna uporaba z induktorji CYP3A4, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja zdravila IMBRUVICA uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibrutinib primarno presnavlja encim 3A4 (CYP3A4) citokromoma P450.

Učinkovine, ki lahko zvečajo koncentracijo ibrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA in zdravil, ki močno ali zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati.

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola, zelo močnega zaviralca CYP3A4, pri 18 zdravih teščih osebah je povečala izpostavljenost ibrutinibu ($C_{\max}$ 29-krat in AUC 24-krat). Simulacije v teščem stanju kažejo, da močni zaviralci CYP3A4 klaritromicin lahko 14-krat poveča AUC ibrutiniba. Pri bolnikih z malignimi celicami B, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA s hrano, je sočasno jemanje vorikonazola, močnega zaviralca CYP3A4, povečalo $C_{\max}$ za 6,7-krat in AUC za 5,7-krat. Močnim zaviralcem CYP3A4 (na primer ketokonazolu, indinavirju, nelfinavirju, ritonavirju, sakvinavirju, klaritromicinu, telitromicinu, itraconazolu, nefazodonu, kobicistatu, vorikonazolu in posakonazolu) se je treba izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih zaviralcev CYP3A4, in koristi sočasne uporabe

presejajo tveganja, je treba odmerek zdravila IMBRUVICA med sočasno uporabo zaviralcev zmanjšati na 140 mg (na eno kapsulo) ali pa začasno (za 7 dni ali manj) prekiniti zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmerni zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih z malignomi celic B, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA s hrano, je sočasno jemanje eritromicina, zaviralca CYP3A4, povečalo $C_{\max}$ za 3,4-krat in AUC za 3,0-krat. Če mora bolnik uporabljati katerega od zmernih zaviralcev CYP3A4 (na primer flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amjodaron in dronedaron), je med uporabo zaviralca indicirano odmerek zdravila IMBRUVICA zmanjšati na 280 mg (dve kapsuli). Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Šibki zaviralci CYP3A4

Simulacije v stanju na tešče kažejo, da šibka zaviralca CYP3A4 azitromicin in fluvoksamin lahko povečata AUC ibrutiniba za < 2-krat. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka.

Pri osmih zdravih prostovoljcih je sočasno uživanje soka grenivke, ki vsebuje zaviralce CYP3A4, povečalo izpostavljenost ($C_{\max}$ in AUC) ibrutinibu za približno 4-krat oziroma 2-krat. Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA se je treba izogibati uživanju grenivk in seviljskih pomaranč, ker vsebujejo zmerno zaviralce CYP3A4 (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo ibrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi.

Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, pri 18 zdravih teščajih oseb je zmanjšala izpostavljenost ibrutinibu ($C_{\max}$ za 92% in AUC za 90%). Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A (na primer karbamazepina, rifampicina, fenitoina). Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA je uporaba rastlinskih pripravkov s šentjanževko kontraindicirana, ker se lahko zmanjša učinkovitost zdravila. Razmisliti velja o uporabi drugih učinkovin, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravilo IMBRUVICA se sočasno lahko uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti.

Topnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. Pri zdravih teščajih oseb, ki so prejele enkratni 560 mg odmerek ibrutiniba po jemanju 40 mg omeprazola enkrat na dan, 5 dni (glejte poglavje 5.2), so opazili nižjo vrednost $C_{\max}$. Ni dokazov, da bila nižja vrednost $C_{\max}$ klinično pomembna in v ključnih kliničnih študijah so zdravila, ki zvišajo pH želodca (npr. zaviralci protonске črpalke) uporabljali brez omejitev.

Zdravila, pri katerih ibrutinib lahko vpliva na plazemsko koncentracijo

In vitro ibrutinib zavira P-glikoprotein in protein pri odpornosti za raka dojke (BCRP-breast cancer resistance protein). Kliničnih podatkov o tem medsebojnem delovanju ni, zato ni mogoče izključiti možnosti, da bi ibrutinib pri terapevtskih odmerkih zaviral P-glikoprotein in BCRP v črevesju. Da bi zmanjšali možnost medsebojnega delovanja v prebavilih, je treba substrate P-glikoproteina ali BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno, kot sta digoksin ali metotreksat, jemati najmanj 6 ur pred odmerjanjem zdravila IMBRUVICA oziroma najmanj 6 ur po njem. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP, kot je rosuvastatin.

V študijah pri bolnikih s KLL so pri uporabi ibrutiniba (420 mg) v kombinaciji z venetoklaksom (400 mg) izmerili večjo izpostavljenost (približno 1,8-krat večjo na osnovi AUC) venetoklaksu v primerjavi s podatki za monoterapijo z venetoklaksom.

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignomi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, 2 tedensko zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko oralnih kontraceptivov (etiniletradiol in levonorgestrel), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Glede na ugotovitve pri živalih bi zdravilo IMBRUVICA pri uporabi med nosečnostjo lahko imelo škodljiv učinek na plod. Ženske morajo v času jemanja zdravila IMBRUVICA in še 3 mesece po zaključku zdravljenja paziti, da ne zanosijo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Zdravilo IMBRUVICA ne smete uporabljati pri nosečnicah. Podatkov o uporabi zdravila IMBRUVICA pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se ibrutinib ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Tveganja za dojene otroke ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih ali samicah, ki so prejemale odmerke do največ 100 mg/kg/dan (odmerek, ekvivalenten odmerku 16 mg/kg/dan pri ljudeh) (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IMBRUVICA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki so bili diareja, nevtropenija, mišičnoskeletna bolečina, krvavitve (podplutbe), izpuščaj, navzea, trombocitopenija, artralgijska in okužba zgornjih dihal. Najpogostejši ($\geq 5\%$) neželeni učinki stopnje 3/4 so bili nevtropenija, limfocitoza, trombocitopenija, hipertenzija in pljučnica.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom zaradi malignomov celic B, in neželeni učinki, poročani po začetku trženja zdravila, so navedeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Povzetek za bolnike z malignomom celic B

Podatki o varnosti zdravila temeljijo na združenih podatkih 1981 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom IMBRUVICA v štirih kliničnih študijah faze 2, osmih randomiziranih študijah faze 3 in podatkih po začetku trženja zdravila. Podatki iz študije TRIANGLE niso vključeni v navedene združene podatke in so predstavljeni ločeno v Preglednici 3. V kliničnih študijah so bolniki z MCL prejeli 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan, bolniki s KLL ali WM pa 420 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan. Vsi bolniki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo IMBRUVICA, dokler so ga dobro prenašali ali do napredovanja bolezni, razen v študijah z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom, v katerih je bilo trajanje zdravljenja vnaprej določeno (študiji CLL3011 in PCYC-1142-CA). Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA v združeni bazi podatkov je bilo 14,7 meseca. Mediano trajanje zdravljenja pri KLL/SLL je bilo 14,7 meseca (do največ 52 mesecev); pri MCL je bilo 11,7 meseca (do največ 28 mesecev); pri WM je bilo 21,6 meseca (do največ 37 mesecev).

Preglednica 2: Neželeni učinki poročani v kliničnih študijah ali med spremljanjem v obdobju trženja pri bolnikih z malignomi celic B[†]

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje (%)	Stopnje ≥ 3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	pljučnica ^{*, #}	12	7
		okužba zgornjih dihal	21	1
		okužba kože [*]	15	2
	pogosti	sepsa ^{*, #}	3	3
		okužba sečil	9	1
		sinusitis [*]	9	1
	občasni	kriptokokna okužba [*]	< 1	0
		pnevmocistična okužba ^{*, #}	< 1	< 1
		okužba z aspergilusom [*]	< 1	< 1
		reaktivacija hepatitisa B ^{@, #}	< 1	< 1
Benigne in maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	nemelanomski kožni raki [*]	5	1
		bazalnocelični karcinom	3	< 1
		skvamozni karcinom	1	< 1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija [*]	39	31
		trombocitopenija [*]	29	8
		limfocitoza [*]	15	11
	pogosti	febrilna nevtropenija	4	4
		limfocitoza	4	4
Bolezni imunskega sistema	redki	sindrom levkostaze	< 1	< 1
Bolezni imunskega sistema	pogosti	intersticijska bolezen pljuč ^{*, #}	2	< 1
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperurikemija	9	1
	občasni	sindrom razpada tumorja	1	1
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost	12	< 1
		glavobol	19	1
	pogosti	periferna nevropatija [*]	7	< 1
	občasni	cerebrovaskularni insult [#]	< 1	< 1
		prehodni ishemični napad	< 1	< 1
		ishemična možganska kap [#]	< 1	< 1
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid	6	0
	občasni	krvavitev očesa [‡]	< 1	0
		uveitis [*]	< 1	0
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje ^{*, #}	2	1
		atrijska fibrilacija	8	4
	občasni	ventrikularna tahiaritmija ^{*, #}	1	< 1
		zastoj srca [#]	< 1	< 1
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev ^{*, #}	35	1
		podplutba [*]	27	< 1
		hipertenzija [*]	18	8

	pogosti	krvavitev iz nosu petehije	9 7	< 1 0
	občasni	subduralni hematomi [#]	1	< 1
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja bruhanje stomatitis* navzea obstipacija dispepsija	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	odpoved jeter*, [#]	< 1	< 1
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaji*	34	3
	pogosti	urtikarija eritem lomljenje nohtov	1 3 4	< 1 < 1 0
	občasni	angioedem panikulitis* nevtrofilne dermatoze* piogeni granulom kožni vaskulitis	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom	< 1	< 1
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija mišični krči mišičnoskeletne bolečine*	24 15 36	2 < 1 3
Bolezni sečil	pogosti	akutna poškodba ledvic [#]	< 2	< 1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija periferni edem	19 16	1 1
Preiskave	zelo pogosti	zvišana koncentracija kreatinina v krvi	10	< 1

† pogostnosti so zaokrožene na najbližje celo število

* vključuje več izrazov za ta neželeni učinek

‡ v nekaterih primerih povezano z izgubo vida

vključuje dogodke s smrtnim izidom

@ pri selekciji so uporabili specifičen izraz klasifikacije neželenih učinkov (LLT-Lower level term)

Povzetek za bolnike s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

Varnostni profil zdravila temelji na podatkih 265 bolnikov (iz skupine z zdravilom IMBRUVICA), ki so jih zdravili z zdravilom IMBRUVICA v študiji faze 3 TRIANGLE. Bolniki so prejeli 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan po režimu zdravljenja TRIANGLE (glejte poglavje 5.1).

Mediano trajanje zdravljenja v skupini z zdravilom IMBRUVICA je bilo 28,5 meseca.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA v študiji TRIANGLE[†]

		N=265		
Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje (%)	Stopnje ≥3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	pljučnica* [#]	16	9
		okužba kože*	12	3
	pogosti	okužba zgornjih dihal	6	<1
		sepsa*	2	2
		okužba sečil	6	<1
		sinusitis*	6	1
	občasni	okužbe z aspergilusom*	1	<1
	pogosti	nemelanomski rak kože*	1	<1

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bazalnocelični karcinom	1	<1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija*	69	61
		nevtropenija*	63	60
		febrilna nevtropenija	14	14
	pogosti	levkocitoza	3	1
Bolezni imunskega sistema	pogosti	intersticijska bolezen pljuč*	5	1
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperurikemija	8	3
		sindrom tumorske lize*	3	3
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna nevropatija*	35	3
		glavobol	11	1
	pogosti	omotičnost	6	<1
	občasni	prehodni ishemični napad	1	0
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid	1	0
		krvavitev očesa	<1	0
Srčne bolezni	pogosti	atrijska fibrilacija	10	4
		srčno popuščanje*	2	0
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev*	14	2
		hipertenzija*	14	5
	pogosti	podplutba*	8	1
		krvavitev iz nosu	6	1
		petehije	3	0
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea	32	4
		diareja	28	5
		bruhanje	18	4
		stomatitis*	11	2
		obstipacija	17	<1
	pogosti	dispepsija	8	0
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj*	23	2
	pogosti	eritem	5	0
		lomljenje nohtov	2	0
	občasni	urtikarija	<1	0
		angioedem	1	0
		kožni vaskulitis	<1	0
		panikulitis*	1	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine*	19	2
Bolezni sečil	pogosti	mišični krči	9	1
		artralgija	8	1
Bolezni sečil	zelo pogosti	akutna poškodba ledvic	11	5
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	pireksija	22	2
	pogosti	periferni edem	5	0
Preiskave	zelo pogosti	zvišana koncentracija kreatinina v krvi	16	1

† pogostnosti so zaokrožene na najbližje celo število

* izrazi združeni v skupine

vključuje dogodke s smrtnim izidom

Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov zdravila

Med 1981 bolniki, pri katerih so malignome celic B zdravili z zdravilom IMBRUVICA, jih je 6% prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov (vključno s pljučnico, atrijsko fibrilacijo, nevtropenijo, izpuščajem, trombocitopenijo in krvavitvijo). Zaradi pojava neželenih učinkov so odmere zmanjšali pri približno 8% bolnikov. V študiji faze 3 TRIANGLE, v katero je bilo vključenih 265 bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri 13% bolnikov v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Med temi neželenimi učinki so bili nevtropenija, pljučnica, atrijska fibrilacija, akutna poškodba ledvic, diareja, izpuščaj in intersticijska bolezen pljuč. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zmanjšati odmere, so se pojavili pri približno 12% bolnikov v skupini z zdravilom IMBRUVICA.

Starejši

Med 1981 bolniki, zdravljenimi z zdravilom IMBRUVICA, jih je bilo 50% starih 65 let ali več. Pri starejših bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, sta se pogosteje pojavljali pljučnica stopnje 3 ali več (pri 11% bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 4% bolnikov, starih < 65 let) in trombocitopenija (pri 11% bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 5% bolnikov, starih < 65 let).

Varnost pri dolgotrajni uporabi

Podatke o varnosti pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom IMBRUVICA v obdobju 5 let so analizirali pri 1284 bolnikih (predhodno nezdravljenih za KLL/SLL, $n=162$, bolnikov s ponovitvijo/na zdravljenje neodzivno KLL/SLL $n=646$, bolnikov s ponovitvijo/na zdravljenje neodzivnim MCL $n=370$ in bolnikov z WM $n=106$). Mediano trajanje zdravljenja pri KLL/SLL je bilo 51 mesecev (od 0,2 meseca do 98 mesecev), pri tem je 70% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 52% pa več kot 4 leta. Mediano trajanje zdravljenja pri MCL je bilo 11 mesecev (od 0 do 87 mesecev), pri tem je 31% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 17% pa več kot 4 leta. Mediano trajanje zdravljenja pri WM je bilo 47 mesecev (od 0,3 meseca do 61 mesecev), pri tem je 78% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 46% pa več kot 4 leta. Že znan celokupni varnostni profil pri bolnikih, ki so izpostavljeni zdravilu IMBRUVICA, se ni spremenil z izjemo povečanja prevalece hipertenzije, novih varnostnih pomislekov pa niso ugotovili. Prevalenca hipertenzije stopnje 3 ali več je bila 4% (leto 0-1), 7% (leto 1-2), 9% (leto 2-3), 9% (leto 3-4) in 9% (leto 4-5). Celokupna incidenca v 5-letnem obdobju je bila 11%.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti temelji na podatkih iz študije faze 3 z uporabo zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z osnovnim zdravljenjem bodisi z rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom, etopozidom in deksametazonom (RICE) ali z rituksimabom, vinkristinom, ifosfamidom, karboplatinom, idarubicinom in deksametazonom (RVIC), v primerjavi z uporabo samo osnovnega zdravljenja pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih (starih od 3 do 19 let) s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B (glejte poglavje 5.1). Novih neželenih učinkov v tej študiji niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O učinkih prevelikega odmerjanja zdravila IMBRUVICA je zelo malo podatkov. V študiji faze 1, v kateri so bolniki prejeli do 12,5 mg/kg/dan (1400 mg/dan), niso dosegli največjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo. V drugi študiji se je pri enem zdravem preiskovancu, ki je prejel 1680 mg zdravila, pojavilo reverzibilno zvečanje koncentracij jetrnih encimov 4. stopnje [aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT)]. Za zdravilo IMBRUVICA ni specifičnega antidota. Bolnike, ki zaužijejo večji odmerek od priporočenega, je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EL01.

Mehanizem delovanja

Ibrutinib je majhna molekula z močnim zaviralnim delovanjem na Brutonovo tirozinsko kinazo (BTK). Ibrutinib tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom (Cys-481) na aktivnem mestu BTK, kar povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti tega encima. BTK, ki sodi v družino kinaz Tec, je pomembna signalna molekula za biokemične poti B-celičnega antigeneskega receptorja (BCR) in citokinskih receptorjev. Biokemična pot B-celičnega antigeneskega receptorja je vpletena v patogenezo številnih malignih bolezni celic B, vključno z limfomom plaščnih celic, difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), folikularnim limfomom in kronično limfocitno levkemijo. Signaliziranje preko površinskih receptorjev celic B je ključna naloga Brutonove tirozinske kinaze in povzroča aktivacijo biokemične poti, ki je potrebna za potovanje, kemotakso in adhezijo celic B. Rezultati predkliničnih študij kažejo, da ibrutinib učinkovito zavira proliferacijo malignih celic B in njihovo preživetje *in vivo* ter migracijo celic in adhezijo substratov *in vitro*.

V predkliničnih tumorskih modelih je kombinacija ibrutiniba in venetoklaksa povzročila večji obseg apoptoze in protitumorske aktivnosti kot samostojna uporaba vsake od učinkovin. Zaradi zaviranja Brutonove tirozinske kinaze z ibrutinibom so tumorske celice KLL v večji meri odvisne od proteinov BCL-2, ki uravnavajo procese za preživetje celice, venetoklaks pa zavira proteine BCL-2, kar vodi v apoptozo.

Limfocitoza

Pri približno treh četrtinah bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki so prejeli zdravljenje IMBRUVICA, so po uvedbi zdravljenja opazili reverzibilno povečanje števila limfocitov (in sicer ≥ 50 -odstotno povečanje glede na izhodiščno vrednost in absolutno število limfocitov 5000/mikroliter), kar je bilo pogosto povezano z zmanjšanjem limfadenopatije. Ta učinek so opazili tudi pri približno eni tretjini bolnikov s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko limfoma plaščnih celic, ki so prejeli zdravljenje IMBRUVICA. Tovrstna limfocitoza je farmakodinamični učinek in se je ne sme obravnavati kot napredovanje bolezni, če ni drugih kliničnih znakov. Pri obeh vrstah bolezni se limfocitoza običajno pojavi v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA in praviloma izzveni v mediano 8,0 tedna pri bolnikih z limfomom plaščnih celic in v 14 tednih pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri nekaterih bolnikih so opazili velik porast števila cirkulirajočih limfocitov (na primer na $> 400\,000$ /mikroliter).

Pri bolnikih z WM, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, limfocitoze niso opazili.

Agregacija trombocitov *in vitro*

V *in vitro* študiji je ibrutinib zaviral s kolagenom povzročeno agregacijo trombocitov. Pri sočasni uporabi ibrutiniba z drugimi agonisti agregacije trombocitov ibrutinib ni pomembno zaviral agregacije trombocitov.

Vpliv na QT/QTc interval in elektrofiziologijo srca

Vpliv ibrutiniba na QTc interval so ocenjevali pri 20 zdravih moških in ženskah v randomizirani, dvojno slepi s placebom in učinkovino nadzorovani temeljiti študiji QTc. Ibrutinib ni klinično pomembno podaljšal intervala QTc pri supratrapevtskem odmerku 1.680 mg. Največja zgornja meja dvostranskega 90% intervala zaupanja povprečne razlike med ibrutinibom in placebom, prilagojena izhodiščni vrednosti je bila manj kot 10 ms. V isti študiji so opazili od koncentracije odvisno skrajšanje intervala QTc (-5,3 ms [90% IZ: -9,4; -1,1] pri $C_{\max}$ 719 ng/ml po supratrapevtskem odmerku 1680 mg).

Klinična učinkovitost in varnost

MCL

Kombinirano zdravljenje pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, so ocenjevali v randomizirani,

multicentrični, odprti klinični študiji faze 3 s tremi študijskimi skupinami (TRIANGLE). V študiji TRIANGLE so randomizirali 870 bolnikov v razmerju 1:1:1 na eno od naslednjih kombinacij:

- skupina IMBRUVICA: 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan (na 1. – 19. dan) v kombinaciji z R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato 2 leti 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan;
- skupina IMBRUVICA + ASCT: 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan (na 1. – 19. dan) v kombinaciji z R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato visokoodmerna kemoterapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, nato pa še 2 leti 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan;
- skupina ASCT: R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato visokoodmerna kemoterapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (kontrolna skupina).

Učinkovitost in varnost so izvedli na podatkih 809 bolnikov iz populacije celotnega nabora za analizo (FAS – full analysis set) s 3 parnimi primerjavami 3 študijskih skupin: skupina IMBRUVICA + ASCT v primerjavi s skupino ASCT; skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT in skupina IMBRUVICA + ASCT v primerjavi s skupino IMBRUVICA. Populacija FAS je vključevala bolnike, ki so bodisi izrecno dovolili, da uporabijo njihove podatke v skladu s Splošno uredbo EU o varstvu podatkov, ali pa so pred tem umrli. Prikazani rezultati so samo iz podatkov skupine IMBRUVICA (N=265) in skupine ASCT (N=268).

Indukcijsko zdravljenje je bilo enako v vseh treh študijskih skupinah: R-CHOP (rituksimab 375 mg/m² na dan 0 ali 1. dan, ciklofosfamid 750 mg/m² na 1. dan, doksorubicin 50 mg/m² na 1. dan, vinkristin 1,4 mg/m² do največ 2 mg na 1. dan in prednizon 100 mg na 1. -5. dan) v izmenjavi z R-DHAP (rituksimab 375 mg/m² na dan 0 ali 1. dan, deksametazon 40 mg na 1. -4. dan, Ara-C 2x 2 g/m² vsakih 12 ur na 2. dan, cisplatin 100 mg/m² (ali kot druga možnost oksaliplatin 130 mg/m²) na 1. dan in G-CSF 5 µg/kg od 6. dne do izboljšanja števila belih krvnih celic (WBC)). Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je bilo dovoljeno v vseh študijskih skupinah (59,7% v skupini IMBRUVICA; 62,5% v skupini ASCT) v skladu z nacionalnimi smernicami zdravljenja.

Mediana starost bolnikov je bila 57 let (od 27 do 65 let), 78% jih je bilo moškega spola in 99% je bilo belcev. Osemindeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Ob izhodišču je imelo 86% bolnikov stadij bolezni IV po sistemu Ann Arbor. 57%, 28% oziroma 15% bolnikov je imelo nizko, intermediarno oziroma visoko tveganje glede na MCL mednarodni prognostični indeks (MIPI - MCL International Prognostic Index). 11,6% bolnikov je imelo tumor blastoidne ali pleomorfne histologije. Izražanje P53 so ocenili pri 64,6% bolnikov in pri 14,1% teh bolnikov je bila izraženost P53 >50%. Proliferacijski indeks Ki-67 so ocenili pri 88,3% bolnikov, med njimi je imelo 32,9% proliferacijski indeks >30%.

Tumorski odgovor so ocenjevali po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group) za ne-Hodgkinov limfom (2007). Primarni cilj opazovanja je bil preživetje brez neuspeha (FFS - failure free survival), ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do tistega izmed naslednjih dogodkov, ki se zgodi najprej: stabilna bolezen ob koncu indukcijske kemoimunoterapije, napredovanje bolezni ali smrt iz katerega koli vzroka.

Rezultati učinkovitosti z mediano trajanja spremljanja bolnikov v študiji TRIANGLE 54,9 meseca so prikazani v Preglednici 4, sliki 1 in 2 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji za FFS in OS.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (študija TRIANGLE) (populacija FAS)

Cilj opazovanja	skupina IMBRUVICA N=268	skupina ASCT N=269
<i>Preživetje brez neuspeha[±]</i>		
število dogodkov (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
stabilna bolezen ob koncu indukcije	1 (0,4%)	5 (1,9%)
napredovanje bolezni	49 (18,3%)	60 (22,3%)
smrtni dogodki	11 (4,1%)	22 (8,2%)
mediana (95% IZ), meseci	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT HR (98,33% IZ) (vrednost p)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<i>Celokupno preživetje[§]</i>		
število smrti (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT HR (95% IZ) (vrednost p)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<i>Celokupni delež odgovora (%)[§]</i>	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
<i>Stopnja CR (%)[§]</i>	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

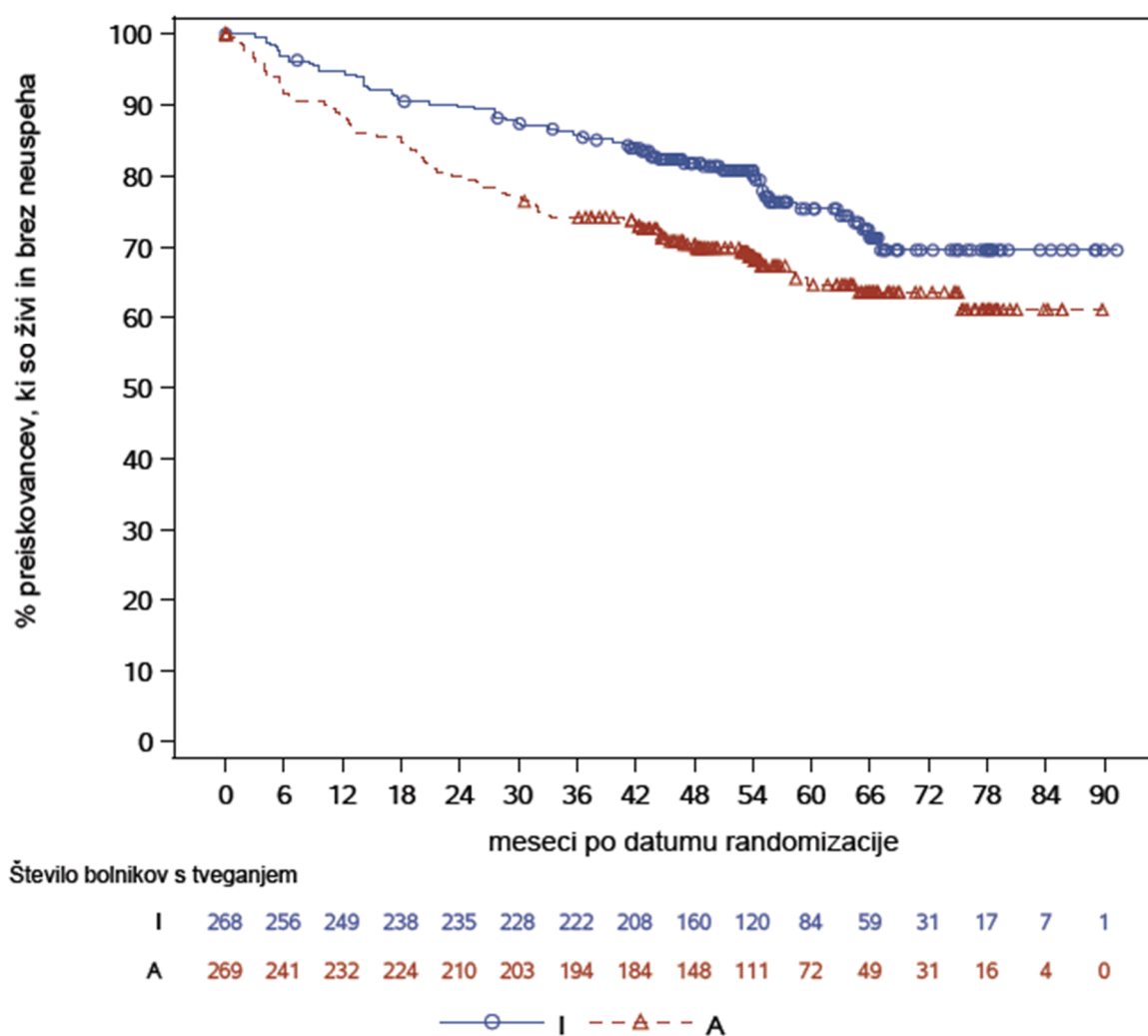
FFS (failure-free survival) = preživetje brez neuspeha; NE (not estimable) = ocena ni mogoča; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti (na osnovi nestratificiranega Coxovega regresijskega modela); RR (relative risk) = relativno tveganje; IZ = interval zaupanja; CR (complete response) = popolni odziv; FAS (final analysis set) = nabor za zaključno analizo

[±] rezultati FFS niso nadzorovani za napako tipa 1, ker so jih pridobili z naknadnimi analizami za namene registracije

* dvostranske vrednosti p na osnovi nestratificiranega testa log-rank; vrednosti p so testirane na stopnjo značilnosti v višini $p < 0,0167$

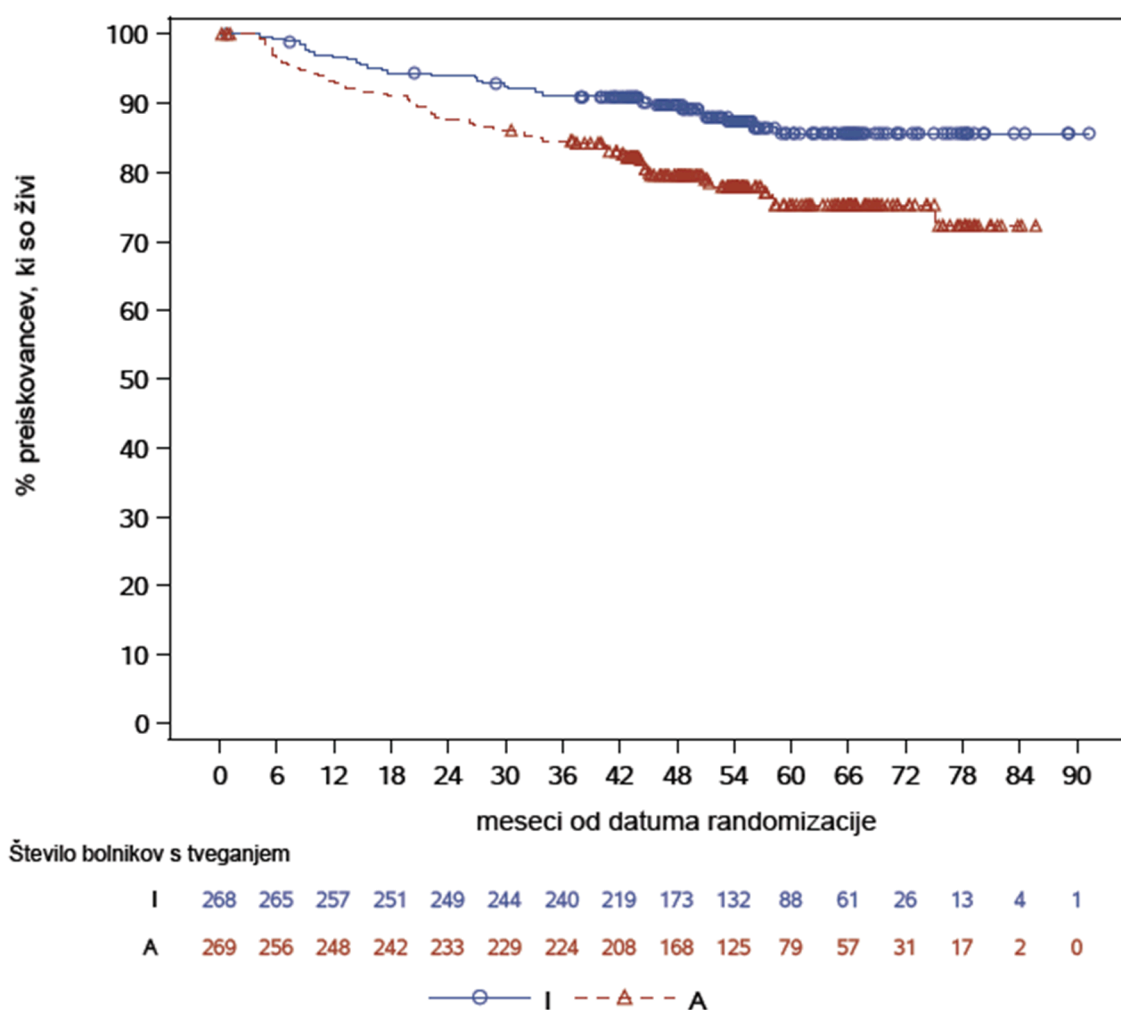
[§] prikazani rezultati so pridobljeni z opisno analizo

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez neuspeha po oceni evropske mreže za MCL (European MCL Network) v študiji TRIANGLE (populacija FAS)*



* I = IMBRUVICA; A = ASCT

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja[§] v študiji TRIANGLE (populacija FAS)*



* I = IMBRUVICA; A = ASCT

[§] prikazani rezultati so pridobljeni z opisno analizo

Bolniki z MCL, ki so prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje

Samostojno zdravilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko MCL so ocenjevali v eni sami odprti multicentrični študiji faze 2 (PCYC-1104-CA), ki je vključevala 111 bolnikov. Njihova mediana starost je bila 68 let (od 40 do 84 let), 77% jih je bilo moškega spola in 92% je bilo belcev. Bolniki z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 3 ali več niso smeli biti vključeni v študijo. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 42 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa 3 (od 1 do 5 terapij), kar vključuje 35% bolnikov s predhodno visokoodmerno kemoterapijo, 43% s predhodno uporabo bortezomiba, 24% s predhodno uporabo lenalidomida in 11% s predhodno avtologno ali alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Ob izhodišču na izbirnem (angl. screening) obisku je imelo 39% bolnikov bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 49% jih je imelo ocenjeno visoko tveganje s poenostavljenim mednarodnim prognostičnim indeksom limfoma plašnih celic (angl. Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) in 72% bolnikov je imelo napredovali stadij bolezni (razširitev bolezni izven bezgavk in/ali zajetost kostnega mozga).

Bolniki so prejeli zdravilo IMBRUVICA peroralno v odmerku 560 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni oziroma do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Tumorski odgovor so ocenjevali po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group) za ne-Hodgkinove limfome. Primarni cilj opazovanja v tej študiji je bil celokupni delež odgovora (ORR - Overall Response Rate) po oceni raziskovalca. Odgovori na zdravilo IMBRUVICA so prikazani v Preglednici 5.

Preglednica 5: ORR in DOR pri bolnikih s ponovitvijo oziroma neodzivno obliko MCL (študija PCYC-1104-CA)

	skupaj N = 111
ORR (%)	67,6
95% IZ (%)	(58,0; 76,1)
popolni odgovor (CR – Complete Response) (%)	20,7
delni odgovor (PR - Partial Response) (%)	46,8
mediana trajanja odgovora (mesece)	17,5 (15,8; ND)
mediana časa do začetnega odgovora, meseci (razpon)	1,9 (1,4-13,7)
mediana časa do popolnega odgovora, meseci (razpon)	5,5 (1,7; 11,5)

IZ = interval zaupanja, CR (complete response) = popolni odgovor, DOR (duration of response) = trajanje odgovora, ND = ni dosežen

Podatke o učinkovitosti je dodatno ocenila neodvisna komisija za pregled podatkov (IRC - Independent Review Committee) in ugotovila, da je ORR znašal 69%, pri čemer je bilo bolnikov s popolnim odgovorom 21%, bolnikov z delnim odgovorom pa 48%. IRC je ugotovila, da je bila mediana trajanja odgovora 19,6 meseca.

Celokupni odgovor na zdravilo IMBRUVICA ni bil odvisen od predhodnega zdravljenja, vključno z uporabo bortezomiba in lenalidomida, oziroma od osnovnega tveganja/prognostičnih dejavnikov, prisotnosti velike tumorske mase ter spola ali starosti bolnika.

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA so dokazali v multicentrični, randomizirani, odprti, klinični študiji faze 3, v katero je bilo vključenih 280 bolnikov z MCL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja (študija MCL3001). Bolnike so randomizirali 1:1 na prejemanje 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan, 21 dni oziroma 175 mg temsirolimusa intravensko na 1., 8. 15. dan v prvem krogu zdravljenja, nato pa 75 mg na 1., 8. 15. dan v vsakem naslednjem 21-dnevem krogu zdravljenja. Zdravljenje v obeh skupinah je potekalo do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Mediana starost bolnikov je bila 68 let (razpon, 34; 88 let), 74% jih je bilo moškega spola in 87% je bilo belcev. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 43 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa 2 (od 1 do 9 terapij), kar vključuje 51% bolnikov s predhodno visokoodmerno kemoterapijo, 18% s predhodno uporabo bortezomiba, 5% s predhodno uporabo lenalidomida in 24% s predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Ob izhodišču na izbirnem (angl. screening) obisku je imelo 53% bolnikov bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 21% jih je imelo ocenjeno visoko tveganje s poenostavljenim mednarodnim prognostičnim indeksom MIPI, pri 60% bolnikov se je bolezen razširila izven bezgavk in 54% bolnikov je zajela kostni mozeg.

Podatke o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS - Progression Free Survival) je ocenjevala IRC po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG) za ne-Hodgkinove limfome (NHL - non-Hodgkin's lymphoma). Rezultati učinkovitosti za študijo MCL3001 so prikazani v Preglednici 6, Slika 3 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo za PFS.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovitvijo oziroma neodzivno obliko MCL (študija MCL3001)

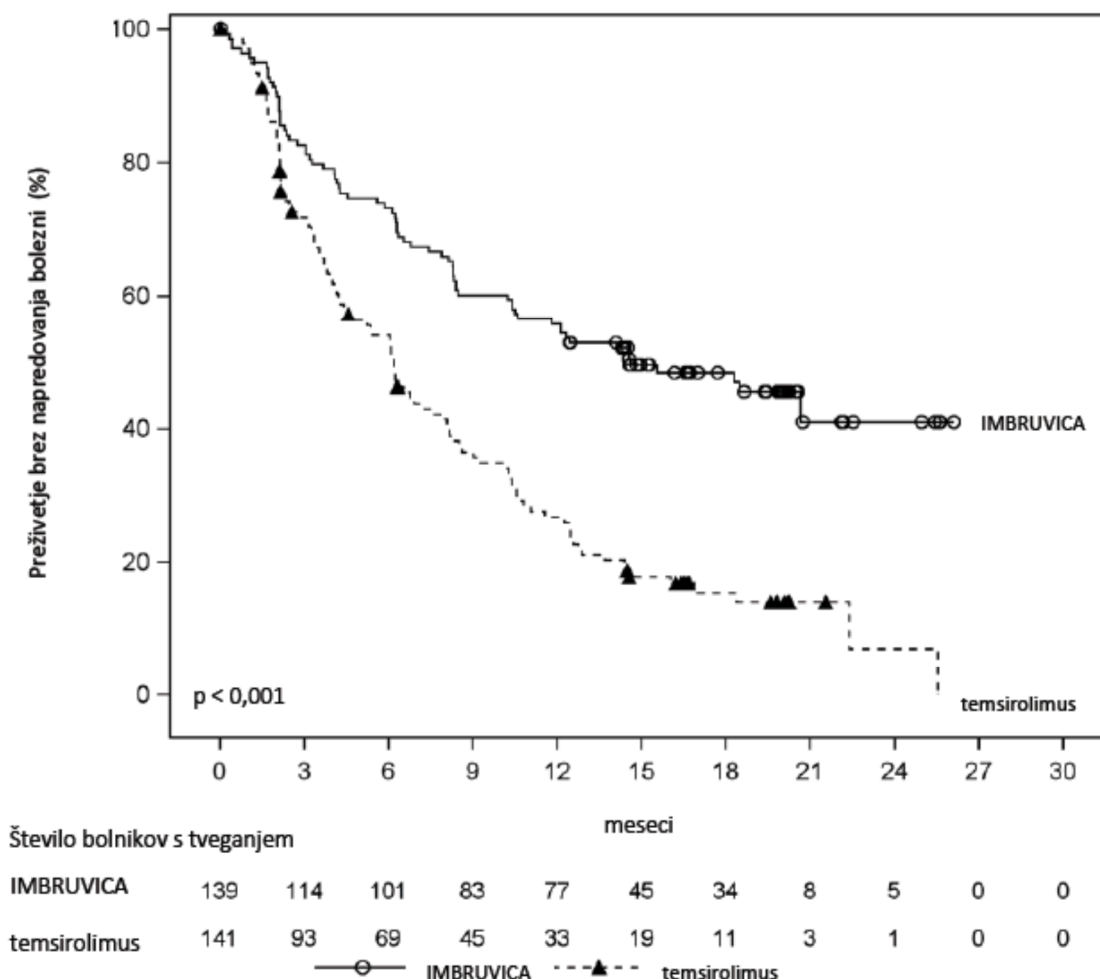
Cilji opazovanja	IMBRUVICA N = 139	temsirolimus N = 141
PFS ^a		
mediana PFS (95% IZ), (mesece)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% IZ: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
vrednost-p	p < 0,0001	

NE (not estimable) = ocena ni mogoča, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni

^a ocenjeno s strani IRC

Pri manjšem deležu bolnikov, zdravljenih z ibrutinibom je prišlo do klinično pomembnega poslabšanja simptomov limfoma v primerjavi s temsirolimusom (27% proti 52%), čas do poslabšanja simptomov pa je bil počasnejši pri ibrutinibu v primerjavi s temsirolimusom (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja; (ITT-Intention To Treat Population) v študiji MCL3001



KLL

Bolniki s predhodno nezdravljeno KLL

Samostojno zdravilo

Randomizirano, multicentrično, odprto študijo faze 3 zdravila IMBRUVICA v primerjavi s klorambucilom (študija PCYC-1115-CA) so izvedli pri bolnikih s še nezdravljeno KLL, starih 65 let ali več. Bolniki, stari od 65 do 70 let, so morali imeti najmanj eno pridruženo bolezen, zaradi katere uporaba kemoimunoterapija z fludarabinom, ciklofosfamidom in rituksimabom v prvi liniji zdravljenja ni bila mogoča. Bolniki ($n = 269$) so bili randomizirani 1:1 na zdravilo IMBRUVICA v odmerku 420 mg/dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila, ali na klorambucil v začetnem odmerku 0,5 mg/kg, na 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega kroga zdravljenja, za največ 12 krogov, z možnostjo povečanja odmerka na 0,8 mg/kg, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravila. Po potrjenem napredovanju bolezni so bolniki na klorambucilu lahko prešli na zdravljenje z ibrutinibom.

Mediana starost bolnikov je bila 73 let (od 65 do 90 let), 63% jih je bilo moškega spola, 91% je bilo belcev. Enaindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 9% pa ECOG 2. V študijo je bilo vključenih 269 bolnikov s KLL. Ob izhodišču je imelo 45% bolnikov napredovali klinični stadij (stadij II ali IV po Rai-u), 35% bolnikov je imelo vsaj en tumor ≥ 5 cm, 39% bolnikov anemijo, 23% bolnikov trombocitopenijo, 65% bolnikov zvišan $\beta 2$ mikroglobulin > 3500 mcg/l, 47% bolnikov CrCl < 60 ml/min, 20% bolnikov delecijo 11q, 6%

bolnikov je imelo delecijo 17p oziroma mutacijo gena za tumorski protein 53 (TP53) in 44% bolnikov je imelo nemutiran gen za variabilni del težke verige imunoglobulina (IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region).

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS- Progression free survival), ki jih je ocenila IRC glede na kriterije mednarodnega seminarja za KLL (IWCLL – International Workshop on CLL) so pokazali 84% statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA. Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1115-CA so prikazani v Preglednici 7, Sliki 4 in 5 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS.

Pri ITT populaciji bolnikov je v prid ibrutinibu v primerjavi s klorambicilom prišlo do statistično značilnega dolgotrajnega izboljšanja v številu trombocitov ali koncentraciji hemoglobina. Pri bolnikih z izhodiščnimi citopenijami je pri zdravljenju z ibrutinibom v primerjavi s klorambucilom prišlo do dolgotrajnega hematološkega izboljšanja : trombociti 77,1% proti 42,9%; hemoglobin 84,3% proti 45,5%.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1115-CA

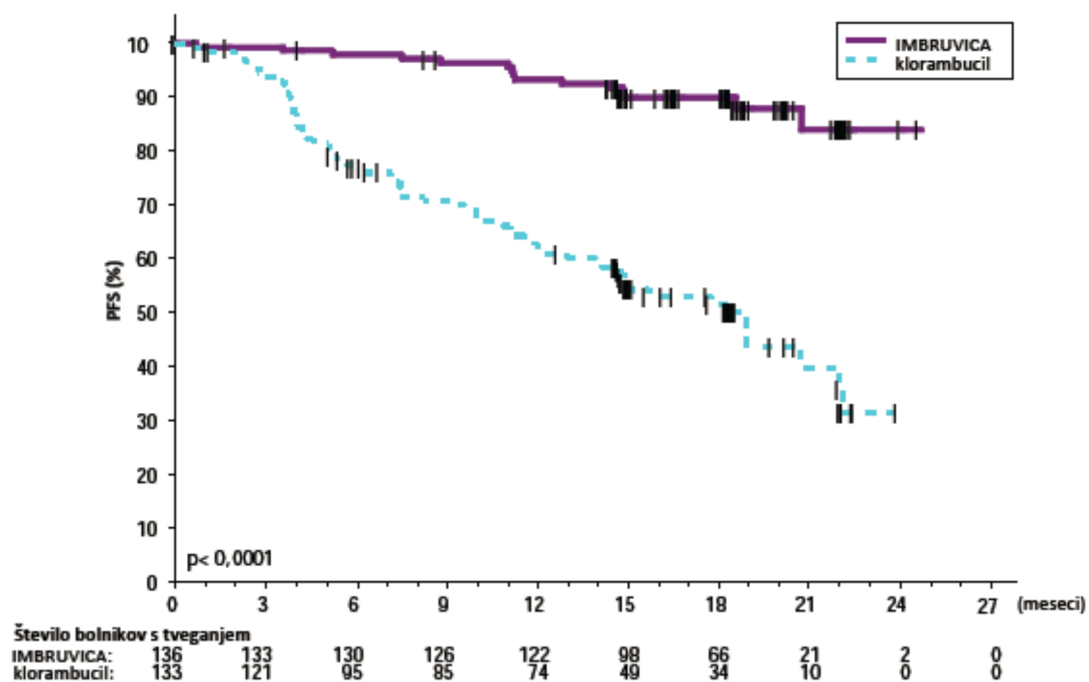
Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v studiju FOLFIRI-PR vs. CA		
Cilji opazovanja	IMBRUVICA N = 136	klorambucil N = 133
PFS ^a		
število dogodkov (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% IZ)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR +PR)	82,4%	35,3%
vrednost-p	< 0.0001	
OS ^b		
število smrti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% IZ)	0,163 (0,048; 0,558)	

IZ = interval zaupanja, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, CR (complete response) = popolni odgovor, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni, PR (partial response) = delni odgovor

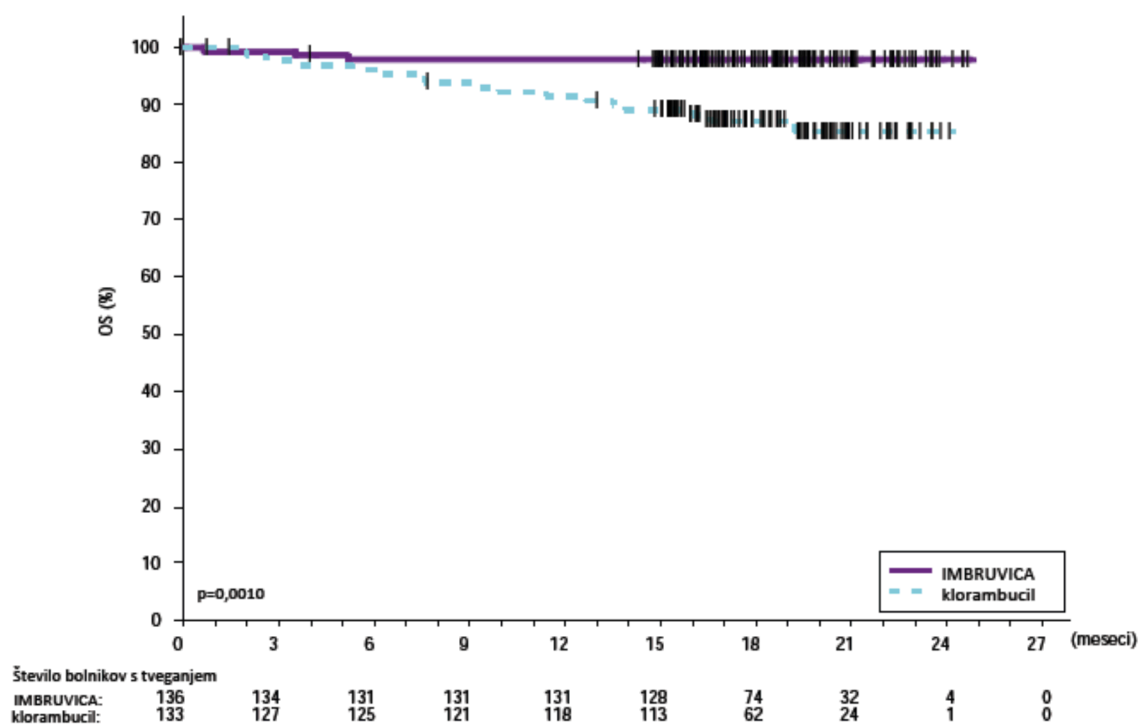
^a ocenjeno s strani IRC, mediano spremljanje 18,4 mesece

^b Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin; p < 0,005 za OS.

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja (ITT-Intention To Treat Population)) v študiji PCYC-1115-CA



Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja OS (populacija ITT) v študiji PCYC-1115-CA

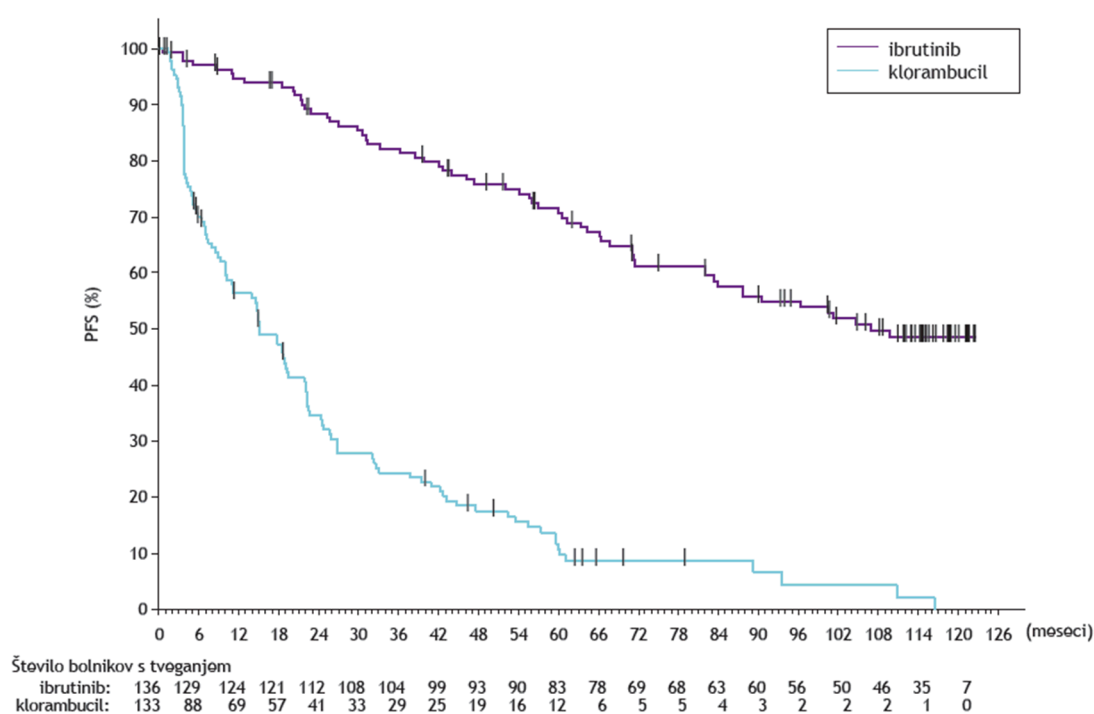


Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil v študiji PCYC-1115-CA enoten pri vseh bolnikih s povečanim tveganjem z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q in/ali z nemutiranim genom za IGHV.

Končna analiza pri medianem spremljanju > 9 let (115 mesecev)

Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 115 mesecev so v študiji PCYC-1115-CA in podaljšanju te študije po oceni raziskovalca ugotovili 85-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Po oceni raziskovalca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 107 mesecev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 15 mesecev v skupini s klorambucilom (HR = 0,155 [95 % IZ (0,110; 0,220)]. Dopolnjena Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je prikazana na Sliki 6. Izboljšanje ORR se je ohranilo v skupini z ibrutinibom (91,2%) v primerjavi s skupino s klorambucilom (36,8%). Stopnja popolnega odziva (CR in CRi) med primarno analizo in zaključkom študije se je v skupini z zdravilom IMBRUVICA povečala z 11% na 36%. Kaplan-Meierjeva ocena s postavljenim mejnikom (landmark estimate) za OS po 108 mesecih je bila v skupini z zdravilom IMBRUVICA 68,0%.

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1115-CA s 115-mesečnim spremljanjem



Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL/SLL brez predhodnega zdravljenja so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze 3 (študiji PCYC-1130-CA) z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z obinutuzumabom v primerjavi s klorambucilom v kombinaciji z obinutuzumabom. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so bili stari 65 let ali več ali bolniki, mlajši od 65 let s sočasnimi boleznimi, zmanjšano ledvično funkcijo, opredeljeno z očistkom kreatinina < 70 ml/min, ali prisotno delecijo 17p oziroma mutacijo TP53. Bolniki (n=229) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA 420 mg na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti ali na prejemanje klorambucila v odmerku 0,5 mg/kg na 1. in 15. dan 28-dnevnega kroga zdravljenja, 6 krogov zdravljenja. V obeh skupinah so bolniki prejeli 1000 mg obinutuzumaba na 1., 8. in 15. dan prvega kroga zdravljenja in nato prvi dan v 5 nadaljnjih krogih zdravljenja (skupno 6 krogov zdravljenja s trajanjem po 28 dni). Prvi odmerek obinutuzumaba so prejeli deljeno: 100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan.

Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 40 do 87 let), 64% jih je bilo moškega spola in 96% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (48%) ali 1-2 (52%). Ob izhodišču jih je imelo 52% napredovali klinični stadij (stadij Rai III ali IV), 32% bolnikov je imelo bolezen z veliko tumorsko maso (bulky disease) (≥ 5 cm), 44% jih je imelo izhodiščno anemijo, 22% izhodiščno trombocitopenijo, 28% jih je imelo očistek kreatinina <60 ml/min, mediana kumulativna ocena bolezni za geriatrične bolnike (CIRS-G-Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) pa je bila 4 (od 0 do 12). Ob izhodišču je imelo 65% bolnikov KLL/SLL prisotne dejavnike povečanega tveganja (delecijo 17p/mutacijo TP53 [18%], delecijo 11q [15%] ali nemutiran gen za IGHV [54%]).

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS), ki jih je ocenila komisija IRC po kriterijih IWCLL, so pokazali 77-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA. Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 31 mesecev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in obinutuzumabom mediana vrednost PFS ni bila dosežena, v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom pa je bila 19 mesecev. Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1130-CA so prikazani v Preglednici 8, Kaplan-Meierjeva krivulja PFS pa je prikazana na Sliki 7.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1130-CA

Cilj opazovanja	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	klorambucil+obinutuzumab N=116
Preživetje brez napredovanja bolezni^a		
število dogodkov (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% IZ)	0,23 (0,15; 0,37)	
Celokupni delež odgovora^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

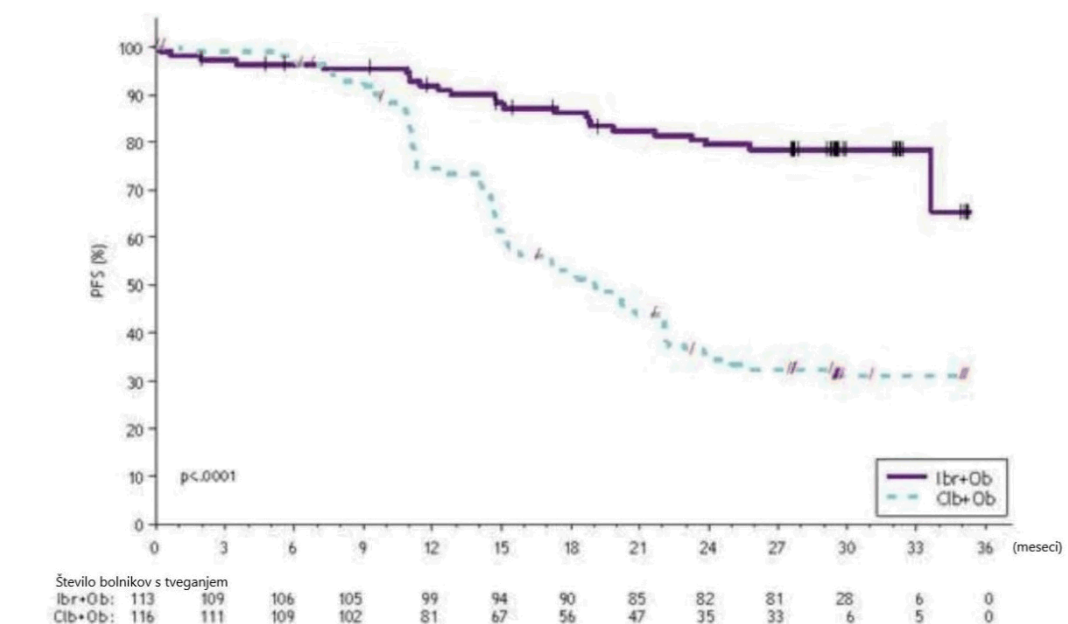
IZ = interval zaupanja; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; CR (complete response) = popolni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor

^a ocenjeno s strani IRC

^b vključuje enega bolnika v skupini IMBRUVICA+obinutuzumab s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi).

^c PR=delni odgovor (PR) + nodularni delni odgovor (nPR)

Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1130-CA



Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil enoten v vseh skupinah bolnikov s KLL/SLL s povečanim tveganjem (z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,15 [95-odstotni IZ (0,09; 0,27)], kot je prikazano v Preglednici 9. Ocenjena stopnja 2-letnega preživetja pri bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem je bila 78,8% [95-odstotni IZ (67,3; 86,7)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in obinutuzumabom ter 15,5% [95-odstotni IZ (8,1; 25,2)] v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom.

Preglednica 9: Analiza podatkov PFS po podskupinah (študija PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% CI
vsi preiskovanci	229	0,231	0.145; 0.367
Povečano tveganje (delecija 17p/mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran gen za IGHV)			
Da	148	0,154	0,087; 0,270
ne	81	0,521	0,221; 1,231
Delecija 17p/mutacija TP53			
da	41	0,109	0,031; 0,380
ne	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
delecija 17p	32	0,141	0,039; 0,506
delecija 11q	35	0,131	0,030; 0,573
drugo	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutiran gen za IGHV			
da	123	0,150	0,084; 0,269
ne	91	0,300	0,120; 0,749
Starost			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Velika tumorska masa			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stadij Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
Ocena ECOG v CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Razmerje ogroženosti temelji na nestratificirani analizi.

Infuzijske reakcije katere koli stopnje so opazili pri 25% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in obinutuzumab, ter pri 58% bolnikov, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab. Infuzijske reakcije stopnje 3 ali več oziroma resne infuzijske reakcije so opazili pri 3% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in obinutuzumab, ter pri 9% bolnikov, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab.

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL ali SLL brez predhodnega zdravljenja so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze 3 (E1912) z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z rituksimabom (IR) v primerjavi s kemoimunoterapijo s standardno kombinacijo fludarabina, ciklofosfamida in rituksimaba (FCR). V študijo so bili vključeni bolniki s KLL ali SLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in so bili stari 70 let ali manj. Bolniki s prisotno delecijo 17p niso bili vključeni v študijo. Bolniki (n=529) so bili v razmerju 2:1 randomizirani na prejemanje bodisi kombinacije IR ali kombinacije FCR. Zdravilo IMBRUVICA so prejeli v odmerku 420 mg na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Fludarabin so prejeli v odmerku 25 mg/m², ciklofosfamid pa v odmerku 250 mg/m², oba na 1., 2. in 3. dan 1. do 6. kroga zdravljenja. Rituksimab so v kraku s kombinacijo IR začeli prejemati v 2. krogu, v kraku s kombinacijo FCR pa v 1. krogu, odmerjali pa so jim 50 mg/m² na 1. dan prvega kroga, 325 mg/m² na 2. dan prvega kroga in 500 mg/m² na 1. dan naslednjih 5 krogov, torej so ga skupno prejeli v 6 krogih. Vsak krog je obsegal 28 dni.

Mediana starost bolnikov je bila 58 let (od 28 do 70 let), 67% jih je bilo moškega spola in 90% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (98%) ali 2 (2%). Ob izhodišču je imelo 43% bolnikov stadij III ali IV po Rai-u in 59% bolnikov je imelo KLL/SLL s prisotnimi dejavniki povečanega tveganja (mutacijo TP53 [6%], delecijo 11q [22] ali nemutiran gen za IGHV [53%]).

Rezultati učinkovitosti za študijo E1912 z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 37 mesecev so prikazani v Preglednici 10. Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po kriterijih IWCLL in celokupnega preživetja (OS) so prikazane na Sliki 8 in Sliki 9.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji E1912

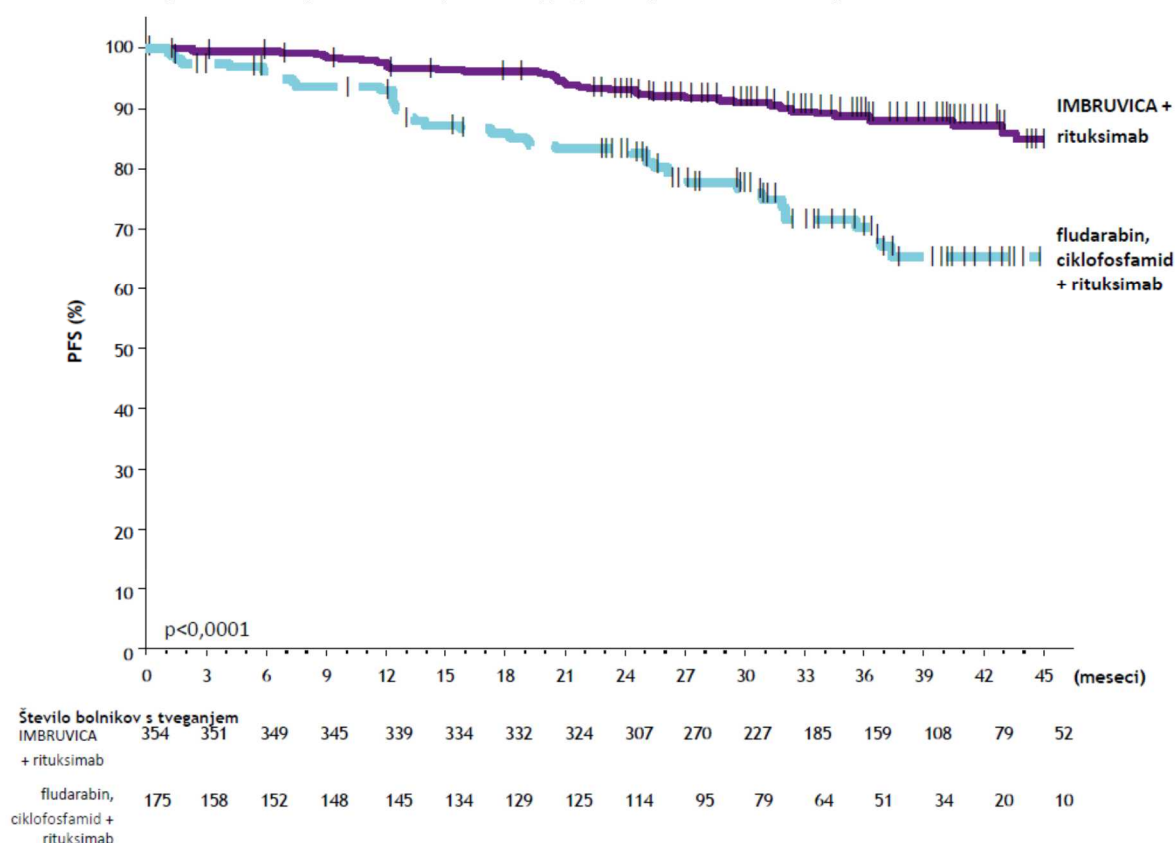
Cilj opazovanja	ibrutinib+rituksimab (IR) N=354	fludarabin, ciklofosfamid in rituksimab (FCR) N=175
Preživetje brez napredovanja bolezni		
število dogodkov (%)	41 (12)	44 (25)
napredovanje bolezni	39	38
smrtni dogodki	2	6
mediana (95% IZ), meseci	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95% IZ)	0,34 (0,22, 0,52)	
vrednost p ^a	< 0,0001	
Celokupno preživetje		
število smrti (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% IZ)	0,17 (0,05, 0,54)	
vrednost p ^a	0,0007	
Celokupni delež odgovora ^b (%)	96,9	85,7

^a vrednost p na osnovi nestratificiranega testa log-rank

^b po oceni raziskovalca

HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija ITT) v študiji E1912

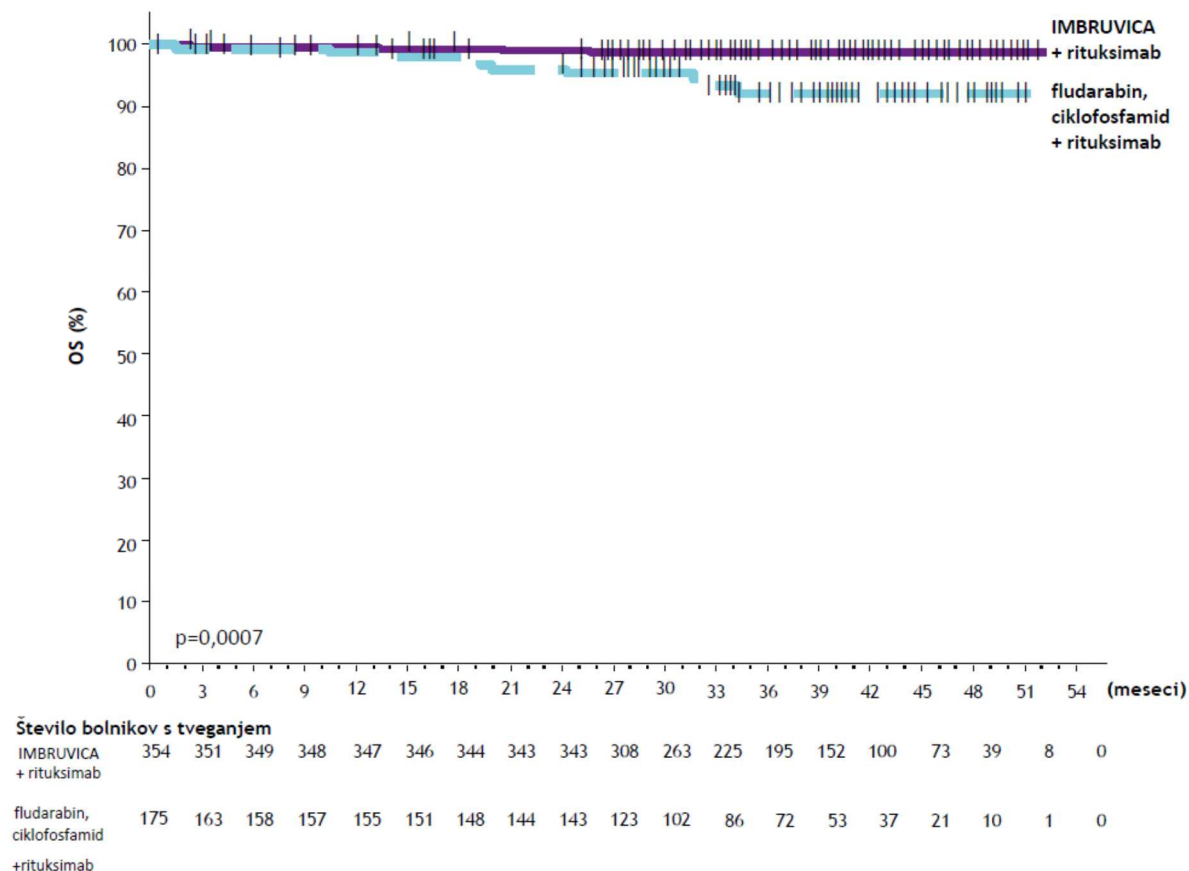


Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil enoten pri vseh bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem (z mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,23 [95-odstotni IZ (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, kot je prikazano v Preglednici 11. Ocenjena stopnja 3-letnega preživetja pri bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem je bila 90,4% [95-odstotni IZ (85,4, 93,7)] v skupini s kombinacijo IR ter 60,3% [95-odstotni IZ (46,2, 71,8)] v skupini s kombinacijo FCR.

Preglednica 11: Analiza podatkov PFS po podskupinah (študija E1912)

	N	razmerje ogroženosti	95-odstotni IZ
vsi preiskovanci	529	0,340	0,222, 0,522
Povečano tveganje (mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran gen za IGHV)			
da	313	0,231	0,132, 0,404
ne	216	0,568	0,292, 1,105
Delecija 11q			
da	117	0,199	0,088, 0,453
ne	410	0,433	0,260, 0,722
Nemutiran gen za IGHV			
da	281	0,233	0,129, 0,421
ne	112	0,741	0,276, 1,993
Velika tumorska masa			
< 5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stadij Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
Ocena ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Slika 9: Kaplan-Meierjeva krivulja OS (populacija ITT) v študiji E1912



Kombinirano zdravljenje z določenim trajanjem

Varnost in učinkovitost odmerjanja zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom z določenim trajanjem zdravljenja v primerjavi z odmerjanjem klorambucila v kombinaciji z obinutuzumabom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL so ocenjevali v randomizirani, odprti študiji faze 3 (CLL3011). V študijo so vključili bolnike s predhodno nezdravljeno KLL, ki so bili stari 65 let ali več, in odrasle bolnike, mlajše od 65 let, z oceno CIRS >6 ali z očistkom kreatinina ≥ 30 do <70 ml/min. Bolniki s prisotno delecijo 17p ali ugotovljeno mutacijo TP53 niso bili vključeni v študijo. Bolniki (n=211) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom ali klorambucila v kombinaciji z obinutuzumabom. Bolniki v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom so prve 3 kroge prejeli samo zdravilo IMBRUVICA, nato pa so 12 krogov (vključno s 5-tedenskim režimom titracije odmerka) prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom. Vsak krog je obsegal 28 dni. Bolniki so zdravilo IMBRUVICA prejeli v odmerku 420 mg enkrat na dan. Venetoklaks so bolnikom odmerjali enkrat na dan, in sicer najprej 1 teden 20 mg, nato po 1 teden vsakega od odmerkov 50 mg, 100 mg in 200 mg, nato pa priporočeni dnevni odmerek 400 mg. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s klorambucilom skupaj z obinutuzumabom, so zdravljenje prejeli 6 krogov. Obinutuzumab so bolniki prejeli v odmerku 1000 mg na 1., 8. in 15. dan 1. kroga. Od 2. do 6. kroga so na 1. dan prejeli 1000 mg obinutuzumaba. Klorambucil so prejeli v odmerku 0,5 mg/kg telesne mase na 1. in 15. dan 1. do 6. kroga. Bolniki s potrjenim napredovanjem po kriterijih IWCLL so po zaključenem kateremkoli režimu z določenim trajanjem zdravljenja lahko prešli na zdravljenje samo z zdravilom IMBRUVICA.

Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 47 do 93 let), 58% jih je bilo moškega spola in 96% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (35%), 1 (53%) ali 2 (12%). Ob izhodišču je imelo 18% bolnikov KLL s prisotno delecijo 11q in 52% jih je imelo nemutiran gen za IGHV.

Ob izhodiščni oceni tveganja za pojav sindroma razpada tumorja je imelo 25% bolnikov veliko tumorsko breme. Po 3 krogih uvodnega režima samo z zdravilom IMBRUVICA sta imela veliko tumorsko breme še 2% bolnikov. Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 10 cm ali kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 5 cm skupaj z absolutnim številom limfocitov $\geq 25 \times 10^9/l$.

V Preglednici 12 so za študijo CLL3011 z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 28 mesecev prikazani rezultati učinkovitosti glede na oceno IRC po kriterijih IWCLL, na Sliki 10 je Kaplan-Meierjeva krivulja PFS, v Preglednici 13 pa stopnje MRD negativnosti (odsotnosti minimalne rezidualne bolezni).

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v študiji CLL3011

Cilj opazovanja^a	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105
Preživetje brez napredovanja bolezni		
število dogodkov (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
mediana (95% IZ), meseci	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% IZ)	0,22 (0,13, 0,36)	
vrednost p ^b	<0,0001	
Delež popolnega odgovora (%)^c	38,7	11,4
95% IZ	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
vrednost p ^d	<0,0001	
Celokupni delež odgovora (%)^e	86,8	84,8
95% IZ	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a na osnovi ocene IRC

^b vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank

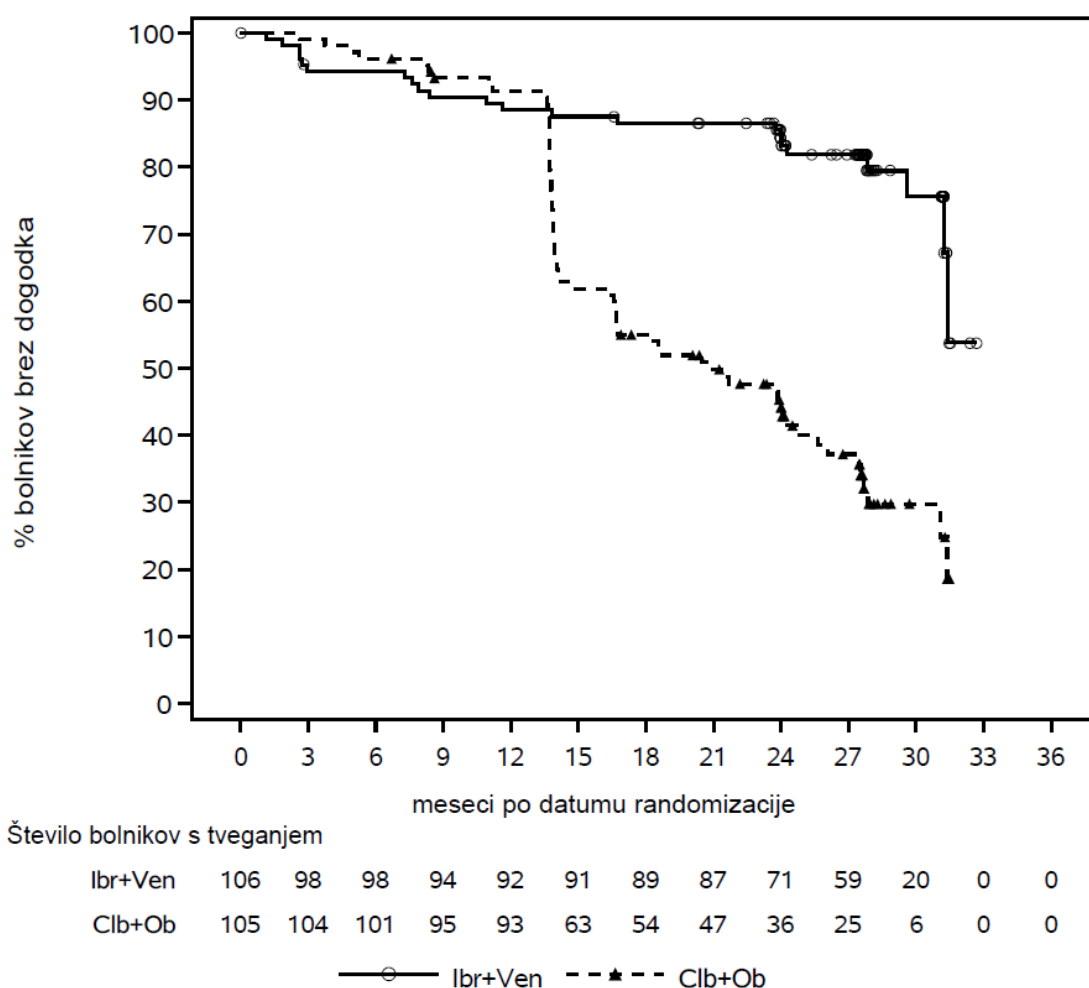
^c vključuje 3 bolnike iz skupine z zdravilom IMBRUVICA + venetoklaks s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi)

^d vrednost p na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa

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

CR (complete response) = popolni odgovor; CRi (complete response with incomplete marrow recovery) = popolni odgovor z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti; nPR (nodular partial response) = nodularni delni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor

Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (ITT populacija) pri bolnikih s KLL v študiji CLL3011



Učinek zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom je bil enoten v vseh skupinah bolnikov s KLL s povečanim tveganjem (z mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,23 [95-odstotni IZ (0,13, 0,41)].

Podatki za celokupno preživetje niso bili zreli. Pri medianem trajanju spremljanja bolnikov 28 mesecev in skupno 23 umrlih bolnikih ni bilo statistično značilne razlike v številu smrti med študijskima skupinama: 11 (10,4%) v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom in 12 (11,4%) v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom z razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 1,048 [95-odstotni IZ (0,454, 2,419)]. Po 6 mesecih dodatnega spremljanja so poročali o 11 smrtnih primerih (10,4%) v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom in 16 smrtnih primerih (15,2%) v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom z ocenjenim razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 0,760 [95-odstotni IZ (0,352, 1,642)].

Preglednica 13: Stopnje odsotnosti minimalne rezidualne bolezni (MRD negativnosti) v študiji CLL3011

	analiza NGS ^a		pretočna citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105
Stopnja MRD negativnosti				
kostni mozeg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% IZ	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)

vrednost p	<0,0001			
periferna kri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% IZ	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Stopnja MRD negativnosti tri mesece po zaključku zdravljenja				
kostni mozeg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% IZ	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
periferna kri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% IZ	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Vrednosti p so izračunane na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa. Vrednost p za MRD negativnost v kostnem mozgu z analizo NGS je bila primarna analiza minimalne rezidualne bolezni.

^a na osnovi prazne vrednosti 10^{-4} z analizo s sekvenciranjem naslednje generacije (clonoSEQ)

^b Minimalno rezidualno bolezen (MRD) so ocenili s pretočno citometrijo vzorca periferne krvi ali kostnega mozga v centralnem laboratoriju. Negativen status (odsotnost MRD) je bil opredeljen z vrednostjo <1 celica KLL na 10 000 levkocitov ($<1 \times 10^4$).

IZ = interval zaupanja; NGS (next-generation sequencing) = sekvenciranje naslednje generacije

Dvanajst mesecev po zaključku zdravljenja je bila stopnja MRD negativnosti v vzorcu periferne krvi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom, 49,1% (52/106), če je bila ocenjena z analizo NGS, in 54,7% (58/106), če je bila ocenjena s pretočno citometrijo, medtem ko je bila ob enaki časovnici pri bolnikih, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab, 12,4% (13/105), če je bila ocenjena z analizo NGS, in 16,2% (17/105), če je bila ocenjena s pretočno citometrijo.

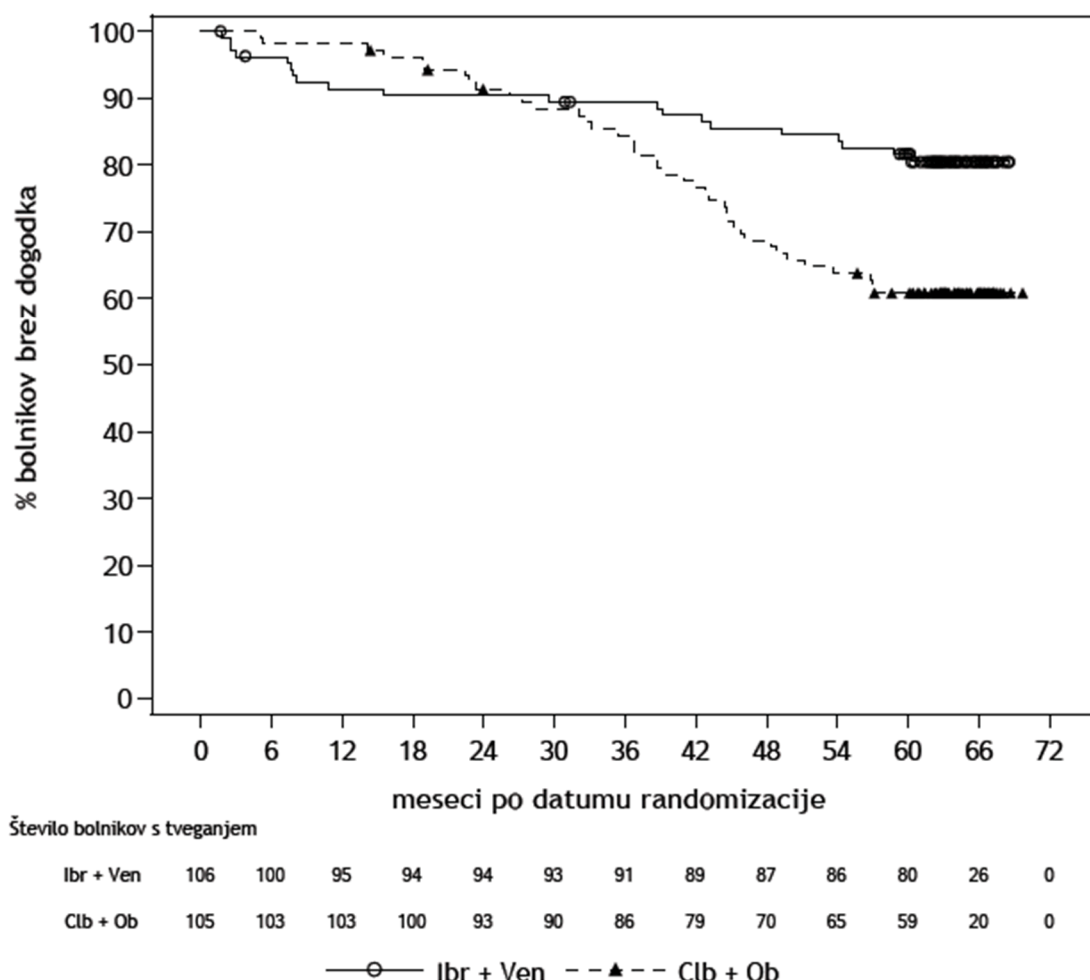
O sindromu razpada tumorja so poročali pri 6 bolnikih, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab, medtem ko pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom, niso poročali o nobenem primeru sindroma razpada tumorja.

Mediano spremljanje po 64 mesecih

Pri medianem času spremljanja 64,0 mesecev v študiji CLL3011 je bilo, po oceni raziskovalca, opaženo 73-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. PFS je bilo 0,267 [95% IZ (0, 182; 0,393), nominalna vrednost $p=0,0001$, ki ni nadzorovana za napako tipa 1]. V skupini, zdravljeni z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom je bilo 20 (18,9%), in v skupini, zdravljeni s klorambucilom in obinutuzumabom 40 (38,1%) smrtnih primerov, kar ustreza HR 0,426 [95% IZ (0, 269; 0,791) nominalna vrednost $p=0,0001$, ki ni nadzorovana za napako tipa 1]. Mediana časa do naslednjega zdravljenja ni bila dosežena v skupini z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom, v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom pa je bila 65 mesecev (HR=0,233; 95% IZ: 0,130; 0,416), pri čemer je z nadaljnjim zdravljenjem raka začelo 15,1% preiskovancev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom in 43,8% preiskovancev v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom.

Na sliki 11 je prikazana Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja.

Slika 11: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (ITT populacija) pri bolnikih s KLL/SLL v študiji CLL3011 po 64-mesečnem spremljanju



Varnost in učinkovitost odmerjanja zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom z določenim trajanjem zdravljenja pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL so nadalje ocenjevali pri eni od kohort v multicentrični študiji z dvema kohortama faze 2 (PCYC-1142-CA). V študijo so vključili predhodno nezdravljene bolnike s KLL, ki so bili stari 70 let ali manj. V študijo so vključili 323 bolnikov, od katerih so jih 159 vključili v zdravljenje z določenim trajanjem, ki je obsegalo 3 kroge prejemanja samo zdravila IMBRUVICA, nato pa so bolniki 12 krogov (vključno s 5-tedenskim režimom titracije odmerka) prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom. Vsak krog je obsegal 28 dni. Bolniki so zdravilo IMBRUVICA prejeli v odmerku 420 mg enkrat na dan. Venetoklaks so bolnikom odmerjali enkrat na dan, in sicer najprej 1 teden 20 mg, nato po 1 teden vsakega od odmerkov 50 mg, 100 mg in 200 mg, nato pa priporočeni dnevni odmerek 400 mg. Bolniki s potrjenim napredovanjem po kriterijih IWCLL so po zaključenem kateremkoli režimu z določenim trajanjem zdravljenja lahko prešli na zdravljenje samo z zdravilom IMBRUVICA.

Mediana starost bolnikov je bila 60 let (od 33 do 71 let), 67% jih je bilo moškega spola in 92% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (69%) ali 1 (31%). Ob izhodišču je imelo 13% bolnikov delecijo 17p, 18% delecijo 11q, 17% delecijo 17p/mutacijo TP53, 56% nemutiran gen za IGHV in 19% jih je imelo kompleksen kariotip. Ob izhodiščni oceni tveganja za pojav sindroma razpada tumorja je imelo 21% bolnikov veliko tumorsko breme.

Po 3 krogih uvodnega režima samo z zdravilom IMBRUVICA je imel veliko tumorsko breme 1% bolnikov. Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 10 cm ali kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 5 cm skupaj z absolutnim številom limfocitov $\geq 25 \times 10^9/l$.

V Preglednici 14 so za študijo PCYC-1142-CA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 28 mesecev prikazani rezultati učinkovitosti glede na oceno IRC po kriterijih IWCLL, v Preglednici 15 pa stopnje MRD negativnosti (odsotnosti minimalne rezidualne bolezni).

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC 1142-CA (kohorta z določenim trajanjem zdravljenja)

Cilj opazovanja ^a	IMBRUVICA + venetoklaks	
	brez delecije 17p (N=136)	vsi bolniki (N=159)
Celokupni delež odgovora, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% IZ (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Delež popolnega odgovora, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% IZ (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
mediano trajanje popolnega odgovora, meseci (razpon) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a na osnovi ocene IRC

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

^c vključuje 3 bolnike s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi)

^d znak '+' pomeni cenzurirano meritev

CR (complete response) = popolni odgovor; CRi (complete response with incomplete marrow recovery) = popolni odgovor z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga; nPR (nodular partial response) = nodularni delni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti

Preglednica 15: Stopnje odsotnosti minimalne rezidualne bolezni (MRD negativnosti) v študiji PCYC 1142-CA (kohorta z določenim trajanjem zdravljenja)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + venetoklaks	
	brez delecije 17p (N=136)	vsi bolniki (N=159)
Stopnja MRD negativnosti		
kostni mozeg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% IZ	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
periferna kri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% IZ	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Stopnja MRD negativnosti tri mesece po zaključku zdravljenja		
kostni mozeg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% IZ	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
periferna kri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% IZ	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

Minimalno rezidualno bolezen (MRD) so ocenili s pretočno citometrijo vzorca periferne krvi ali kostnega mozga v centralnem laboratoriju. Negativen status (odsotnost MRD) je bil opredeljen z vrednostjo <1 celica KLL na $10\,000$ levkocitov ($<1 \times 10^4$).

IZ = interval zaupanja

Pri bolnikih z delecijo 17p/mutacijo TP53 (n=27) v študiji PCYC-1142-CA je celokupni delež odgovora glede na oceno IRC znašal 96,3%; pri čemer je bil delež popolnega odgovora (complete response rate) 55,6%, mediano trajanje popolnega odgovora pa ni bilo doseženo (od 4,3 do 22,6 meseca). Pri bolnikih z delecijo 17p/mutacijo TP53 je bila stopnja MRD negativnosti 3 mesece po zaključku zdravljenja v kostnem mozgu 40,7%, v periferni krvi pa 59,3%.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom, niso poročali o nobenem primeru sindroma razpada tumorja.

Bolniki s KLL, ki so prej prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja

Samostojno zdravilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL so dokazali v eni nenadzorovani in v eni randomizirani nadzorovani študiji. Odprta multicentrična študija (PCYC-1102-CA) je vključevala 51 bolnikov s ponovitvijo ali z neodzivno obliko KLL, ki so prejeli odmerek 420 mg enkrat na dan. Zdravilo IMBRUVICA so prejeli do napredovanja bolezni oziroma do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Mediana starost bolnikov je bila 68 let (od 37 do 82 let), mediana časa od postavitve diagnoze je bila 80 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa je bilo 4 (od 1 do 12 terapij), kar vključuje 92,2% bolnikov s predhodno uporabo nukleozidnih analogov, 98,0% bolnikov s predhodno uporabo rituksimaba, 86,3% bolnikov s predhodno uporabo alkilirajočih citostatikov, 39,2% bolnikov s predhodno uporabo bendamustina in 19,6% bolnikov s predhodno uporabo ofatumumaba. Ob izhodišču je imelo 39,2% bolnikov stadij IV po Rai-u, 45,1% jih je imelo bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 35,3% jih je imelo delecijo 17p in 31,4% jih je imelo delecijo 11q.

ORR so ocenjevali raziskovalci in IRC po kriterijih IWCLL, določenih leta 2008. Po mediani trajanja spremljanja 16,4 meseca je bil ORR (ki ga je ocenjevala neodvisna komisija za pregled podatkov) pri 51 bolnikih s ponovitvijo ali neodzivno obliko bolezni 64,7% (95% IZ: 50,1%; 77,6%). Vsi bolniki so dosegli delni odgovor. Pri limfocitozi je bil ORR (vključno z delnim odgovorom) 70,6%. Mediani čas, do odgovora je bil 1,9 meseca. Trajanje odgovora je bilo v območju od 3,9 do 24,2 meseca ali več. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo.

Randomizirano multicentrično odprto študijo faze 3 zdravila IMBRUVICA v primerjavi z ofatumumabom (študija PCYC-1112-CA) so izvajali pri bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko KLL. Bolnike ($n = 391$) so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi 420 mg zdravila IMBRUVICA dnevno do napredovanja bolezni ali nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila, ali ofatumumab do največ 12 odmerkov (300/2000 mg). Sedeminpetdeset bolnikov, randomiziranih v skupino z ofatumumabom, je po napredovanju bolezni navzkrižno prešlo na jemanje zdravila IMBRUVICA. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 30 do 88 let), 68% jih je bilo moškega spola, 90% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 91 mesecev, mediano število predhodnih terapij je bilo 2 (od 1 do 13 terapij). Ob izhodišču je imelo 58% bolnikov najmanj en tumor velikosti ≥ 5 cm. Dvaintrideset odstotkov bolnikov je imelo prisotno delecijo 17p (pri čemer je imelo 50% bolnikov delecijo 17p/mutacijo TP53), 24% jih je imelo delecijo 11q in 47% bolnikov je imelo nemutiran gen za IGHV.

Po podatkih o preživetju brez napredovanja bolezni, ki jih je ocenila neodvisna komisija za pregled podatkov (IRC) po kriterijih IWCLL, je v skupini z zdravilom IMBRUVICA prišlo do 78-odstotnega statistično značilnega znižanja tveganja za smrt ali napredovanje bolezni. Analiza OS je pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA pokazala 57-odstotno statistično značilno znižanje tveganja za smrt. V Preglednici 16 so prikazani rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1112-CA.

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s KLL (študija PCYC-1112-CA)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA N = 195	ofatumumab N = 196
mediana PFS	ni dosežena	8,1 meseca
	HR = 0,215 [95% IZ: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95% IZ: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95% IZ: 0,216 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR, ki vključuje delni odgovor z limfocitozo ^d (%)	62,6	4,1

HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni, PR (partial response) = delni odgovor

- ^a Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin $p < 0,005$ za celokupno preživetje.
- ^b Podatki bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z ofatumumabom, so bili cenzurirani, ko so bolniki začeli jemati zdravilo IMBRUVICA, če so ga začeli jemati.
- ^c Analiza občutljivosti, za katero pri bolnikih iz skupine z ofatumumabom, ki so zamenjali zdravilo, podatki niso bili cenzurirani z dnem prvega odmerka zdravila IMBRUVICA.
- ^d Po podatkih IRC; za potrditev odgovora je bilo potrebno ponovno CT slikanje.
- ^e Vsi doseženi odgovori so bili delni; $p < 0,0001$ za ORR.
- Mediano trajanje spremljanja bolnikov v študiji je bilo 9 mesecev.

Učinkovitost je bila podobna v vseh preiskovanih podskupinah, vključno z bolniki z delecijo 17p oziroma brez nje, kar je bil vnaprej določen dejavnik za stratifikacijo (Preglednica 17).

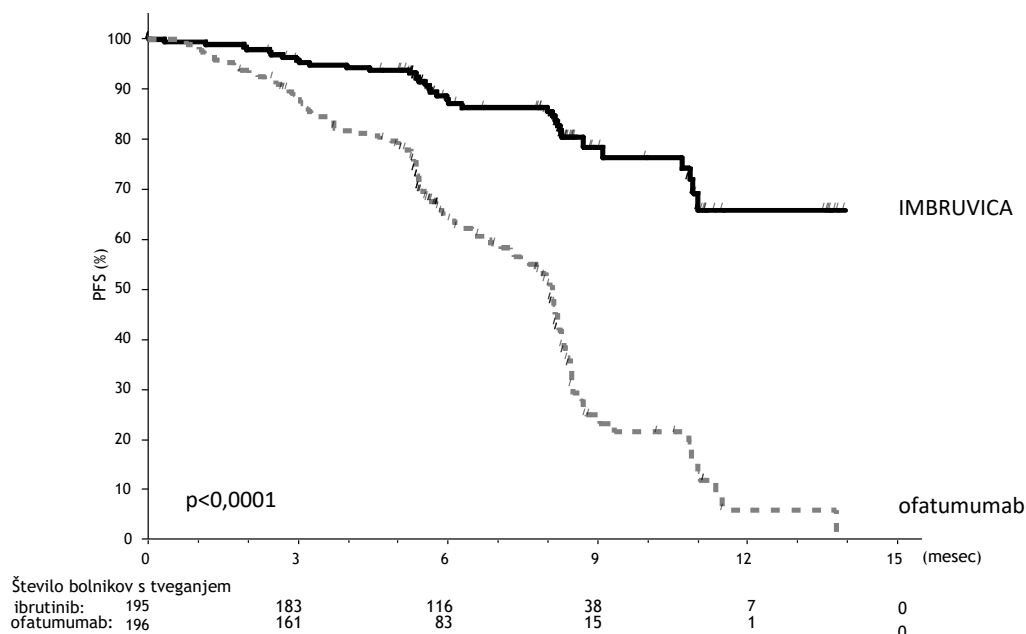
Preglednica 17: Analiza podskupin PFS (študija PCYC-1112-CA)

	N	Razmerje ogroženosti	95% IZ
Vsi preiskovanci	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
da	127	0,247	(0,136; 0,450)
ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Bolezen, neodzivna na analoge purinskih baz			
da	175	0,178	(0,100; 0,320)
ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Starost			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Število predhodnih terapij			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Obsežna bolezen			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Razmerje ogroženosti temelji na nestratificirani analizi.

Na Sliki 12 je prikazana Kaplan-Meierjeva krivulja PFS.

Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja, angl. ITT population) v študiji PCYC-1112-CA

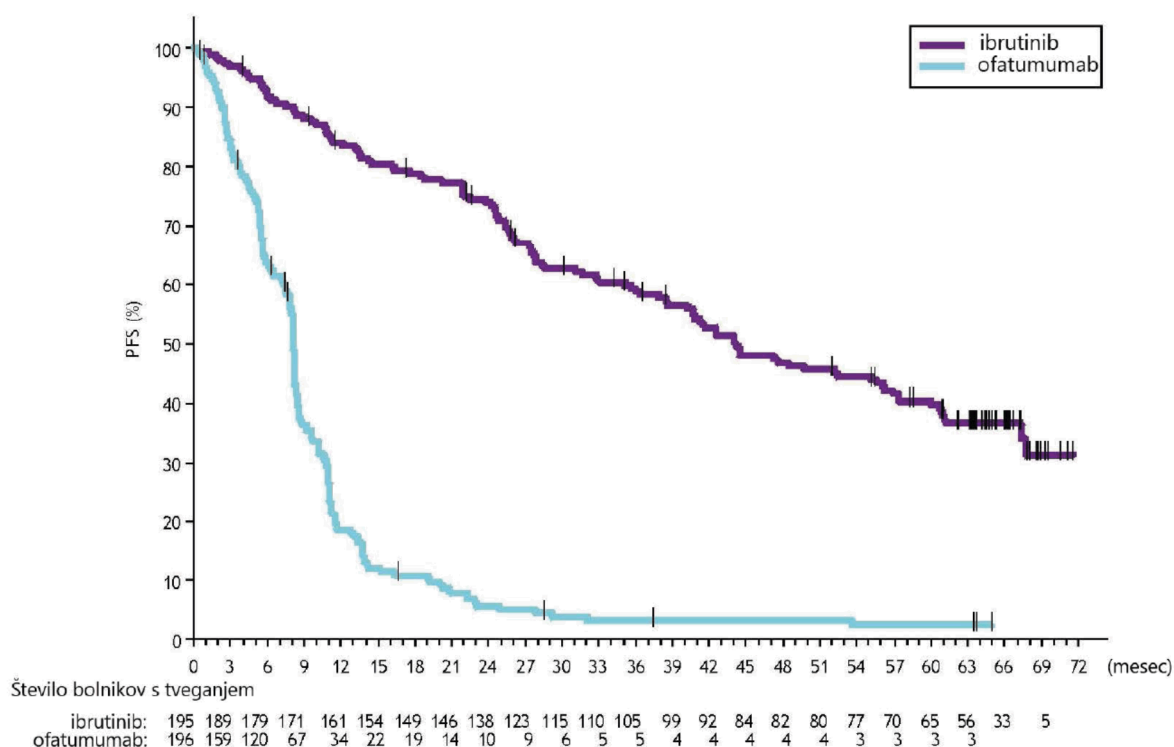


Končna analiza po 65-mesečnem spremljanju

Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 65 mesecev so v študiji PCYC-1112-CA ugotavljali 85-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni po oceni raziskovalca pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Mediana vrednost PFS po oceni raziskovalca po kriterijih IWCLL je bila 44,1 meseca [95-odstotni IZ (38,47; 56,18)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 8,1 meseca [95-odstotni IZ (7,79; 8,25)] v skupini z ofatumumabom; razmerje ogroženosti (HR) = 0,15 [95-odstotni IZ (0,11; 0,20)]. Dopolnjena Kaplan-Meierjeva krivulja PFS je prikazana na Sliki 13. ORR po oceni raziskovalca je bil v skupini z zdravilom IMBRUVICA 87,7% v primerjavi s 22,4% v skupini z ofatumumabom. V času pregleda končne analize je skupno 133 preiskovancev (67,9%) od 196 tistih, ki so bili sprva randomizirani v skupino z ofatumumabom, kasneje prejelo ibrutinib v okviru navzkrižnega zdravljenja. Mediana PFS2 po oceni raziskovalca (čas od randomizacije do dogodka PFS po prvem nadaljnjem anti-neoplastičnem zdravljenju) po kriterijih IWCLL je bila 65,4 meseca [95-odstotni IZ (51,61; ocena ni mogoča)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 38,5 meseca [95-odstotni IZ (19,98; 47,24)] v skupini z ofatumumabom; razmerje ogroženosti (HR) = 0,54 [95-odstotni IZ (0,41; 0,71)]. Mediano OS v skupini z zdravilom IMBRUVICA je bilo 67,7 mesecev [95-odstotni IZ (61,0; ocena ni mogoča)].

Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil v študiji PCYC-1112-CA enoten pri vseh bolnikih s povečanim tveganjem z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q in/ali z nemutiranim genom za IGHV.

Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1112-CA ob končni analizi po 65-mesečnem spremljanju



Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih, predhodno zdravljenih za KLL so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi študiji faze 3, kjer so primerjali zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z BR in kombinacijo placebo + BR (študija CLL3001). Bolnike (n = 578) so randomizirali 1:1 na prejemanje 420 mg zdravila IMBRUVICA na dan ali placebo v kombinaciji z BR do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Vsi bolniki so prejeli BR največ šest 28-dnevnih krogov zdravljenja. Bolniki so 1. krog zdravljenja prejeli 70 mg/m² bendamustina v obliki 30 minutne IV infuzije na dan 2 in 3, in 2.-6. krog zdravljenja na dan 1 in 2 do največ 6 krogov zdravljenja. V prvem krogu zdravljenja so na dan 1 prejeli 375mg rituksimaba, v 2. do 6. krogu zdravljenja pa 500 mg rituksimaba. Ko je IRC potrdila napredovanje bolezni, je 90 bolnikov, ki so bili randomizirani na placebo + BR prešlo na zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 31 do 86 let), 66% jih je bilo moškega spola in 91% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 6 let, mediano število predhodnih terapij je bilo 2 (od 1 do 11 terapij). Ob izhodišču je imelo 56% bolnikov najmanj en tumor velikosti ≥ 5 cm, 26% bolnikov je imelo prisotno delecijo 11q.

Podatke o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS) je ocenjevala IRC po kriterijih IWCL. Rezultati učinkovitosti za študijo CCL3001 so prikazani v Preglednici 18.

Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s KLL (študija CLL3001)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + BR N = 289	placebo + BR N = 289
PFS ^a		
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% IZ: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% IZ: 0,385; 1,024]	

IZ = interval zaupanja, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni

^a ocenjeno s strani IRC,

^b ocenjeno s strani IRC, ORR (popolni odgovor, popolni odgovor z nepopolno obnovo kostnega mozga, nodularni delni odgovor, delni odgovor)

^c Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin.

WM

Samostojno zdravilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri WM (IgM-ekskretorni limfoplazmocitoidni limfom) so ocenili pri 63 že zdravljenih bolnikih v odprti, multicentrični študiji z enim krakom. Njihova mediana starost je bila 63 let (od 44 do 86 let), 76% jih je bilo moškega spola in 95% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 74 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa je bilo 2 (od 1 do 11 terapij). Na začetku zdravljenja so bile mediane serumske koncentracije IgM 3,5 g/dl, 60% bolnikov je bilo anemičnih (hemoglobin ≤ 11 g/dl ali 6,8 mmol/l).

Bolniki so prejeli 420 mg zdravila IMBRUVICA peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bil ORR po oceni raziskovalca. ORR in čas trajanja odgovora (DOR- duration of response) so ocenili z uporabo kriterijev tretje mednarodne delavnice o WM. Odgovori na zdravilo IMBRUVICA so prikazani v Preglednici 19.

Preglednica 19: ORR in DOR pri bolnikih z WM

	skupaj (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% IZ (%)	(76,5; 94,4)
zelo dober delni odgovor (VGPR) (%)	14,3
delni odgovor (PR) (%)	55,6
minimalni odgovor (MR) (%)	17,5
mediana DOR, meseci (razpon)	ND (0,03+, 18,8+)

IZ = interval zaupanja, ND = ni dosežen; DOR (duration of response) = trajanje odgovora, MR = minimalni odgovor; PR = delni odgovor; VGPR = zelo dober delni odgovor; ORR = MR+PR+VGPR

Mediano trajanje spremljanja bolnikov v študiji je bilo 14,8 meseca.

Mediana časa do odgovora je bila 1,0 mesec (razpon: 0,7-13,4 mesece).

Podatke o učinkovitosti je ocenila (IRC in ugotovila, da je ORR znašal 83%, pri čemer je bilo bolnikov z VGPR 11%, bolnikov z delnim odgovorom pa 51%.

Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri WM so ocenjevali tudi pri bolnikih, ki predhodno še niso bili oziroma so že bili predhodno zdravljeni za WM, in sicer v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi študiji faze 3 z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z rituksimabom v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z rituksimabom (študija PCYC-1127-CA). Bolniki (n=150) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA 420 mg na dan ali placeba v kombinaciji z rituksimabom do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravil. Rituksimab so jim odmerjali enkrat na teden v odmerku 375 mg/m² 4 zaporedne tedne (v tednih 1 do 4) in nato v drugem krogu odmerjanja rituksimaba enkrat na teden 4 zaporedne tedne (v tednih 17 do 20).

Mediana starost bolnikov je bila 69 let (od 36 do 89 let), 66% jih je bilo moškega spola in 79% je bilo belcev. Triindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 7% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno po lestvici ECOG 2. Petinštirideset odstotkov bolnikov je bilo predhodno nezdravljenih, 55% bolnikov pa je predhodno že prejelo zdravljenje. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 52,6 meseca (pri predhodno nezdravljenih bolnikih 6,5 meseca in pri predhodno zdravljenih bolnikih 94,3 meseca). Pri predhodno zdravljenih bolnikih je bilo mediano število predhodnih terapij 2 (od 1 do 6 terapij). Ob izhodišču je bila mediana serumska koncentracija IgM 3,2 g/dl (od 0,6 do 8,3 g/dl), 63% bolnikov je bilo anemičnih

(hemoglobin ≤ 11 g/dl ali 6,8 mmol/l), mutacije MYD88 L265P pa so bile prisotne pri 77% bolnikov in odsotne pri 13% bolnikov, medtem ko pri 9% bolnikih mutacijskega statusa ni bila mogoče oceniti.

V primarni analizi z medianim spremljanjem do 26,5 meseca, je bilo po oceni IRC razmerje ogroženosti za PFS 0,20 [95% IZ (0,11; 0,38)]. Razmerja ogroženosti za PFS pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja, pri bolnikih s predhodnim zdravljenjem in pri bolnikih z mutacijo MYD88 L265P oziroma brez nje so se ujemala z razmerjem ogroženosti za PFS pri populaciji ITT. Infuzijske reakcije stopnje 3 ali 4 so opazili pri 1% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in rituksimab, in pri 16% bolnikov, ki so prejeli placebo in rituksimab.

Do prehodnega zagona rakave bolezni v obliki zvišanja IgM je prišlo pri 8,0% preiskovancev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in rituksimabom ter pri 46,7% preiskovancev v skupini s placebom in rituksimabom.

Končna analiza po 63. mesecih spremljanja

Rezultati učinkovitosti celokupnega spremljanja po 63. mesecih, po oceni IRC v času končne analize za študijo PCYC-1127-CA, so prikazani v preglednici 20, Kaplan-Meierjeva krivulja PFS pa na sliki 14. Razmerja ogroženosti za PFS pri predhodno nezdravljenih bolnikih (0,31 [95% IZ (0,14; 0,69)]) in že zdravljenih bolnikih (0,22 [95% IZ (0,11; 0,43)]) so se ujemala z razmerjem ogroženosti PFS pri populaciji ITT.

Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1127-CA (končna analiza*)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + R N=75	placebo + R N=75
Preživetje brez napredovanja bolezni ^{a, b}		
število dogodkov (%)	22 (29)	50 (67)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	20,3 (13,0; 27.6)
HR (95% IZ)	0,25 (0,15; 0,42)	
vrednost p	< 0,0001	
Čas do naslednjega zdravljenja		
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% IZ)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najboljši celokupni odgovor (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Celokupni delež odgovora ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
mediana trajanja celokupnega odgovora, meseci (razpon)	ni dosežena (2,7; 58.9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Delež odgovora (CR, VGPR, PR) ^{c, d} (%)		
	57 (76,0)	23 (30,7)
mediana trajanja odgovora, meseci (razpon)	ni dosežena (1,9+; 58,9+)	ni dosežena (4,6; 49,7+)
Delež dolgotrajnega izboljšanja koncentracije hemoglobina ^{c, e} (%)		
	77,3	42,7

IZ = interval zaupanja; CR (complete response) = popolni odgovor; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; MR (minor response) = minimalni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor; R = rituksimab; VGPR (very good partial response) = zelo dober delni odgovor

* Mediano trajanje spremljanja v študiji je bilo 49,7 meseca.

a ocenjeno s strani IRC

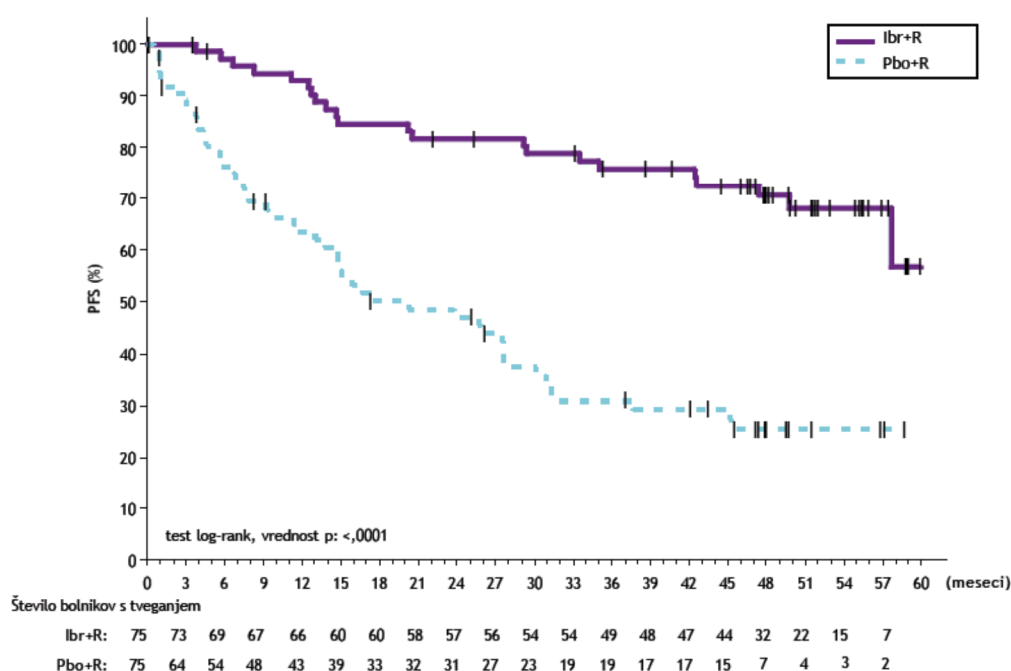
b 4-letne ocene podatkov o PFS so bile 70,6% [95% IZ (58,1; 80,0)] v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA + R proti 25,3% [95% IZ (15,3; 36,6)] v skupini, ki je prejela placebo + R.

c Vrednost p, povezana z deležem odgovora, je bila < 0,0001.

d Delež odgovora je bil 76% proti 41% pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 76% proti 22% pri predhodno zdravljenih bolnikih v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA + R oziroma skupini, ki je prejela placebo + R.

e Opredeljeno kot zvišanje za ≥ 2 g/dl nad izhodiščno koncentracijo ne glede na vrednost izhodiščne koncentracije ali kot zvišanje na > 11 g/dl z izboljšanjem za $\geq 0,5$ g/dl, če je bila izhodiščna koncentracija ≤ 11 g/dl.

Slika 14: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija ITT) v študiji PCYC-1127-CA (končna analiza)



V študiji PCYC-1127-CA so oblikovali tudi posebno skupino z monoterapijo, v kateri je bilo 31 bolnikov, ki so imeli WM in so bili predhodno zdravljeni, pri čemer predhodno zdravljenje, ki je vključevalo rituksimab, ni bilo uspešno, zato so ti bolniki prejeli zdravilo IMBRUVICA samostojno. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 47 do 90 let). Enainosemdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 19% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno po lestvici ECOG 2. Mediano število predhodnih terapij je bilo 4 (od 1 do 7 terapij). V celokupnem spremljanju 61 mesecev je bil delež odgovora, ki so ga opazili v študiji PCYC-1127-CA v skupini z monoterapijo, po oceni IRC 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Mediano trajanje odgovora je bilo 33 mesecev (v razponu od 2,4 meseca do 60,2+ meseca). Celokupni delež odgovora po oceni IRC v skupini z monoterapijo je bil 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Mediano trajanje celokupnega odgovora je bilo 39 mesecev (v razponu od 2,07 meseca do 60,2+ meseca).

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost in farmakokinetiko zdravila IMBRUVICA pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B so ocenili v dvodelni, multicentrični, odprti študiji faze 3 (študija LYM3003) z zdravilom IMBRUVICA v

kombinaciji z osnovnim zdravljenjem bodisi z rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom, etopozidom in deksametazonom (RICE) ali z rituksimabom, vinkristinom, ifosfamidom, karboplatinom, idarubicinom in deksametazonom (RVICI).

V prvem delu študije (21 bolnikov starih od 3 do 17 let) so ocenili uporabo odmerka, ki so ga nameravali uporabiti v drugem delu študije (51 bolnikov starih od 3 do 19 let) (glejte poglavje 5.2).

V drugem delu so bolnike randomizirali v razmerju 2:1, tako da so prejeli zdravilo IMBRUVICA 440 mg/m² enkrat na dan (starost bolnikov manj kot 12 let) oziroma 329 mg/m² (starost bolnikov 12 let ali več) bodisi skupaj z osnovnim zdravljenjem ali samo osnovno zdravljenje do zaključenih 3 krogov zdravljenja, presaditve, napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov zdravil. Superiornost glede primarnega cilja opazovanja, ki je bil preživetje brez dogodkov (EFS - event-free survival), ni bila dosežena, kar kaže na to, da dodajanje ibrutiniba osnovnemu zdravljenju RICE ali RVICI ne prinaša dodatnih koristi (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ibrutinib se po peroralnem odmerjanju hitro absorbira, pri čemer je mediana časa do najvišje koncentracije (T_{max}) 1 do 2 uri. V pogojih na tešče je bila absolutna biološka uporabnost 2,9% ($n = 8$; 90% IZ = 2,1 – 3,9) in se je v kombinaciji z obrokom podvojila. Farmakokinetika ibrutiniba se pri bolnikih z različnimi malignomi celic B ne razlikuje bistveno. Izpostavljenost ibrutinibu se povečuje z večanjem odmerka do 840 mg. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 560 mg, so v stanju dinamičnega ravnovesja izmerili $AUC\ 953 \pm 705\ ng\ h/ml$ (povprečje $\pm$ standardna deviacija). Odmerjanje ibrutiniba v teščem stanju je povzročilo približno 60-odstotno raven izpostavljenosti (AUC_{zadnja}) v primerjavi z AUC_{zadnja} pri odmerjanju bodisi 30 minut pred obrokom ali 30 minut po njem (v stanju sitosti) oziroma 2 uri po zajtrku z veliko vsebnostjo maščob.

Topnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. Pri zdravih teščajih osebah, ki so prejele enkratni 560 mg odmerek ibrutiniba po jemanju 40 mg omeprazola enkrat na dan, 5 dni, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo ibrutinib, je bilo razmerje geometrijskih sredin (90% IZ) 83% (68-102%), 92% (78-110%), in 38% (26-53%) za AUC_{0-24} , AUC_{zadnja} , oziroma C_{max} .

Porazdelitev

In vitro je reverzibilna vezava ibrutiniba na humane plazemske beljakovine znašala 97,3% in v območju od 50 do 1000 ng/ml ni bila odvisna od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil navidezni volumen porazdelitve ($V_{d,ss}/F$) približno 10 000 l.

Presnova

Ibrutinib se presnavlja predvsem z encimom CYP3A4/5, pri čemer nastane dihidrodinolni presnovek, ki ima v primerjavi z ibrutinibom približno 15-krat šibkejši zaviralni učinek na Brutonovo tirozinsko kinazo. Kaže, da je encim CYP2D6 v zelo majhni meri vpleten v presnovo ibrutiniba, zato pri bolnikih z različnimi genotipi encima CYP2D6 ni potrebna posebna previdnost pri odmerjanju zdravila.

Izločanje

Navidezni očistek (CL/F) znaša približno 1000 l/h. Razpolovni čas izločanja ibrutiniba je 4 do 13 ur. Pri zdravih osebah se je po peroralnem odmerjanju posameznega odmerka ibrutiniba, radioaktivno označenega s [¹⁴C], približno 90% radioaktivnosti izločilo v 168 urah, pri čemer se je večina (80%) izločila z blatom, < 10% pa z urinom. Količina nespremenjenega ibrutiniba je znašala približno 1% radioaktivno označene učinkovine, ki se je izločila z blatom, medtem ko v urinu nespremenjenega ibrutiniba niso prestregli.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Populacijska farmakokinetika kaže, da starost ne vpliva bistveno na izločanje ibrutiniba iz krvnega obtoka.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila pri otrocih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B starih 12 let ali več, ki so prejeli dnevni odmerek 329 mg/m² tako kot pri tistih starih od 3 do manj kot 12 let, ki so prejeli dnevni odmerek 440 mg/m², izpostavljenost ibrutinibu praviloma v mejah izpostavljenosti izmerjene pri odraslih bolnikih, ki so prejeli dnevni odmerek 560 mg.

Spol

Populacijska farmakokinetika kaže, da spol ne vpliva bistveno na izločanje ibrutiniba iz krvnega obtoka.

Rasa

Za oceno morebitnega vpliva rase na farmakokinetiko ibrutiniba ni dovolj podatkov.

Telesna masa

Podatki populacijske farmakokinetike so pokazali, da je vpliv telesne mase (v razponu od 41 do 146 kg s povprečjem 83 kg in standardno deviacijo 19 kg) na očistek ibrutiniba zanemarljiv.

Okvara ledvic

Ibrutinib se le v majhni meri izloča skozi ledvice; izločanje presnovkov z urinom predstavlja manj kot 10% danega odmerka. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic do zdaj niso izvajali nobenih specifičnih študij. O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni podatkov (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Ibrutinib se presnavlja v jetrih. V študiji uporabe zdravila pri neonkoloških bolnikih z okvaro jeter, so bolniki na tešče prejeli enkratni, 140 mg odmerek zdravila. Vpliv okvarjenega delovanja jeter se je med posamezniki sicer precej razlikoval, v povprečju pa so pri bolnikih z blago (n = 6; razred A po Child-Pughu), zmerno (n = 10; razred B po Child-Pughu) oziroma hudo okvaro jeter (n = 8; razred C po Child-Pughu) opazili 2,7-kratno, 8,2-kratno oziroma 9,8-kratno povečanje izpostavljenosti ibrutinibu (AUC_{zadnja}). S stopnjo okvare se je povečevala tudi prosta frakcija ibrutiniba, in sicer je znašala 3,0%, 3,8% oziroma 4,8% pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter v primerjavi s 3,3% v plazmi ustreznih zdravih kontrolnih oseb v tej študiji. Ocenjujejo, da pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter pride do 4,1-kratnega, 9,8-kratnega oziroma 13-kratnega povečanja izpostavljenosti nevezanemu ibrutinibu (AUC_{nevezana, zadnja}) (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba s substrati/zaviralci prenašalcev

In vitro študije kažejo, da ibrutinib ni substrat P-glikoproteina, niti drugih pomembnih prenašalcev, razen OCT2. Dihidrodiolni presnovek in drugi presnovki so substrati P-glikoproteina. Ibrutinib je *in vitro* zaviralec P-glikoproteina in BCRP (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Spodaj navedene neželene učinke so opazili v 13-tedenskih študijah na podganah in psih. Ugotovili so, da ibrutinib pri podganah in psih povzroča gastrointestinalne učinke (mehko blato/drisko in/ali vnetje) in pomanjkanje limfocitov (limfocitno deplecijo); koncentracija brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) je bila 30 mg/kg/dan pri obeh vrstah živali. Glede na povprečno izpostavljenost (AUC) pri kliničnem odmerku 560 mg/dan je bilo razmerje AUC pri NOAEL 2,6 oziroma 21 pri podganjih samcih oziroma samicah in 0,4 oziroma 1,8 pri pasjih samcih oziroma samicah. Pri psih je najnižja koncentracija z opaznim učinkom (LOEL - Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/dan) 3,6-kratna (pri samcih) in 2,3-kratna (pri samicah). Pri podganah so opazili zmerno atrofijo acinarnih celic trebušne slinavke (kot neželeni učinek) pri odmerkih ≥ 100 mg/kg pri samcih (pri meji izpostavljenosti, ki je bila 2,6-kratnik AUC), niso pa je opazili pri podganjih samicah pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (pri meji izpostavljenosti, ki je bila 21,3-kratnik AUC). Pri podganjih samicah, ki so jim dajali odmerke ≥ 100 mg/kg/dan (z mejo izpostavljenosti, ki je bila 20,3-kratnik AUC) so opazili nekoliko zmanjšan volumen trabekularne in kortikalne kostnine. Vsi gastrointestinalni, limfatični in skeletni izvidi so se normalizirali v obdobju

okrevanja 6-13 tednov. Izvidi preiskav trebušne slinavke so se deloma popravili v približno enako dolgem obdobju okrevanja.

Študij toksičnega delovanja pri mladičih niso izvajali.

Karcinogenost/genotoksičnost

V 6-tedenski študiji pri transgenih miših (Tg.rasH2), ki so peroralno prejemale ibrutinib v odmerku do 2000 mg/kg/dan in meji izpostavljenosti, ki je bila 23-kratnik (samci) do 27-kratnik (samice) vrednosti AUC ibrutiniba pri ljudeh, ki so prejemali dnevni odmerek 560 mg, ibrutinib ni bil karcinogen. Pri testiranju na bakterijskih in sesalskih celicah ter na miših ibrutinib ni kazal genotoksičnih lastnosti.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih podganah je ibrutinib v odmerku 80 mg/kg/dan povečal število smrti zarodka po vgnezditev in število visceralnih malformacij (na srcu in velikih žilah) ter skeletnih variacij pri meji izpostavljenosti, ki je bila 14-kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki so prejemali dnevni odmerek 560 mg. Ibrutinib je povzročal zmanjšano telesno maso ploda pri odmerkih ≥ 40 mg/kg/dan (kar pomeni $\geq 5,6$ -kratno AUC v primerjavi z odmerjanjem 560 mg dnevno pri bolnikih). Koncentracija brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL) pri plodu je bila torej 10 mg/kg/dan, kar pomeni približno 1,3-kratnik AUC ibrutiniba pri odmerjanju 560 mg dnevno (glejte poglavje 4.6).

Pri brejih kunčjih samicah so ibrutinib v odmerku 15 mg/kg/dan ali več povezovali z malformacijami skeleta (fuzija prsnice), v odmerku 45 mg/kg/dan pa s povečano izgubo zarodkov po ugnezdenju. Ibrutinib je povzročil malformacije pri kuncih v odmerku 15 mg/kg/dan (približno 2,0-kratna izpostavljenost (AUC) pri bolnikih z MCL, ki so prejemali 560 mg ibrutiniba na dan in 2,8-kratna izpostavljenost pri bolnikih s KLL ali WM, ki so prejemali 420 mg ibrutiniba na dan). Koncentracija NOAEL pri plodu je bila posledično 5 mg/kg/dan, kar pomeni približno 0,7-kratnik AUC ibrutiniba pri odmerjanju 560 mg/dan (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih ali samicah, ki so prejemali odmerke do največ 100 mg/kg/dan (odmerek, ekvivalenten odmerku 16 mg/kg/dan pri ljudeh).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat (E487)

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko.

Ena škatla vsebuje eno plastenko z 90 ali 120 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/945/001 (90 trdih kapsul)
EU/1/14/945/002 (120 trdih kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. oktober 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg ibrutiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 140 mg filmsko obložena tableta vsebuje 28 mg laktoze (v obliki monohidrata)

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 280 mg ibrutiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 280 mg filmsko obložena tableta vsebuje 56 mg laktoze (v obliki monohidrata)

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 420 mg ibrutiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 420 mg filmsko obložena tableta vsebuje 84 mg laktoze (v obliki monohidrata)

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 560 mg ibrutiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 560 mg filmsko obložena tableta vsebuje 112 mg laktoze (v obliki monohidrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete

Rumeno-zelene do zelene, okrogle tablete (9 mm) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "140" na drugi strani.

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete

Vijolične, podolgovate tablete (15 mm dolge in 7 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "280" na drugi strani.

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete

Rumeno-zelene do zelene, podolgovate tablete (17,5 mm dolge in 7,4 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "420" na drugi strani.

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete

Rumene do oranžne, podolgovate tablete (19 mm dolge in 8,1 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "560" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IMBRUVICA je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizolonom (IMBRUVICA + R-CHOP) izmenično z R-DHAP (ali R-DHAOX) brez zdravila IMBRUVICA, ki mu sledi monoterapija z zdravilom IMBRUVICA, indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma), ki bi bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation) (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma plaščnih celic ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni.

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z rituksimabom, obinutuzumabom ali venetoklaksom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja.

Zdravilo IMBRUVICA je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenstromovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo. Zdravilo IMBRUVICA je v kombinaciji z rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z WM.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil.

Odmerjanje

MCL

Zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL

Priporočeni odmerek za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL je 560 mg ibrutiniba (štiri kapsule) enkrat na dan (glejte Preglednico 1).

Preglednica 1: Režim odmerjanja zdravila IMBRUVICA pri predhodno nezdravljenem MCL

Zdravljenje	zaporedna št. kroga	Zdravljenje	Zdravilo IMBRUVICA
1. del*	1, 3, 5	zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z R-CHOP [§]	na 1. – 19. dan
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	brez zdravila IMBRUVICA
2. del [±]		zdravilo IMBRUVICA	vsak dan 24 mesecev

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

* 6 krogov; vsak krog traja 21 dni

[§] Za celotne informacije o odmerjanju drugih zdravil glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za posamezno zdravilo.

[#]Zamenljivo z R-DHAOX (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin)

[±] Z zdravljenjem je treba začeti po okrevanju oziroma izboljšanju števila celic v periferni krvi. Shemi je mogoče dodati rituksimab v skladu z nacionalnimi smernicami zdravljenja.

Zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo MCL ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni

Priporočeni odmerek za zdravljenje predhodno zdravljenega MCL je 560 mg ibrutiniba enkrat na dan kot samostojno zdravilo. Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA kot samostojnim zdravilom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravilo.

KLL in WM

Priporočeni odmerek za zdravljenje KLL in WM, samostojno ali v kombinaciji, je 420 mg enkrat na dan (za podrobne informacije o odmerjanju v kombinaciji glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA kot samostojnim zdravilom ali v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravilo. V kombinaciji z venetoklaksom je za zdravljenje KLL treba zdravilo IMBRUVICA v prvih 3 krogih (1 krog je 28 dni) odmerjati samostojno, nato pa 12 krogov odmerjati zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom. Za celotne informacije o odmerjanju venetoklaksa glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za venetoklaks.

Pri odmerjanju zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, je priporočljivo vzeti zdravilo IMBRUVICA pred zdravilom, ki je usmerjeno proti CD20, kadar ju je treba vzeti na isti dan.

Prilagajanje odmerkov

Pri sočasni uporabi zmerni in močni zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost ibrutinibu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je treba odmerek ibrutiniba zmanjšati na 280 mg na dan.

Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 je treba odmerek ibrutiniba zmanjšati na 140 mg na dan ali zdravljenje prekiniti za največ 7 dni.

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA je treba prekiniti pri pojavu srčnega popuščanja stopnje 2, srčnih aritmij stopnje 3, nehematološke toksičnosti stopnje 3 ali več ali pri poslabšanju že prej prisotnih znakov hematološke toksičnosti na stopnjo 3 ali več, pri nevtropeniji stopnje 3 s pridruženou okužbo ali povišano telesno temperaturo ali pri znakih hematološke toksičnosti stopnje 4. Ko se simptomi toksičnega delovanja zmanjšajo na stopnjo 1 ali povsem izzvenijo (ko bolnik okreva), nadaljujte zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA v priporočenem odmerku v skladu s spodnjima preglednicama.

Priporočene prilagoditve odmerjanja pri dogodkih, ki niso povezani s srcem, so opisane spodaj:

Dogodki[†]	Pojav toksičnega delovanja	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri MCL	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri KLL/WM
nehematološke toksičnosti stopnje 3 ali 4	prvič*	ponovna uvedba s 560 mg na dan	ponovna uvedba s 420 mg na dan
	drugič	ponovna uvedba s 420 mg na dan	ponovna uvedba z 280 mg na dan
nevtropenija stopnje 3 ali 4 s pridruženou okužbo ali povišano telesno temperaturo	tretjič	ponovna uvedba z 280 mg na dan	ponovna uvedba s 140 mg na dan

hematološke toksičnosti stopnje 4	četrtič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA
--------------------------------------	---------	---	---

† Ocena stopnje temelji na podlagi meril Nacionalnega inštituta za rakava obolenja -skupnih kriterijev za terminologijo neželenih učinkov (NCI-CTCAE) ali meril Mednarodne delavnice za kronično limfocitno levkemijo (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia - IWCLL) za hematološko toksičnost pri KLL/SLL.

* Ko nadaljujete z zdravljenjem, zdravilo ponovno uvedite z enakim ali manjšim odmerkom glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem. Če se toksičnost ponovi, zmanjšajte dnevni odmerek za 140 mg.

Priporočene prilagoditve odmerjanja pri dogodkih srčnega popuščanja ali srčnih aritmij so opisane spodaj:

Dogodki	Pojav toksičnega delovanja	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri MCL	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri KLL/WM
srčno popuščanje stopnje 2	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan	ponovna uvedba z 280 mg na dan
	drugič	ponovna uvedba z 280 mg na dan	ponovna uvedba s 140 mg na dan
	tretjič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	
srčne aritmije stopnje 3	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan [†]	ponovna uvedba z 280 mg na dan [†]
	drugič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	
srčno popuščanje stopnje 3 ali 4 srčne aritmije stopnje 4	prvič	ukinitiv zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA	

† Pred nadaljevanjem zdravljenja ocenite razmerje med koristjo in tveganjem.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začne z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnik naj ne jemlje dodatnih tablet, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) posebno prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali posebnih študij, so pa bolnike z blago oziroma zmerno okvaro ledvic zdravili v okviru kliničnih študij zdravila IMBRUVICA. Pri bolnikih z blago oziroma zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina več kot 30 ml/min) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo in periodično spremljati serumske koncentracije kreatinina. Zdravilo IMBRUVICA se sme dati bolnikom s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) samo v primeru, da koristi presegajo tveganja, bolnike pa je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnega delovanja. O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni podatkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ibrutinib se presnavlja v jetrih. Podatki iz študij uporabe zdravila pri bolnikih z okvaro jeter kažejo povečano izpostavljenost ibrutinibu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughu) je priporočeni odmerek 280 mg na dan. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu) je priporočeni odmerek 140 mg na dan. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnega delovanja zdravila IMBRUVICA in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje

odmerjanja. Uporaba zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) ni priporočljiva.

Huda bolezen srca

Bolniki s hudimi kardiovaskularnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije zdravila IMBRUVICA.

Pediatrična populacija

Zdravilo IMBRUVICA ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, ker učinkovitost ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki za bolnike z ne-Hodgkinovim limfomom zrelih celic B so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo IMBRUVICA je treba jemati peroralno enkrat na dan s kozarcem vode, in sicer vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablet se ne sme drobiti ali žvečiti. Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati s sokom grenivke ali seviljskih pomaranč (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA, je uporaba pripravkov rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dogodki v povezavi s krvavitvami

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o krvavitvah s trombocitopenijo ali brez nje. To vključuje manjše hemoragične dogodke, kot so podplutbe, krvavitev iz nosu in petehije, ter večje krvavitve (nekateri so bile smrtne), vključno z gastrointestinalno in intrakranialno krvavitvijo ter hematurijo.

Varfarina in drugih antagonistov vitamina K se ne sme jemati sočasno z zdravilom IMBRUVICA.

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA z antikoagulantmi ali z zdravili, ki zavirajo delovanje trombocitov (protitrombocitna zdravila) poveča tveganje za večjo krvavitev. Večje tveganje za večjo krvavitev so opazili pri antikoagulantih kot pri protitrombocitnih zdravilih. Pri sočasni uporabi zdravila IMBRUVICA z antikoagulantmi ali protitrombocitnimi zdravili je treba pretehtati tveganja in koristi teh zdravljenj. Spremljati je treba znake in simptome krvavitve.

Izogibati se je treba tudi prehranskim dodatkom, kot so pripravki ribjega olja ali vitamina E.

Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati najmanj 3 do 7 dni pred kirurškim posegom in po njem, pri čemer je dolžina tega obdobja odvisna od vrste kirurškega posega in tveganja za krvavitev.

Mehanizem dogodkov v povezavi s krvavitvami, ni popolnoma jasen. Bolnikov s prirojeno hemoragično diatezo niso preučevali.

Levkostaza

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o primerih levkostaze. Veliko število cirkulirajočih limfocitov (> 400 000/mikroliter) lahko pomeni povečano tveganje. V takem primeru je treba razmisliti o začasni prekinitvi jemanja zdravila IMBRUVICA. Bolnike je treba skrbno spremljati in po potrebi uvesti podpirne ukrepe vključno s hidracijo in/ali citoredukcijo.

Ruptura vranice

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA so poročali o primerih rupture vranice. Pri prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba skrbno spremljati stanje bolezni in velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom ali ultrazvokom). Bolnike, pri katerih se pojavijo bolečine v zgornjem levem delu trebuha ali na vrhu rame, je treba pregledati in razmisliti o diagnozi rupture vranice.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so opazili okužbe (vključno s sepsa, nevtropenično sepsa in bakterijskimi, virusnimi ali glivičnimi okužbami). V nekaj primerih teh okužb je bila potrebna hospitalizacija, nekateri pa so se končali s smrtjo. Večina bolnikov z okužbami, ki so privedle do smrti, je imela tudi nevtropenijo. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava zvišane telesne temperature, nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, nevtropenije in okužbe ter po potrebi uvesti ustrezno antimikrobno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za oportunistične okužbe razmislite o standardnih ukrepih za njihovo preprečevanje.

Po uporabi ibrutiniba so poročali so o primerih invazivnih glivičnih okužb, vključno s primeri aspergiloze, kriptokokoze in okužbe s *Pneumocystis jiroveci*. Poročani primeri invazivnih glivičnih okužb so bili povezani z smrtnim izidom okužbe.

Pri uporabi ibrutiniba ob predhodni ali sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja so poročali o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML), vključno s smrtnimi primeri. Zdravniki morajo PML upoštevati v diferencialni diagnozi pri bolnikih z novimi ali s poslabšanjem obstoječih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov. Če obstaja sum za PML, je treba opraviti diagnostične preiskave in zdravljenje prekiniti dokler PML ni izključena. V primeru dvoma je treba bolnika napotiti k nevrologu in razmisliti o nadaljnjih ustreznih diagnostičnih metodah za ugotavljanje PML, vključno s slikanjem z magnetno resonanco (MRI), po možnosti s kontrastom, določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini in ponovno nevrološko oceno.

Jetni dogodki

Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA so se pojavili primeri hepatotoksičnosti, reaktivacije virusa hepatitisa B in primeri hepatitisa E, ki so lahko kronične narave. Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA se je pojavila odpoved jeter, vključno s smrtnimi izidi. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba preveriti delovanje jeter in prisotnost virusa hepatitisa. Med zdravljenjem je pri bolnikih treba redno spremljati spremembe parametrov delovanja jeter. Kot je klinično indicirano, je treba virusno obremenitev in serološko testiranje na okužbo z virusom hepatitisa opraviti v skladu z lokalnimi zdravstvenimi smernicami. Pri bolnikih z diagnozo jetrnih dogodkov razmislite o posvetu s strokovnjakom za obolenja jeter.

Citopenije

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o z zdravljenjem povzročenih citopenijah (nevtropeniji, trombocitopeniji ali anemiji) stopnje 3 ali 4. Celotno krvno sliko je treba določati enkrat mesečno.

Intersticijska bolezen pljuč (ILD-Interstitial Lung Disease)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA so poročali o primerih ILD. Bolnike spremljajte glede pljučnih simptomov ILD. Če se simptomi pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA prekiniti in ILD ustrezno zdraviti. Če simptomi vztrajajo je treba oceniti tveganje in korist zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA in upoštevati smernice za prilagoditev odmerjanja.

Srčne aritmije in srčno popuščanje

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, je prišlo do smrti zaradi aritmije in do resnih srčnih aritmij ter srčnega popuščanja. Pri ostarelih bolnikih z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali s sočasnimi boleznimi srca obstaja povečano tveganje za dogodke, ki vključujejo nenadne srčne dogodke s smrtnim izidom. Poročali so o primerih atrijske fibrilacije, atrijske undulacije, ventrikularne tahiaritmije in srčnega popuščanja, zlasti pri

bolnikih z akutnimi okužbami ali dejavniki tveganja za bolezni srca, kar vključuje hipertenzijo in sladkorno bolezen, ter pri bolnikih z aritmijo v anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA je treba opraviti ustrezno klinično oceno anamneze srčnih bolezni in oceniti delovanje srca. Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov kliničnega slabšanja srčne funkcije ter bolnike ustrezno zdraviti. Pri bolnikih pri katerih so kardiovaskularni pomisleki je potrebno razmisliti o nadaljnjih preiskavah (npr. EKG, ultrazvočna preiskava srca) kot je indicirano.

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja za srčne dogodke je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili simptomi in/ali znaki ventrikularne tahiaritmije je treba zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA začasno prekiniti. Pred ponovno uvedbo zdravljenja je treba temeljito oceniti klinično razmerje med koristjo in tveganjem.

Pri bolnikih z obstoječo atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo zdravljenje z antikoagulantmi, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Če se atrijska fibrilacija pojavi med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA, je potrebno temeljito oceniti tveganje za trombembolične bolezni. Pri bolnikih z velikim tveganjem in kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne, je treba razmisliti o zdravljenju z antikoagulantmi, ki pa mora biti skrbno nadzorovano.

Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA skrbno spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja. V nekaterih od teh primerov je srčno popuščanje izzvenelo oziroma se je izboljšalo po prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka zdravila IMBRUVICA.

Cerebrovaskularni insulti

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, so poročali o primerih cerebrovaskularnega insulta, prehodnega ishemičnega napada in ishemične možganske kapi s sočasno atrijsko fibrilacijo in/ali hipertenzijo ali brez njiju. Med primeri, ki so bili poročani z zakasnitvijo, je od začetka zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA do pojava ishemičnih žilnih bolezni osrednjega živčevja večinoma minilo nekaj mesecev (več kot 1 mesec v 78 % in več kot 6 mesecev v 44 % primerov), kar poudarja potrebo po rednem spremljanju bolnikov (glejte poglavje 4.4, Srčne aritmije in Hipertenzija, ter poglavje 4.8).

Sindrom razpada tumorja

Pri zdravljenju z zdravilom IMBRUVICA so poročali o sindromu razpada tumorja (TLS – tumour lysis syndrome). Tveganje za pojav sindroma razpada tumorja je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Nemelanomski rak kože

V združenih primerjalnih randomiziranih študijah faze 3 so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA o nemelanomskih kožnih rakih poročali pogosteje kot pri bolnikih, ki so se zdravili s primerjanimi zdravili. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati glede morebitnega pojava nemelanomskega kožnega raka.

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, se je pojavljala hipertenzija (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki prejema zdravilo IMBRUVICA, je treba med celotnim potekom zdravljenja redno meriti krvni tlak in jim po potrebi uvesti ali prilagoditi odmerjanje antihipertenzivnih zdravil.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, so poročali o primerih hemofagocitne limfohistiocitoze (vključno s smrtnimi primeri). Hemofagocitna limfohistiocitoza je življenjsko nevaren sindrom patološke aktivacije imunskega sistema, za katerega so značilni klinični znaki in

simptomi zelo hudega sistemskega vnetja. Za hemofagocitno limfohistiocitozo so značilni zvišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, zvišane koncentracije feritina v serumu in citopenije. Bolnike je treba seznaniti s simptomi hemofagocitne limfohistiocitoze. Bolnike, pri katerih se razvijejo zgodnji znaki patološke aktivacije imunskega sistema, je treba takoj pregledati in pri njih razmisliti o diagnozi hemofagocitne limfohistiocitoze.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi zmernih do močnih zaviralcev CYP3A4 in zdravila IMBRUVICA lahko pride do povečane izpostavljenosti ibrutinibu in posledično do večjega tveganja za pojav toksičnosti. Pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 lahko pride do zmanjšane izpostavljenosti zdravilu IMBRUVICA in do tveganja za pomanjkanje učinkovitosti. Zato se je treba sočasni uporabi zdravila IMBRUVICA z močnimi zaviralci CYP3A4 in močnimi ali zmernimi induktorji CYP3A4 izogibati kadar koli je to mogoče. O sočasni uporabi lahko razmislite samo, kadar pričakovane koristi nedvoumno presegajo morebitno tveganje. Bolnike, ki morajo jemati zaviralce CYP3A4, je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnega delovanja zdravila IMBRUVICA (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Če je potrebna sočasna uporaba z induktorji CYP3A4, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja zdravila IMBRUVICA uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibrutinib primarno presnavlja encim 3A4 (CYP3A4) citokromoma P450.

Učinkovine, ki lahko zvečajo koncentracijo ibrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA in zdravil, ki močno ali zmerno zavirajo CYP3A4, lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, zato se je treba uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 izogibati.

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola, zelo močnega zaviralca CYP3A4, pri 18 zdravih teščih osebah je povečala izpostavljenost ibrutinibu (C_{max} 29-krat in AUC 24-krat). Simulacije v teščem stanju kažejo, da močni zaviralec CYP3A4 klaritromicin lahko 14-krat poveča AUC ibrutiniba. Pri bolnikih z malignomi celic B, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA s hrano, je sočasno jemanje vorikonazola, močnega zaviralca CYP3A4, povečalo C_{max} za 6,7-krat in AUC za 5,7-krat. Močnim zaviralcem CYP3A4 (na primer ketokonazolu, indinavirju, nelfinavirju, ritonavirju, sakvinavirju, klaritromicinu, telitromicinu, itraconazolu, nefazodonu, kobicistatu, vorikonazolu in posakonazolu) se je treba izogibati. Če mora bolnik jemati katerega od močnih zaviralcev CYP3A4, in koristi sočasne uporabe presegajo tveganja, je treba odmerek zdravila IMBRUVICA med sočasno uporabo zaviralcev zmanjšati na 140 mg ali pa začasno (za 7 dni ali manj) prekiniti zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zmerni zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih z malignomi celic B, ki jemljejo zdravilo IMBRUVICA s hrano, je sočasno jemanje eritromicina, zaviralca CYP3A4, povečalo C_{max} za 3,4-krat in AUC za 3,0-krat. Če mora bolnik uporabljati katerega od zmernih zaviralcev CYP3A4 (na primer flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amjodaron in dronedaron), je med uporabo zaviralca indicirano odmerek zdravila IMBRUVICA

zmanjšati na 280 mg. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Šibki zaviralci CYP3A4

Simulacije v stanju na tešče kažejo, da šibka zaviralca CYP3A4 azitromicin in fluvoksamin lahko povečata AUC ibrutiniba za < 2-krat. V kombinaciji s šibkimi zaviralci prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnega delovanja zdravila in po potrebi upoštevati smernice za prilagajanje odmerka.

Pri osmih zdravih prostovoljcih je sočasno uživanje soka grenivke, ki vsebuje zaviralce CYP3A4, povečalo izpostavljenost ($C_{\max}$ in AUC) ibrutinibu za približno 4-krat oziroma 2-krat. Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA se je treba izogibati uživanju grenivk in seviljskih pomaranč, ker vsebujejo zmerne zaviralce CYP3A4 (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo ibrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zdravila IMBRUVICA z induktorji CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo ibrutiniba v plazmi.

Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja CYP3A4, pri 18 zdravih teščajih osebah je zmanjšala izpostavljenost ibrutinibu ($C_{\max}$ za 92% in AUC za 90%). Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A (na primer karbamazepina, rifampicina, fenitoina). Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA je uporaba rastlinskih pripravkov s šentjanževko kontraindicirana, ker se lahko zmanjša učinkovitost zdravila. Razmisliti velja o uporabi drugih učinkovin, ki v manjši meri inducirajo CYP3A4. Če je potrebna uporaba močnega ali zmernega induktorja CYP3A4 in pričakovana korist presega morebitno tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravilo IMBRUVICA se sočasno lahko uporablja z blagimi induktorji, vendar je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov pomanjkanja učinkovitosti.

Topnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. Pri zdravih teščajih osebah, ki so prejele enkratni 560 mg odmerek ibrutiniba po jemanju 40 mg omeprazola enkrat na dan, 5 dni (glejte poglavje 5.2), so opazili nižjo vrednost $C_{\max}$. Ni dokazov, da bila nižja vrednost $C_{\max}$ klinično pomembna in v ključnih kliničnih študijah so zdravila, ki zvišajo pH želodca (npr. zaviralci protonске črpalke) uporabljali brez omejitev.

Zdravila, pri katerih ibrutinib lahko vpliva na plazemsko koncentracijo

In vitro ibrutinib zavira P-glikoprotein in protein pri odpornosti za raka dojke (BCRP-breast cancer resistance protein). Kliničnih podatkov o tem medsebojnem delovanju ni, zato ni mogoče izključiti možnosti, da bi ibrutinib pri terapevtskih odmerkih zaviral P-glikoprotein in BCRP v črevesju. Da bi zmanjšali možnost medsebojnega delovanja v prebavilih, je treba substrate P-glikoproteina ali BCRP, ki imajo ozko peroralno terapevtsko okno, kot sta digoksin ali metotreksat, jemati najmanj 6 ur pred odmerjanjem zdravila IMBRUVICA oziroma najmanj 6 ur po njem. Ibrutinib lahko zavira tudi BCRP v jetrih in zveča izpostavljenost zdravilom, katerih izločanje skozi jetra je povezano z BCRP, kot je rosvastatin.

V študijah pri bolnikih s KLL so pri uporabi ibrutiniba (420 mg) v kombinaciji z venetoklaksom (400 mg) izmerili večjo izpostavljenost (približno 1,8-krat večjo na osnovi AUC) venetoklaksu v primerjavi s podatki za monoterapijo z venetoklaksom.

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri bolnikih z malignomi celic B, ibrutinib v enkratnem, 560 mg odmerku ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost substratu CYP3A4 midazolamu. V isti študiji, 2 tedensko zdravljenje z ibrutinibom v odmerku 560 mg na dan, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko oralnih kontraceptivov (etiniletradiol in levonorgestrel), substrata CYP3A4 midazolama ali substrata CYP2B6 bupropiona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Glede na ugotovitve pri živalih bi zdravilo IMBRUVICA pri uporabi med nosečnostjo lahko imelo škodljiv učinek na plod. Ženske morajo v času jemanja zdravila IMBRUVICA in še 3 mesece po zaključku zdravljenja paziti, da ne zanosijo. Zato morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA in še tri mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Zdravila IMBRUVICA ne smete uporabljati pri nosečnicah. Podatkov o uporabi zdravila IMBRUVICA pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se ibrutinib ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Tveganja za dojene otroke ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih ali samicah, ki so prejemale odmerke do največ 100 mg/kg/dan (odmerek, ekvivalenten odmerku 16 mg/kg/dan pri ljudeh) (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu ibrutiniba na plodnost pri ljudeh ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IMBRUVICA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo IMBRUVICA, so poročali o utrujenosti, omotičnosti in asteniji, kar je treba upoštevati pri presoji bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki so bili diareja, nevtropenija, mišičnoskeletna bolečina, krvavitve (podplutbe), izpuščaj, navzea, trombocitopenija, artralgijska in okužba zgornjih dihal. Najpogostejši ($\geq 5\%$) neželeni učinki stopnje 3/4 so bili nevtropenija, limfocitoza, trombocitopenija, hipertenzija in pljučnica.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z ibrutinibom zaradi malignomov celic B, in neželeni učinki, poročani po začetku trženja zdravila, so navedeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Povzetek za bolnike z malignomom celic B

Podatki o varnosti zdravila temeljijo na združenih podatkih 1981 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom IMBRUVICA v štirih kliničnih študijah faze 2, osmih randomiziranih študijah faze 3 in podatkih po začetku trženja zdravila. Podatki iz študije TRIANGLE niso vključeni v navedene združene podatke in so predstavljeni ločeno v Preglednici 3. V kliničnih študijah so bolniki z MCL prejeli 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan, bolniki s KLL ali WM pa 420 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan. Vsi bolniki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo IMBRUVICA, dokler so ga dobro prenašali ali do napredovanja bolezni, razen v študijah z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom, v katerih je bilo trajanje zdravljenja vnaprej določeno (študiji CLL3011 in PCYC-1142-CA). Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA v združeni bazi podatkov je bilo 14,7 meseca. Mediano trajanje zdravljenja pri KLL/SLL je bilo 14,7 meseca (do

največ 52 mesecev); pri MCL je bilo 11,7 meseca (do največ 28 mesecev); pri WM je bilo 21,6 meseca (do največ 37 mesecev).

Preglednica 2: Neželeni učinki poročani v kliničnih študijah ali med spremljanjem v obdobju trženja pri bolnikih z malignomi celic B[†]

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje (%)	Stopnje ≥ 3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	pljučnica ^{*, #}	12	7
		okužba zgornjih dihal	21	1
		okužba kože [*]	15	2
	pogosti	sepsa ^{*, #}	3	3
		okužba sečil	9	1
		sinusitis [*]	9	1
	občasni	kriptokokna okužba [*]	< 1	0
		pnevmocistična okužba ^{*, #}	< 1	< 1
		okužba z aspergilusom [*]	< 1	< 1
reaktivacija hepatitisa B ^{@, #}		< 1	< 1	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	nemelanomski kožni raki [*]	5	1
		bazalnocelični karcinom	3	< 1
		skvamozni karcinom	1	< 1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija [*]	39	31
		trombocitopenija [*]	29	8
		limfocitoza [*]	15	11
	pogosti	febrilna nevtropenija	4	4
		limfocitoza	4	4
redki	sindrom levkostaze	< 1	< 1	
Bolezni imunskega sistema	pogosti	intersticijska bolezen pljuč ^{*, #}	2	< 1
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperurikemija	9	1
	občasni	sindrom razpada tumorja	1	1
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost	12	< 1
		glavobol	19	1
	pogosti	periferna nevropatija [*]	7	< 1
	občasni	cerebrovaskularni insult [#]	< 1	< 1
		prehodni ishemični napad	< 1	< 1
ishemična možganska kap [#]		< 1	< 1	
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid	6	0
	občasni	krvavitev očesa [‡]	< 1	0
		uveitis [*]	< 1	0
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje ^{*, #}	2	1
		atrijska fibrilacija	8	4
	občasni	ventrikularna tahiaritmija ^{*, #}	1	< 1
		zastoj srca [#]	< 1	< 1
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev ^{*, #}	35	1
		podplutba [*]	27	< 1
		hipertenzija [*]	18	8
	pogosti	krvavitev iz nosu	9	< 1
		petehije	7	0
občasni	subduralni hematomi [#]	1	< 1	
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja	47	4
		bruhanje	15	1
		stomatitis [*]	17	1
		navzea	31	1
		obstipacija	16	< 1
		dispepsija	11	< 1
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	odpoved jeter ^{*, #}	< 1	< 1

Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj*	34	3
	pogosti	urtikarija	1	< 1
		eritem	3	< 1
		lomljenje nohtov	4	0
	občasni	angioedem	< 1	< 1
		panikulitis*	< 1	< 1
		nevtrofilne dermatoze*	< 1	< 1
		piogeni granulom	< 1	0
		kožni vaskulitis	< 1	0
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom	< 1	< 1
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgiya	24	2
		mišični krči	15	< 1
		mišičnoskeletne bolečine*	36	3
Bolezni sečil	pogosti	akutna poškodba ledvic [#]	< 2	< 1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija	19	1
		periferni edem	16	1
Preiskave	zelo pogosti	zvišana koncentracija kreatinina v krvi	10	< 1

† pogostnosti so zaokrožene na najbližje celo število

* vključuje več izrazov za ta neželeni učinek

‡ v nekaterih primerih povezano z izgubo vida

vključuje dogodke s smrtnim izidom

@ pri selekciji so uporabili specifičen izraz klasifikacije neželenih učinkov (LLT-Lower level term)

Povzetek za bolnike s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

Varnostni profil zdravila temelji na podatkih 265 bolnikov (iz skupine z zdravilom IMBRUVICA), ki so jih zdravili z zdravilom IMBRUVICA v študiji faze 3 TRIANGLE. Bolniki so prejeli 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan po režimu zdravljenja TRIANGLE (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje zdravljenja v skupini z zdravilom IMBRUVICA je bilo 28,5 meseca.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA v študiji TRIANGLE[†]

		N=265		
Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje (%)	Stopnje ≥3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	pljučnica* [#]	16	9
		okužba kože*	12	3
	pogosti	okužba zgornjih dihal	6	<1
		sepsa*	2	2
		okužba sečil	6	<1
		sinusitis*	6	1
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	okužbe z aspergilusom*	1	<1
		nemelanomski rak kože*	1	<1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija*	69	61
		nevtropenija*	63	60
		febrilna nevtropenija	14	14
	pogosti	levkocitoza	3	1
Bolezni imunskega sistema	pogosti	intersticijska bolezen pljuč*	5	1
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperurikemija	8	3
		sindrom tumorske lize*	3	3
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna nevropatija*	35	3
		glavobol	11	1

	pogosti	omotičnost	6	<1
	občasni	prehodni ishemični napad	1	0
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid	1	0
		krvavitev očesa	<1	0
Srčne bolezni	pogosti	atrijska fibrilacija	10	4
		srčno popuščanje*	2	0
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev*	14	2
		hipertenzija*	14	5
	pogosti	podplutba*	8	1
		krvavitev iz nosu	6	1
		petehije	3	0
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea	32	4
		diareja	28	5
		bruhanje	18	4
		stomatitis*	11	2
		obstipacija	17	<1
	pogosti	dispepsija	8	0
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj*	23	2
	pogosti	eritem	5	0
		lomljenje nohtov	2	0
	občasni	urtikarija	<1	0
		angioedem	1	0
		kožni vaskulitis	<1	0
		panikulitis*	1	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine*	19	2
	pogosti	mišični krči	9	1
		artralgijska	8	1
Bolezni sečil	zelo pogosti	akutna poškodba ledvic	11	5
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	pireksija	22	2
	pogosti	periferni edem	5	0
Preiskave	zelo pogosti	zvišana koncentracija kreatinina v krvi	16	1

† pogostnosti so zaokrožene na najbližje celo število

* izrazi združeni v skupine

vključuje dogodke s smrtnim izidom

Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitev zdravljenja in zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov zdravljenja

Med 1981 bolniki, pri katerih so malignome celic B zdravili z zdravilom IMBRUVICA, jih je 6% prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov (vključno s pljučnico, atrijsko fibrilacijo, nevtropenijo, izpuščajem, trombocitopenijo in krvavitvijo). Zaradi pojava neželenih učinkov so odmerek zmanjšali pri približno 8% bolnikov. V študiji faze 3 TRIANGLE, v katero je bilo vključenih 265 bolnikov s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri 13% bolnikov v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Med temi neželenimi učinki so bili nevtropenija, pljučnica, atrijska fibrilacija, akutna poškodba ledvic, diareja, izpuščaj in intersticijska bolezen pljuč. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zmanjšati odmerek, so se pojavili pri približno 12% bolnikov v skupini z zdravilom IMBRUVICA.

Starejši

Med 1981 bolniki, zdravljenimi z zdravilom IMBRUVICA, jih je bilo 50% starih 65 let ali več. Pri starejših bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, sta se pogostejše pojavljali pljučnica stopnje 3 ali več (pri 11% bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 4% bolnikov, starih < 65 let) in trombocitopenija (pri 11% bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 5% bolnikov, starih < 65 let).

Varnost pri dolgotrajni uporabi

Podatke o varnosti pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom IMBRUVICA v obdobju 5 let so analizirali pri 1284 bolnikih (predhodno nezdravljenih za KLL/SLL, n=162, bolnikih s ponovitvijo/na zdravljenje neodzivno KLL/SLL n=646, bolnikih s ponovitvijo/na zdravljenje neodzivnim MCL n=370 in bolnikih z WM n=106). Mediano trajanje zdravljenja pri KLL/SLL je bilo 51 mesecev (od

0,2 meseca do 98 mesecev), pri tem je 70% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 52% pa več kot 4 leta. Mediano trajanje zdravljenja pri MCL je bilo 11 mesecev (od 0 do 87 mesecev), pri tem je 31% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 17% pa več kot 4 leta. Mediano trajanje zdravljenja pri WM je bilo 47 mesecev (od 0,3 meseca do 61 mesecev), pri tem je 78% bolnikov prejelo zdravljenje več kot 2 leti, 46% pa več kot 4 leta. Že znan celokupni varnostni profil pri bolnikih, ki so izpostavljeni zdravlilu IMBRUVICA, se ni spremenil z izjemo povečanja prevalece hipertenzije, novih varnostnih pomislekov pa niso ugotovili. Prevalenca hipertenzije stopnje 3 ali več je bila 4% (leto 0-1), 7% (leto 1-2), 9% (leto 2-3), 9% (leto 3-4) in 9% (leto 4-5). Celokupna incidenca v 5-letnem obdobju je bila 11%.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti temelji na podatkih iz študije faze 3 z uporabo zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z osnovnim zdravljenjem bodisi z rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom, etopozidom in deksametazonom (RICE) ali z rituksimabom, vinkristinom, ifosfamidom, karboplatinom, idarubicinom in deksametazonom (RVIC), v primerjavi z uporabo samo osnovnega zdravljenja pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih (starih od 3 do 19 let) s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B (glejte poglavje 5.1). Novih neželenih učinkov v tej študiji niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

O učinkih prevelikega odmerjanja zdravila IMBRUVICA je zelo malo podatkov. V študiji faze 1, v kateri so bolniki prejeli od 12,5 mg/kg/dan (1400 mg/dan), niso dosegli največjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo. V drugi študiji se je pri enem zdravem preiskovancu, ki je prejel 1680 mg zdravila, pojavilo reverzibilno zvečanje koncentracij jetrnih encimov 4. stopnje [aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT)]. Za zdravilo IMBRUVICA ni specifičnega antidota. Bolnike, ki zaužijejo večji odmerek od priporočenega, je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EL01.

Mehanizem delovanja

Ibrutinib je majhna molekula z močnim zaviralnim delovanjem na Brutonovo tirozinsko kinazo (BTK). Ibrutinib tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom (Cys-481) na aktivnem mestu BTK, kar povzroči dolgotrajno zaviranje aktivnosti tega encima. BTK, ki sodi v družino kinaz Tec, je pomembna signalna molekula za biokemične poti B-celičnega antigenskega receptorja (BCR) in citokinskih receptorjev. Biokemična pot B-celičnega antigenskega receptorja je vpletena v patogenezo številnih malignih bolezni celic B, vključno z limfomom plaščnih celic, difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), folikularnim limfomom in kronično limfocitno levkemijo. Signaliziranje preko površinskih receptorjev celic B je ključna naloga Brutonove tirozinske kinaze in povzroča aktivacijo biokemične poti, ki je potrebna za potovanje, kemotakso in adhezijo celic B. Rezultati predkliničnih študij kažejo, da ibrutinib učinkovito zavira proliferacijo malignih celic B in njihovo preživetje *in vivo* ter migracijo celic in adhezijo substratov *in vitro*.

V predkliničnih tumorskih modelih je kombinacija ibrutiniba in venetoklaksa povzročila večji obseg apoptoze in protitumorske aktivnosti kot samostojna uporaba vsake od učinkovin. Zaradi zaviranja Brutonove tirozinske kinaze z ibrutinibom so tumorske celice KLL v večji meri odvisne od proteinov BCL-2, ki uravnavajo procese za preživetje celice, venetoklaks pa zavira proteine BCL-2, kar vodi v apoptozo.

Limfocitoza

Pri približno treh četrtinah bolnikov s kronično limfocitno levkemijo, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA, so po uvedbi zdravljenja opazili reverzibilno povečanje števila limfocitov (in sicer ≥ 50 -odstotno povečanje glede na izhodiščno vrednost in absolutno število limfocitov 5000/mikroliter), kar je bilo pogosto povezano z zmanjšanjem limfadenopatije. Ta učinek so opazili tudi pri približno eni tretjini bolnikov s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko limfoma pljučnih celic, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA. Tovrstna limfocitoza je farmakodinamični učinek in se je ne sme obravnavati kot napredovanje bolezni, če ni drugih kliničnih znakov. Pri obeh vrstah bolezni se limfocitoza običajno pojavi v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA in praviloma izzveni v mediano 8,0 tedna pri bolnikih z limfomom pljučnih celic in v 14 tednih pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo. Pri nekaterih bolnikih so opazili velik porast števila cirkulirajočih limfocitov (na primer na $> 400\,000$ /mikroliter).

Pri bolnikih z WM, zdravljenih z zdravilom IMBRUVICA, limfocitoze niso opazili.

Agregacija trombocitov *in vitro*

V *in vitro* študiji je ibrutinib zaviral s kolagenom povzročeno agregacijo trombocitov. Pri sočasni uporabi ibrutiniba z drugimi agonisti agregacije trombocitov ibrutinib ni pomembno zaviral agregacije trombocitov.

Vpliv na QT/QTc interval in elektrofiziologijo srca

Vpliv ibrutiniba na QTc interval so ocenjevali pri 20 zdravih moških in ženskah v randomizirani, dvojno slepi s placebom in učinkovino nadzorovani temeljiti študiji QTc. Ibrutinib ni klinično pomembno podaljšal intervala QTc pri supratrapevtskem odmerku 1.680 mg. Največja zgornja meja dvostranskega 90% intervala zaupanja povprečne razlike med ibrutinibom in placebom, prilagojena izhodiščni vrednosti je bila manj kot 10 ms. V isti študiji so opazili od koncentracije odvisno skrajšanje intervala QTc (-5,3 ms [90% IZ: -9,4; -1,1] pri $C_{\max}$ 719 ng/ml po supratrapevtskem odmerku 1680 mg).

Klinična učinkovitost in varnost

MCL

Kombinirano zdravljenje pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL, ki so bili primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, odprti klinični študiji faze 3 s tremi študijskimi skupinami (TRIANGLE). V študiji TRIANGLE so randomizirali 870 bolnikov v razmerju 1:1:1 na eno od naslednjih kombinacij:

- skupina IMBRUVICA: 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan (na 1. – 19. dan) v kombinaciji z R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato 2 leti 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan;
- skupina IMBRUVICA + ASCT: 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan (na 1. – 19. dan) v kombinaciji z R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato visokoodmerna kemoterapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, nato pa še 2 leti 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan;
- skupina ASCT: R-CHOP v treh 21-dnevnih krogih (1., 3. in 5. krog) oziroma z R-DHAP izmenično v drugih treh 21-dnevnih krogih (2., 4. in 6. krog) kot indukcijsko zdravljenje in nato

visokoodmerna kemoterapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (kontrolna skupina).

Učinkovitost in varnost so izvedli na podatkih 809 bolnikov iz populacije celotnega nabora za analizo (FAS – full analysis set) s 3 parnimi primerjavami 3 študijskih skupin: skupina IMBRUVICA + ASCT v primerjavi s skupino ASCT; skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT in skupina IMBRUVICA + ASCT v primerjavi s skupino IMBRUVICA. Populacija FAS je vključevala bolnike, ki so bodisi izrecno dovolili, da uporabijo njihove podatke v skladu s Splošno uredbo EU o varstvu podatkov, ali pa so pred tem umrli. Prikazani rezultati so samo iz podatkov skupine IMBRUVICA (N=265) in skupine ASCT (N=268).

Indukcijsko zdravljenje je bilo enako v vseh treh študijskih skupinah: R-CHOP (rituksimab 375 mg/m² na dan 0 ali 1. dan, ciklofosfamid 750 mg/m² na 1. dan, doksorubicin 50 mg/m² na 1. dan, vinkristin 1,4 mg/m² do največ 2 mg na 1. dan in prednizon 100 mg na 1. -5. dan) v izmenjavi z R-DHAP (rituksimab 375 mg/m² na dan 0 ali 1. dan, deksametazon 40 mg na 1. -4. dan, Ara-C 2x 2 g/m² vsakih 12 ur na 2. dan, cisplatin 100 mg/m² (ali kot druga možnost oksaliplatin 130 mg/m²) na 1. dan in G-CSF 5 µg/kg od 6. dne do izboljšanja števila belih krvnih celic (WBC)). Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je bilo dovoljeno v vseh študijskih skupinah (59,7% v skupini IMBRUVICA; 62,5% v skupini ASCT) v skladu z nacionalnimi smernicami zdravljenja.

Mediana starost bolnikov je bila 57 let (od 27 do 65 let), 78% jih je bilo moškega spola in 99% je bilo belcev. Osemindeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Ob izhodišču je imelo 86% bolnikov stadij bolezni IV po sistemu Ann Arbor. 57%, 28% oziroma 15% bolnikov je imelo nizko, intermediarno oziroma visoko tveganje glede na MCL mednarodni prognostični indeks (MIPI - MCL International Prognostic Index). 11,6% bolnikov je imelo tumor blastoidne ali pleomorfne histologije. Izražanje P53 so ocenili pri 64,6% bolnikov in pri 14,1% teh bolnikov je bila izraženost P53 >50%. Proliferacijski indeks Ki-67 so ocenili pri 88,3% bolnikov, med njimi je imelo 32,9% proliferacijski indeks >30%.

Tumorski odgovor so ocenjevali po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group) za ne-Hodgkinov limfom (2007). Primarni cilj opazovanja je bil preživetje brez neuspeha (FFS - failure free survival), ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do tistega izmed naslednjih dogodkov, ki se zgodi najprej: stabilna bolezen ob koncu indukcijske kemoimunoterapije, napredovanje bolezni ali smrt iz kateregakoli vzroka.

Rezultati učinkovitosti z mediano trajanja spremljanja bolnikov v študiji TRIANGLE 54,9 meseca so prikazani v Preglednici 4, sliki 1 in 2 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji za FFS in OS.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (študija TRIANGLE) (populacija FAS)

Cilj opazovanja	skupina IMBRUVICA N=268	skupina ASCT N=269
<i>Preživetje brez neuspeha</i>[±]		
število dogodkov (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
stabilna bolezen ob koncu indukcije	1 (0,4%)	5 (1,9%)
napredovanje bolezni	49 (18,3%)	60 (22,3%)
smrtni dogodki	11 (4,1%)	22 (8,2%)
mediana (95% IZ), meseci	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT HR (98,33% IZ) (vrednost p) [*]	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<i>Celokupno preživetje</i>[§]		
število smrti (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
skupina IMBRUVICA v primerjavi s skupino ASCT HR (95% IZ) (vrednost p) [*]	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<i>Celokupni delež odgovora (%)</i>[§]	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
<i>Stopnja CR (%)</i>[§] (95 % CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4 %)

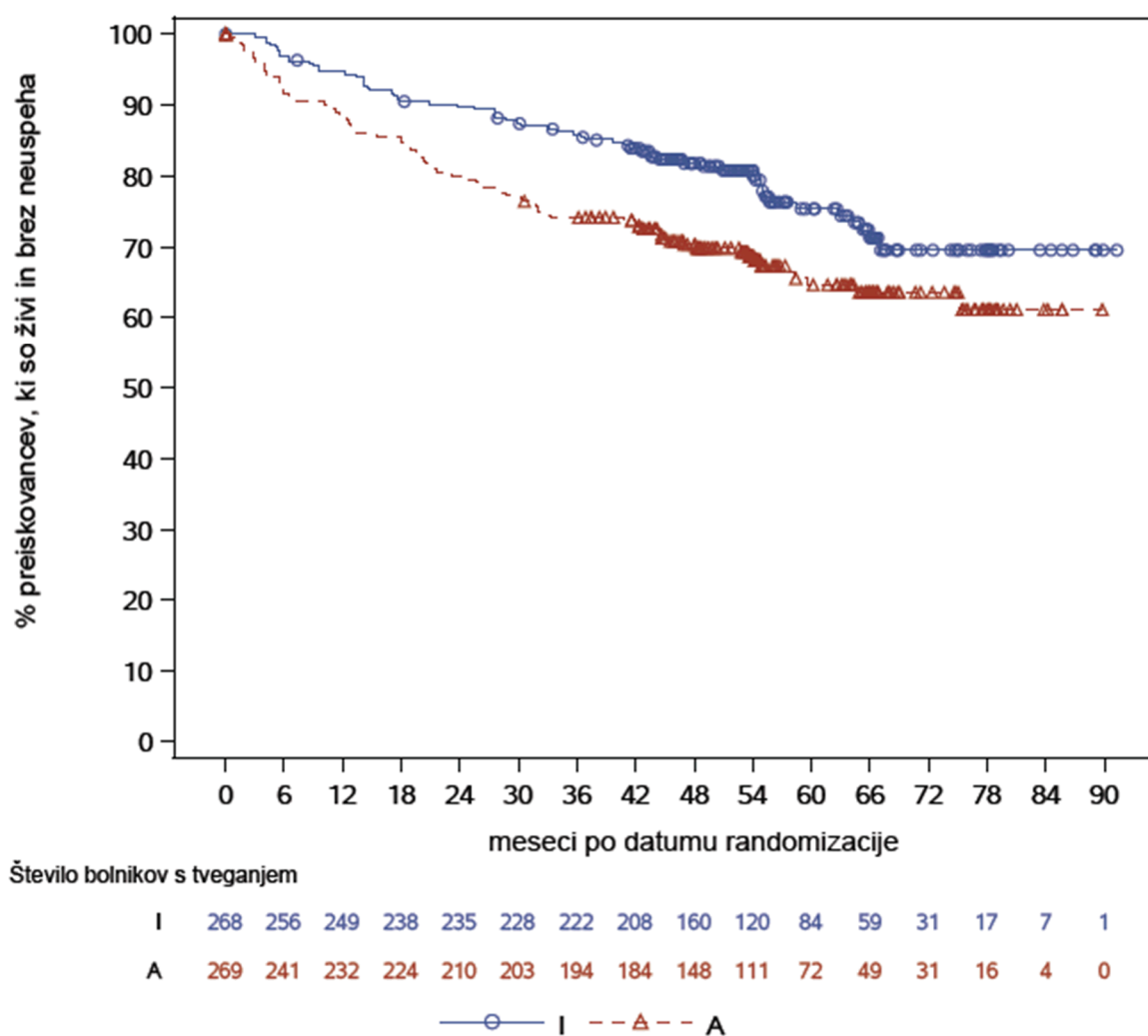
FFS (failure-free survival) = preživetje brez neuspeha; NE (not estimable) = ocena ni mogoča; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti (na osnovi nestratificiranega Coxovega regresijskega modela); RR (relative risk) = relativno tveganje; IZ = interval zaupanja; CR (complete response) = popolni odziv; FAS (final analysis set) = nabor za zaključno analizo

[±]rezultati FFS niso nadzorovani za napako tipa 1, ker so jih pridobili z naknadnimi analizami za namene registracije

^{*}dvostranske vrednosti p na osnovi nestratificiranega testa log-rank; vrednosti p so testirane na stopnjo značilnosti v višini p<0,0167

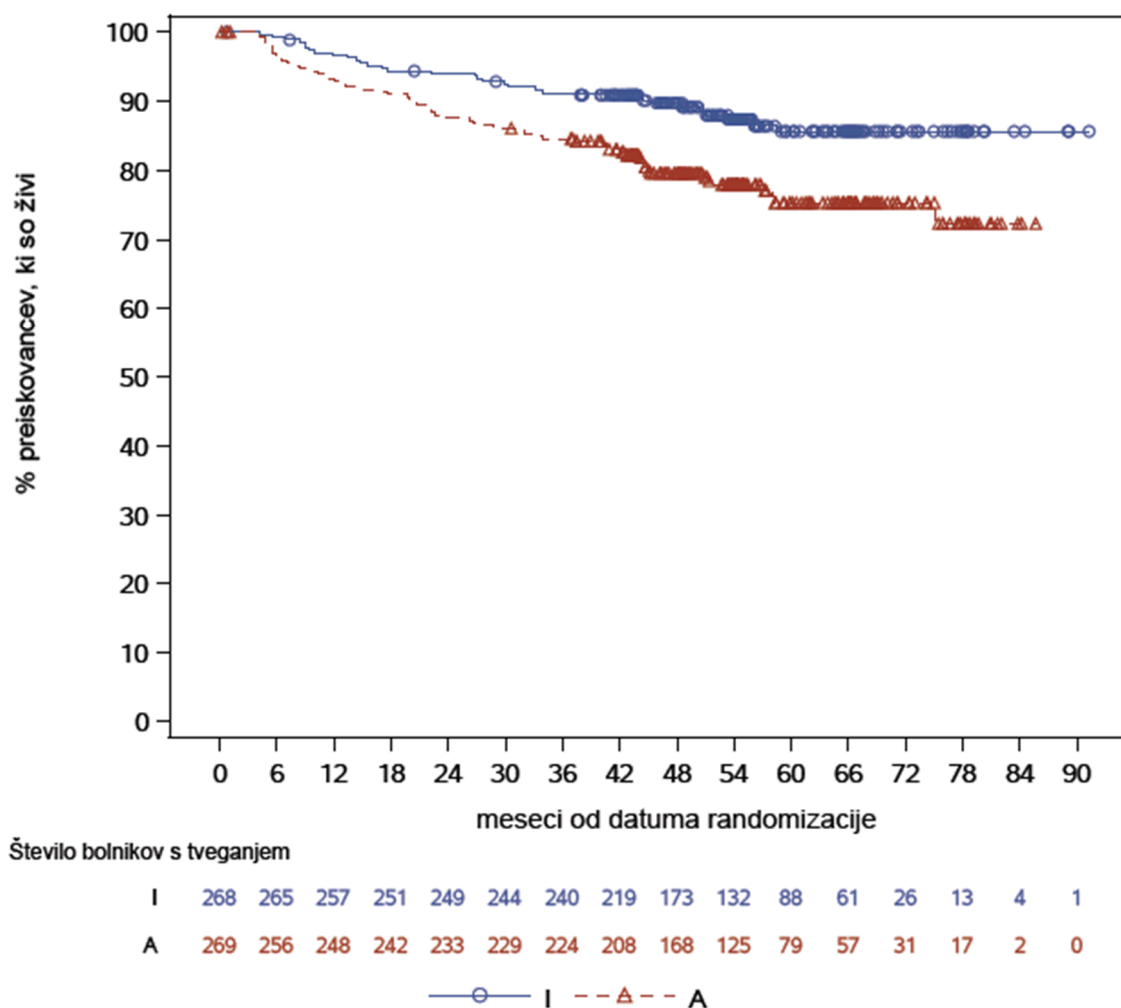
[§]prikazani rezultati so pridobljeni z opisno analizo

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez neuspeha po oceni evropske mreže za MCL (European MCL Network) v študiji TRIANGLE (populacija FAS)*



* I = IMBRUVICA; A = ASCT

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja[§] v študiji TRIANGLE (populacija FAS)*



* I = IMBRUVICA; A = ASCT

[§]prikazani rezultati so pridobljeni z opisno analizo

Bolniki z MCL, ki so prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje Samostojno zdravilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko MCL so ocenjevali v eni sami odprti multicentrični študiji faze 2 (PCYC-1104-CA), ki je vključevala 111 bolnikov. Njihova mediana starost je bila 68 let (od 40 do 84 let), 77% jih je bilo moškega spola in 92% je bilo belcev. Bolniki z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 3 ali več niso smeli biti vključeni v študijo. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 42 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa 3 (od 1 do 5 terapij), kar vključuje 35% bolnikov s predhodno visokoodmerno kemoterapijo, 43% s predhodno uporabo bortezomiba, 24% s predhodno uporabo lenalidomida in 11% s predhodno avtologno ali alogeno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Ob izhodišču na izbirnem (angl. screening) obisku je imelo 39% bolnikov bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 49% jih je imelo ocenjeno visoko tveganje s poenostavljenim mednarodnim prognostičnim indeksom limfoma plaščnih celic (angl. Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) in 72% bolnikov je imelo napredovali stadij bolezni (razširitev bolezni izven bezgavk in/ali zajetost kostnega mozga).

Bolniki so prejeli zdravilo IMBRUVICA peroralno v odmerku 560 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni oziroma do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Tumorski odgovor so ocenjevali po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG - International Working Group) za ne-Hodgkinove limfome. Primarni cilj opazovanja v tej študiji je bil celokupni delež odgovora (ORR - Overall Response Rate) po oceni raziskovalca. Odgovori na zdravilo IMBRUVICA so prikazani v Preglednici 5.

Preglednica 5: ORR in DOR pri bolnikih s ponovitvijo oziroma neodzivno obliko MCL (študija PCYC-1104-CA)

	skupaj N = 111
ORR (%)	67,6
95% IZ (%)	(58,0; 76,1)
popolni odgovor (CR – Complete Response) (%)	20,7
delni odgovor (PR - Partial Response) (%)	46,8
mediana trajanja odgovora (meseci)	17,5 (15,8; ND)
mediana časa do začetnega odgovora, meseci (razpon)	1,9 (1,4-13,7)
mediana časa do popolnega odgovora, meseci (razpon)	5,5 (1,7; 11,5)

IZ = interval zaupanja, CR (complete response) = popolni odgovor, DOR (duration of response) = trajanje odgovora, ND = ni dosežen

Podatke o učinkovitosti je dodatno ocenila neodvisna komisija za pregled podatkov (IRC - Independent Review Committee) in ugotovila, da je ORR znašal 69%, pri čemer je bilo bolnikov s popolnim odgovorom 21%, bolnikov z delnim odgovorom pa 48%. IRC je ugotovila, da je bila mediana trajanja odgovora 19,6 meseca.

Celokupni odgovor na zdravilo IMBRUVICA ni bil odvisen od predhodnega zdravljenja, vključno z uporabo bortezomiba in lenalidomida, oziroma od osnovnega tveganja/prognostičnih dejavnikov, prisotnosti velike tumorske mase ter spola ali starosti bolnika.

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA so dokazali v multicentrični, randomizirani, odprti, klinični študiji faze 3, v katero je bilo vključenih 280 bolnikov z MCL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja (študija MCL3001). Bolnike so randomizirali 1:1 na prejemanje 560 mg zdravila IMBRUVICA enkrat na dan, 21 dni oziroma 175 mg temsirolimusa intravensko na 1., 8. 15. dan v prvem krogu zdravljenja, nato pa 75 mg na 1., 8. 15. dan v vsakem naslednjem 21-dnevem krogu zdravljenja. Zdravljenje v obeh skupinah je potekalo do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Mediana starost bolnikov je bila 68 let (razpon, 34; 88 let), 74% jih je bilo moškega spola in 87% je bilo belcev. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 43 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa 2 (od 1 do 9 terapij), kar vključuje 51% bolnikov s predhodno visokoodmerno kemoterapijo, 18% s predhodno uporabo bortezomiba, 5% s predhodno uporabo lenalidomida in 24% s predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Ob izhodišču na izbirnem (angl. screening) obisku je imelo 53% bolnikov bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 21% jih je imelo ocenjeno visoko tveganje s poenostavljenim mednarodnim prognostičnim indeksom MIPI, pri 60% bolnikov se je bolezen razširila izven bezgavk in 54% bolnikov je zajela kostni mozeg.

Podatke o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS - Progression Free Survival) je ocenjevala IRC po popravljenih kriterijih mednarodne delovne skupine (IWG) za ne-Hodgkinove limfome (NHL - non-Hodgkin's lymphoma). Rezultati učinkovitosti za študijo MCL3001 so prikazani v Preglednici 6, Slika 3 pa prikazuje Kaplan-Meierjevo krivuljo za PFS.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovitvijo oziroma neodzivno obliko MCL (študija MCL3001)

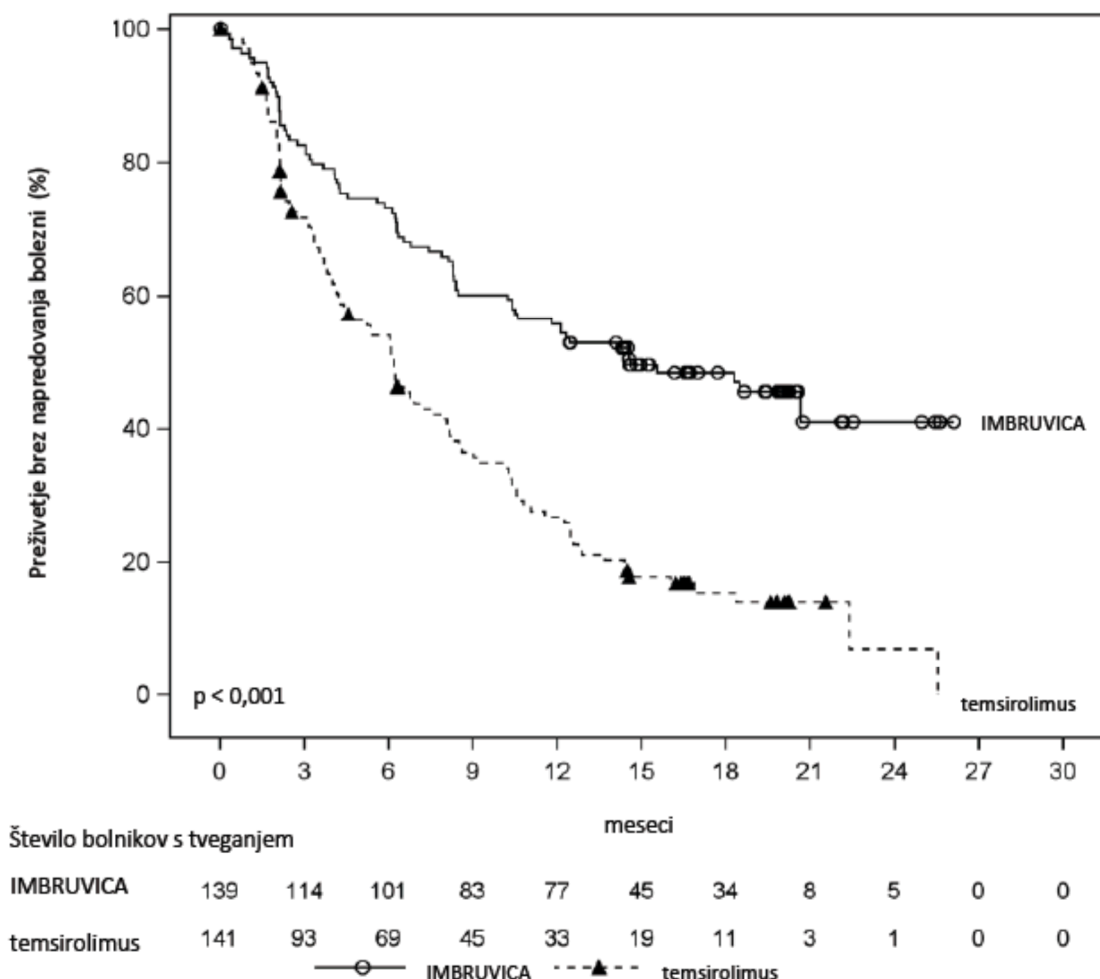
Cilji opazovanja	IMBRUVICA N = 139	temsirolimus N = 141
PFS ^a		
mediana PFS (95% IZ), (meseci)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% IZ: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
vrednost-p	p < 0,0001	

NE (not estimable) = ocena ni mogoča, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni

^a ocenjeno s strani IRC

Pri manjšem deležu bolnikov, zdravljenih z ibrutinibom je prišlo do klinično pomembnega poslabšanja simptomov limfoma v primerjavi s temsirolimusom (27% proti 52%), čas do poslabšanja simptomov pa je bil počasnejši pri ibrutinibu v primerjavi s temsirolimusom (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja; (ITT-Intention To Treat Population) v študiji MCL3001



KLL

Bolniki s predhodno nezdravljeno KLL

Samostojno zdravilo

Randomizirano, multicentrično, odprto študijo faze 3 zdravila IMBRUVICA v primerjavi s klorambucilom (študija PCYC-1115-CA) so izvedli pri bolnikih s še nezdravljeno KLL, starih 65 let ali več. Bolniki, stari od 65 do 70 let, so morali imeti najmanj eno pridruženo bolezen, zaradi katere uporaba kemoimunoterapija z fludarabinom, ciklofosfamidom in rituksimabom v prvi liniji zdravljenja ni bila mogoča. Bolniki ($n = 269$) so bili randomizirani 1:1 na zdravilo IMBRUVICA v odmerku 420 mg/dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila, ali na klorambucil v začetnem odmerku 0,5 mg/kg, na 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega kroga zdravljenja, za največ 12 krogov, z možnostjo povečanja odmerka na 0,8 mg/kg, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravila. Po potrjenem napredovanju bolezni so bolniki na klorambucilu lahko prešli na zdravljenje z ibrutinibom.

Mediana starost bolnikov je bila 73 let (od 65 do 90 let), 63% jih je bilo moškega spola, 91% je bilo belcev. Enaindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 9% pa ECOG 2. V študijo je bilo vključenih 269 bolnikov s KLL. Ob izhodišču je imelo 45% bolnikov napredovali klinični stadij (stadij II ali IV po Rai-u), 35% bolnikov je imelo vsaj en tumor ≥ 5 cm, 39% bolnikov anemijo, 23% bolnikov trombocitopenijo, 65% bolnikov zvišan $\beta 2$ mikroglobulin > 3500 mcg/l, 47% bolnikov CrCl < 60 ml/min, 20% bolnikov delecijo 11q, 6%

bolnikov je imelo delecijo 17p oziroma mutacijo gena za tumorski protein 53 (TP53) in 44% bolnikov je imelo nemutiran gen za variabilni del težke verige imunoglobulina (IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region).

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS- Progression free survival), ki jih je ocenila IRC glede na kriterije mednarodnega seminarja za KLL (IWCLL – International Workshop on CLL) so pokazali 84% statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA. Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1115-CA so prikazani v Preglednici 7, Sliki 4 in 5 pa prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS.

Pri ITT populaciji bolnikov je v prid ibrutinibu v primerjavi s klorambicilom prišlo do statistično značilnega dolgotrajnega izboljšanja v številu trombocitov ali koncentraciji hemoglobina. Pri bolnikih z izhodiščnimi citopenijami je pri zdravljenju z ibrutinibom v primerjavi s klorambucilom prišlo do dolgotrajnega hematološkega izboljšanja : trombociti 77,1% proti 42,9%; hemoglobin 84,3% proti 45,5%.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1115-CA

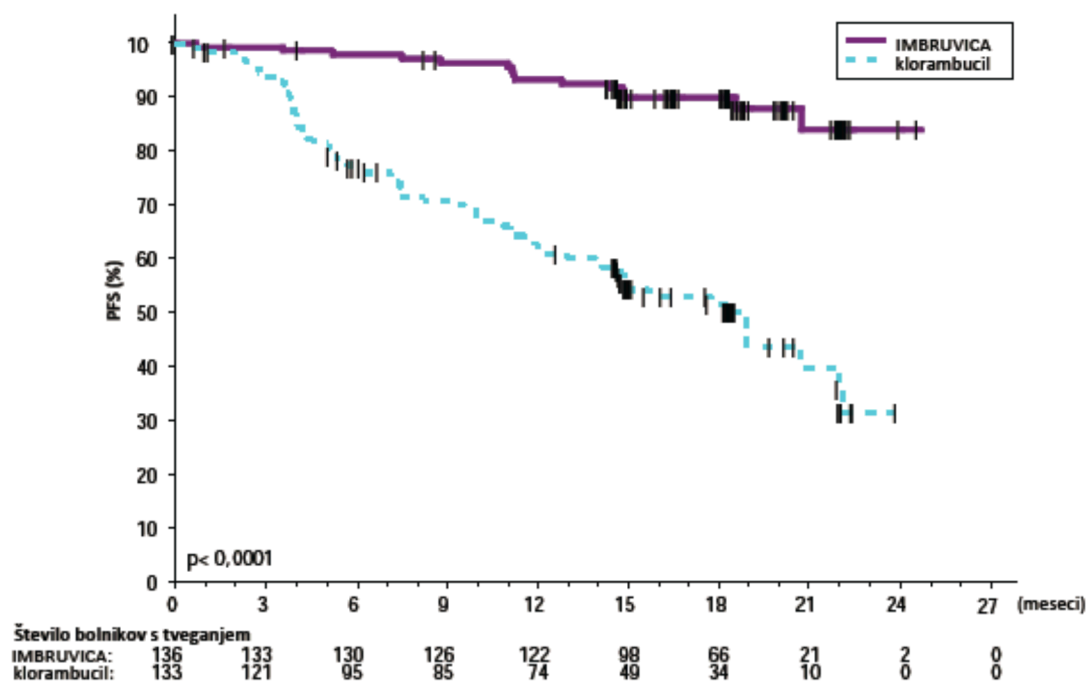
Rezultati učinkovitosti v studiju FORT-113-CA		
Cilji opazovanja	IMBRUVICA N = 136	klorambucil N = 133
PFS ^a		
število dogodkov (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% IZ)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR +PR)	82,4%	35,3%
vrednost-p	< 0,0001	
OS ^b		
število smrti (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% IZ)	0,163 (0,048; 0,558)	

IZ = interval zaupanja, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, CR (complete response) = popolni odgovor, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni, PR (partial response) = delni odgovor

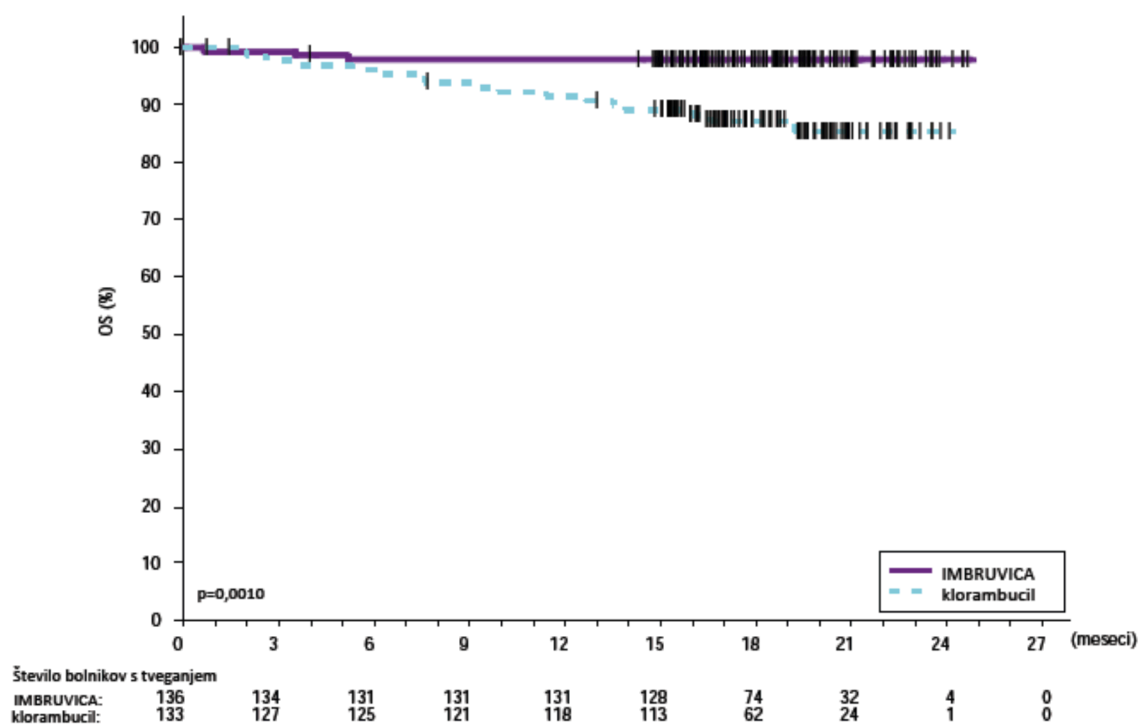
^a ocenjeno s strani IRC, mediano spremljanje 18,4 mesece

^b Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin; p < 0,005 za OS.

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja (ITT-Intention To Treat Population)) v študiji PCYC-1115-CA



Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja OS (populacija ITT) v študiji PCYC-1115-CA

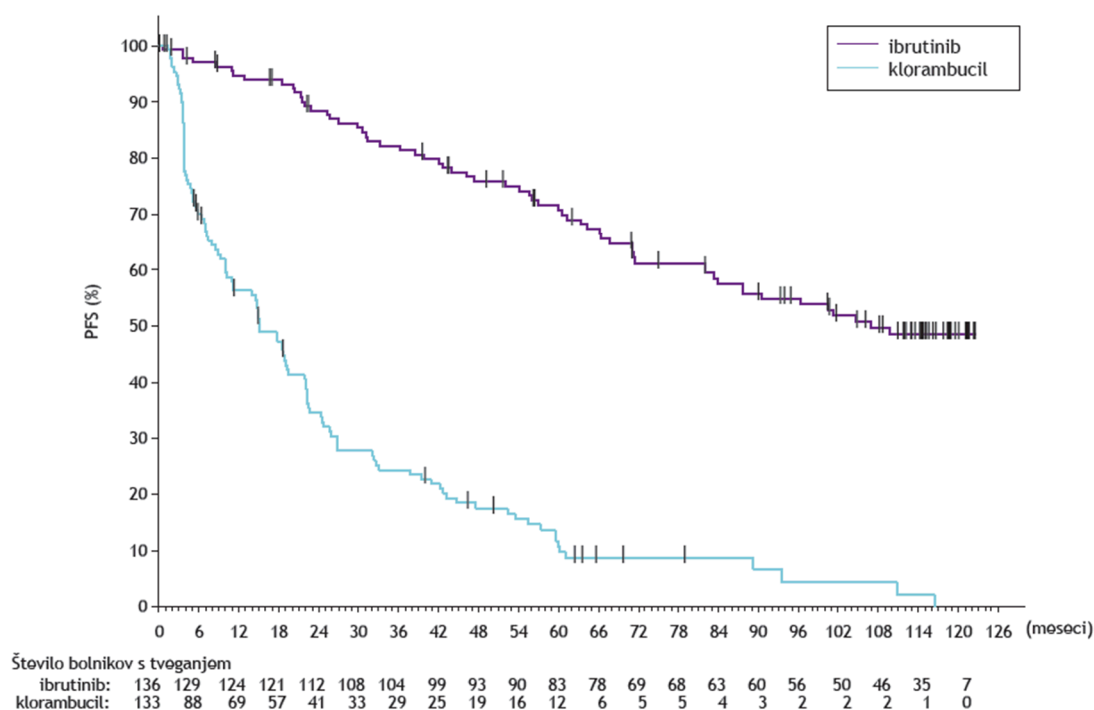


Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil v študiji PCYC-1115-CA enoten pri vseh bolnikih s povečanim tveganjem z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q in/ali z nemutiranim genom za IGHV.

Končna analiza pri medianem spremljanju > 9 let (115 mesecev)

Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 115 mesecev so v študiji PCYC-1115-CA in podaljšanju te študije po oceni raziskovalca ugotovili 85-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Po oceni raziskovalca je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni 107 mesecev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 15 mesecev v skupini s klorambucilom (HR = 0,155 [95 % IZ (0,110; 0,220)]. Dopolnjena Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je prikazana na Sliki 6. Izboljšanje ORR se je ohranilo v skupini z ibrutinibom (91,2%) v primerjavi s skupino s klorambucilom (36,8%). Stopnja popolnega odziva (CR in CRi) med primarno analizo in zaključkom študije se je v skupini z zdravilom IMBRUVICA povečala z 11% na 36%. Kaplan-Meierjeva ocena s postavljenim mejnikom (landmark estimate) za OS po 108 mesecih je bila v skupini z zdravilom IMBRUVICA 68,0%.

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1115-CA s 115-mesečnim spremljanjem



Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL/SLL brez predhodnega zdravljenja so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze 3 (študiji PCYC-1130-CA) z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z obinutuzumabom v primerjavi s klorambucilom v kombinaciji z obinutuzumabom. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so bili stari 65 let ali več ali bolniki, mlajši od 65 let s sočasnimi boleznimi, zmanjšano ledvično funkcijo, opredeljeno z očistkom kreatinina < 70 ml/min, ali prisotno delecijo 17p oziroma mutacijo TP53. Bolniki (n=229) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA 420 mg na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti ali na prejemanje klorambucila v odmerku 0,5 mg/kg na 1. in 15. dan 28-dnevnega kroga zdravljenja, 6 krogov zdravljenja. V obeh skupinah so bolniki prejeli 1000 mg obinutuzumaba na 1., 8. in 15. dan prvega kroga zdravljenja in nato prvi dan v 5 nadaljnjih krogih zdravljenja (skupno 6 krogov zdravljenja s trajanjem po 28 dni). Prvi odmerek obinutuzumaba so prejeli deljeno: 100 mg 1. dan in 900 mg 2. dan.

Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 40 do 87 let), 64% jih je bilo moškega spola in 96% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (48%) ali 1-2

(52%). Ob izhodišču jih je imelo 52% napredovali klinični stadij (stadij Rai III ali IV), 32% bolnikov je imelo bolezen z veliko tumorsko maso (bulky disease) (≥ 5 cm), 44% jih je imelo izhodiščno anemijo, 22% izhodiščno trombocitopenijo, 28% jih je imelo očistek kreatinina <60 ml/min, mediana kumulativna ocena bolezni za geriatrične bolnike (CIRS-G-Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) pa je bila 4 (od 0 do 12). Ob izhodišču je imelo 65% bolnikov KLL/SLL prisotne dejavnike povečanega tveganja (delecijo 17p/mutacijo TP53 [18%], delecijo 11q [15%] ali nemutiran gen za IGHV [54%]).

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS), ki jih je ocenila komisija IRC po kriterijih IWCLL, so pokazali 77-odstotno statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA. Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 31 mesecev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in obinutuzumabom mediana vrednost PFS ni bila dosežena, v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom pa je bila 19 mesecev. Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1130-CA so prikazani v Preglednici 8, Kaplan-Meierjeva krivulja PFS pa je prikazana na Sliki 7.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1130-CA

Cilj opazovanja	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	klorambucil+obinutuzumab N=116
Preživetje brez napredovanja bolezni^a		
število dogodkov (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% IZ)	0,23 (0,15; 0,37)	
Celokupni delež odgovora^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

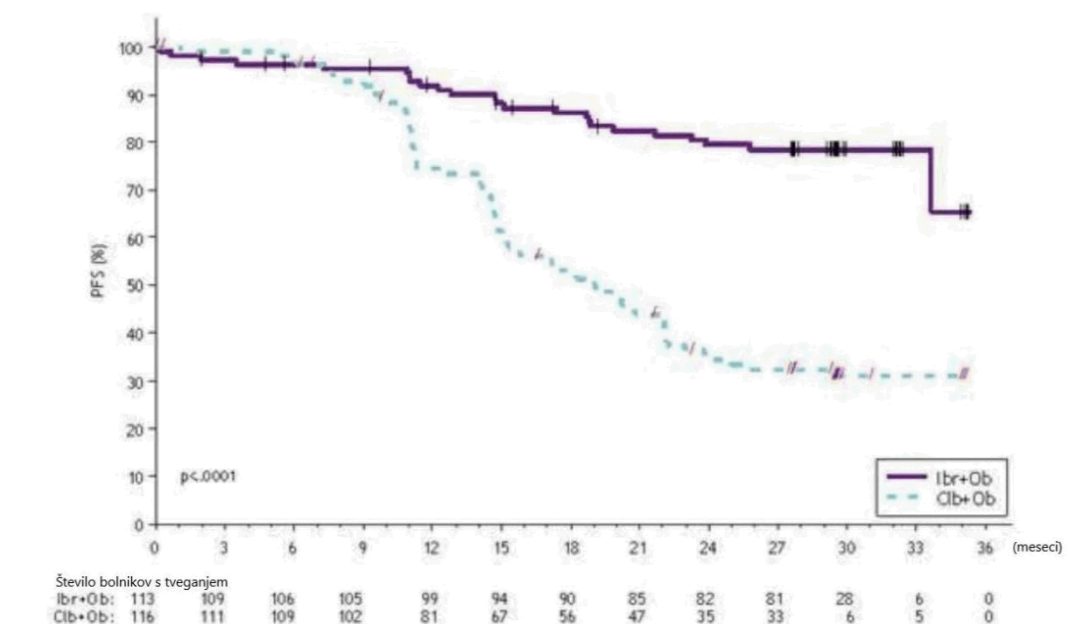
IZ = interval zaupanja; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; CR (complete response) = popolni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor

^a ocenjeno s strani IRC

^b vključuje enega bolnika v skupini IMBRUVICA+obinutuzumab s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi).

^c PR=delni odgovor (PR) + nodularni delni odgovor (nPR)

Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1130-CA



Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil enoten v vseh skupinah bolnikov s KLL/SLL s povečanim tveganjem (z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je

bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,15 [95-odstotni IZ (0,09; 0,27)], kot je prikazano v Preglednici 9. Ocenjena stopnja 2-letnega preživetja pri bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem je bila 78,8% [95-odstotni IZ (67,3; 86,7)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in obinutuzumabom ter 15,5% [95-odstotni IZ (8,1; 25,2)] v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom.

Preglednica 9: Analiza podatkov PFS po podskupinah (študija PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% CI
vsi preiskovanci	229	0,231	0.145; 0.367
Povečano tveganje (delecija 17p/mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran gen za IGHV)			
Da	148	0,154	0,087; 0,270
ne	81	0,521	0,221; 1,231
Delecija 17p/mutacija TP53			
da	41	0,109	0,031; 0,380
ne	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
delecija 17p	32	0,141	0,039; 0,506
delecija 11q	35	0,131	0,030; 0,573
drugo	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutiran gen za IGHV			
da	123	0,150	0,084; 0,269
ne	91	0,300	0,120; 0,749
Starost			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Velika tumorska masa			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stadij Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
Ocena ECOG v CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Razmerje ogroženosti temelji na nestratificirani analizi.

Infuzijske reakcije katere koli stopnje so opazili pri 25% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in obinutuzumab, ter pri 58% bolnikov, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab. Infuzijske reakcije stopnje 3 ali več oziroma resne infuzijske reakcije so opazili pri 3% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in obinutuzumab, ter pri 9% bolnikov, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab.

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL ali SLL brez predhodnega zdravljenja so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, odprti študiji faze 3 (E1912) z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z rituksimabom (IR) v primerjavi s kemoimunoterapijo s standardno kombinacijo fludarabina, ciklofosfamida in rituksimaba (FCR). V študijo so bili vključeni bolniki s KLL ali SLL, ki predhodno še niso bili zdravljeni in so bili stari 70 let ali manj. Bolniki s prisotno delecijo 17p niso bili vključeni v študijo. Bolniki (n=529) so bili v razmerju 2:1 randomizirani na prejetje bodisi kombinacije IR ali kombinacije FCR. Zdravilo IMBRUVICA so prejeli v odmerku 420 mg na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Fludarabin so prejeli v odmerku 25 mg/m², ciklofosfamid pa v odmerku 250 mg/m², oba na 1., 2. in 3. dan 1. do 6. kroga zdravljenja. Rituksimab so v kraku s kombinacijo IR začeli prejemati v 2. krogu, v kraku s kombinacijo FCR pa v 1. krogu, odmerjali pa so jim 50 mg/m² na 1. dan prvega kroga, 325 mg/m² na 2. dan prvega kroga in 500 mg/m² na 1. dan naslednjih 5 krogov, torej so ga skupno prejeli v 6 krogih. Vsak krog je obsegal 28 dni.

Mediana starost bolnikov je bila 58 let (od 28 do 70 let), 67% jih je bilo moškega spola in 90% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (98%) ali 2 (2%). Ob izhodišču je imelo 43% bolnikov stadij III ali IV po Rai-u in 59% bolnikov je imelo KLL/SLL s prisotnimi dejavniki povečanega tveganja (mutacijo TP53 [6%], delecijo 11q [22] ali nemutiran gen za IGHV [53%]).

Rezultati učinkovitosti za študijo E1912 z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 37 mesecev so prikazani v Preglednici 10. Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po kriterijih IWCLL in celokupnega preživetja (OS) so prikazane na Sliki 8 in Sliki 9.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji E1912

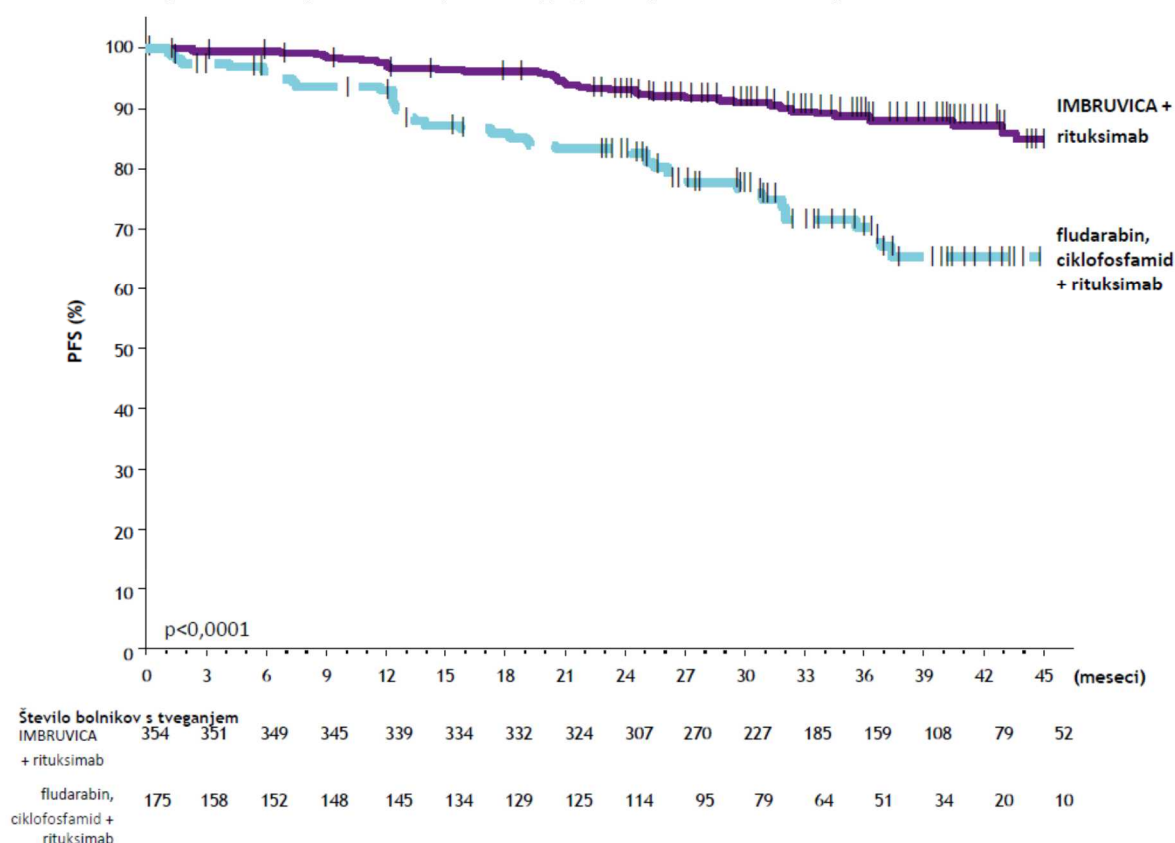
Cilj opazovanja	ibrutinib+rituksimab (IR) N=354	fludarabin, ciklofosfamid in rituksimab (FCR) N=175
Preživetje brez napredovanja bolezni		
število dogodkov (%)	41 (12)	44 (25)
napredovanje bolezni	39	38
smrtni dogodki	2	6
mediana (95% IZ), meseci	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95% IZ)	0,34 (0,22, 0,52)	
vrednost p ^a	< 0,0001	
Celokupno preživetje		
število smrti (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% IZ)	0,17 (0,05, 0,54)	
vrednost p ^a	0,0007	
Celokupni delež odgovora ^b (%)	96,9	85,7

^a vrednost p na osnovi nestratificiranega testa log-rank

^b po oceni raziskovalca

HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija ITT) v študiji E1912

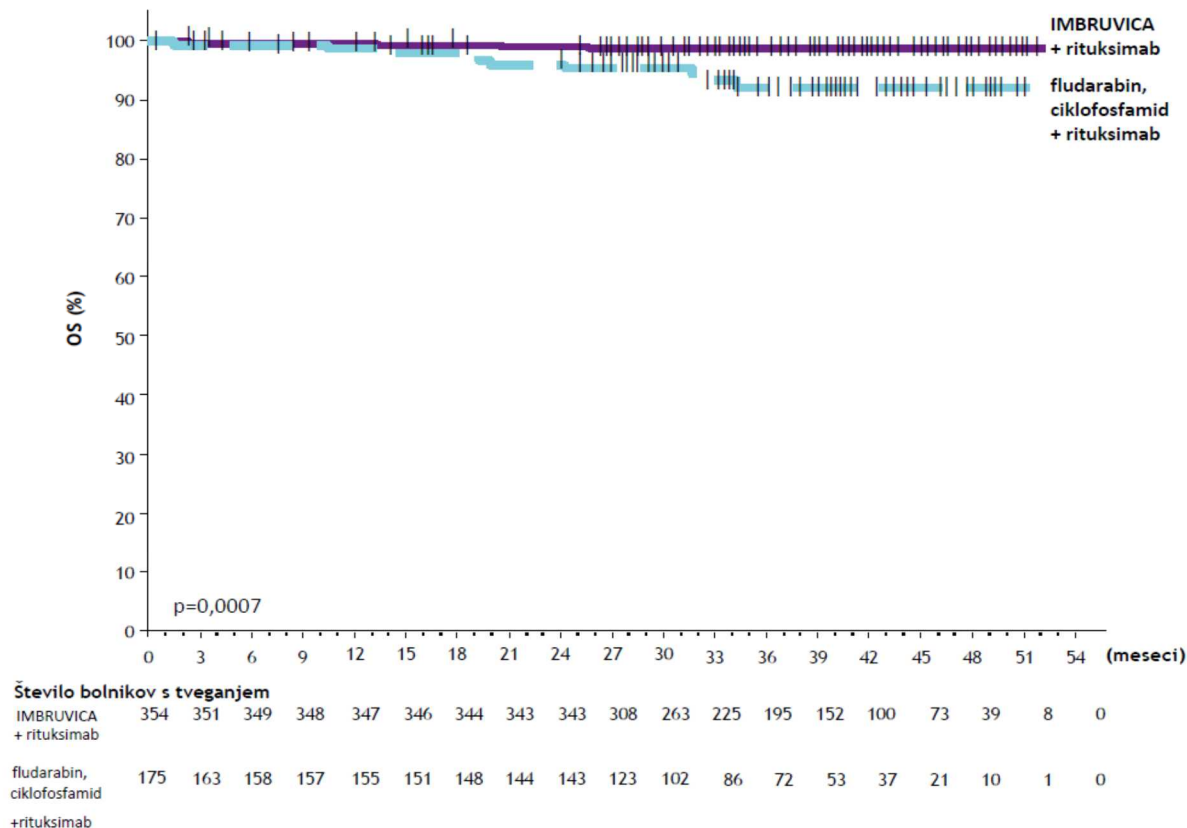


Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil enoten pri vseh bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem (z mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,23 [95-odstotni IZ (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, kot je prikazano v Preglednici 11. Ocenjena stopnja 3-letnega preživetja pri bolnikih s KLL/SLL s povečanim tveganjem je bila 90,4% [95-odstotni IZ (85,4, 93,7)] v skupini s kombinacijo IR ter 60,3% [95-odstotni IZ (46,2, 71,8)] v skupini s kombinacijo FCR.

Preglednica 11: Analiza podatkov PFS po podskupinah (študija E1912)

	N	razmerje ogroženosti	95-odstotni IZ
vsi preiskovanci	529	0,340	0,222, 0,522
Povečano tveganje (mutacija TP53/delecija 11q/nemutiran gen za IGHV)			
da	313	0,231	0,132, 0,404
ne	216	0,568	0,292, 1,105
Delecija 11q			
da	117	0,199	0,088, 0,453
ne	410	0,433	0,260, 0,722
Nemutiran gen za IGHV			
da	281	0,233	0,129, 0,421
ne	112	0,741	0,276, 1,993
Velika tumorska masa			
< 5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stadij Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
Ocena ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Slika 9: Kaplan-Meierjeva krivulja OS (populacija ITT) v študiji E1912



Kombinirano zdravljenje z določenim trajanjem

Varnost in učinkovitost odmerjanja zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom z določenim trajanjem zdravljenja v primerjavi z odmerjanjem klorambucila v kombinaciji z obinutuzumabom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL so ocenjevali v randomizirani, odprti študiji faze 3 (CLL3011). V študijo so vključili bolnike s predhodno nezdravljeno KLL, ki so bili stari 65 let ali več, in odrasle bolnike, mlajše od 65 let, z oceno CIRS >6 ali z očistkom kreatinina ≥ 30 do <70 ml/min. Bolniki s prisotno delecijo 17p ali ugotovljeno mutacijo TP53 niso bili vključeni v študijo. Bolniki (n=211) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom ali klorambucila v kombinaciji z obinutuzumabom. Bolniki v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom so prve 3 kroge prejeli samo zdravilo IMBRUVICA, nato pa so 12 krogov (vključno s 5-tedenskim režimom titracije odmerka) prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom. Vsak krog je obsegal 28 dni. Bolniki so zdravilo IMBRUVICA prejeli v odmerku 420 mg enkrat na dan. Venetoklaks so bolnikom odmerjali enkrat na dan, in sicer najprej 1 teden 20 mg, nato po 1 teden vsakega od odmerkov 50 mg, 100 mg in 200 mg, nato pa priporočeni dnevni odmerek 400 mg. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s klorambucilom skupaj z obinutuzumabom, so zdravljenje prejeli 6 krogov. Obinutuzumab so bolniki prejeli v odmerku 1000 mg na 1., 8. in 15. dan 1. kroga. Od 2. do 6. kroga so na 1. dan prejeli 1000 mg obinutuzumaba. Klorambucil so prejeli v odmerku 0,5 mg/kg telesne mase na 1. in 15. dan 1. do 6. kroga. Bolniki s potrjenim napredovanjem po kriterijih IWCLL so po zaključenem kateremkoli režimu z določenim trajanjem zdravljenja lahko prešli na zdravljenje samo z zdravilom IMBRUVICA.

Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 47 do 93 let), 58% jih je bilo moškega spola in 96% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (35%), 1 (53%) ali 2 (12%). Ob izhodišču je imelo 18% bolnikov KLL s prisotno delecijo 11q in 52% jih je imelo nemutiran gen za IGHV.

Ob izhodiščni oceni tveganja za pojav sindroma razpada tumorja je imelo 25% bolnikov veliko tumorsko breme. Po 3 krogih uvodnega režima samo z zdravilom IMBRUVICA sta imela veliko tumorsko breme še 2% bolnikov. Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 10 cm ali kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 5 cm skupaj z absolutnim številom limfocitov $\geq 25 \times 10^9/l$.

V Preglednici 12 so za študijo CLL3011 z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 28 mesecev prikazani rezultati učinkovitosti glede na oceno IRC po kriterijih IWCLL, na Sliki 10 je Kaplan-Meierjeva krivulja PFS, v Preglednici 13 pa stopnje MRD negativnosti (odsotnosti minimalne rezidualne bolezni).

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v študiji CLL3011

Cilj opazovanja ^a	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105
Preživetje brez napredovanja bolezni		
število dogodkov (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
mediana (95% IZ), meseci	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% IZ)	0,22 (0,13, 0,36)	
vrednost p ^b	<0,0001	
Delež popolnega odgovora (%)^c	38,7	11,4
95% IZ	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
vrednost p ^d	<0,0001	
Celokupni delež odgovora (%)^e	86,8	84,8
95% IZ	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a na osnovi ocene IRC

^b vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank

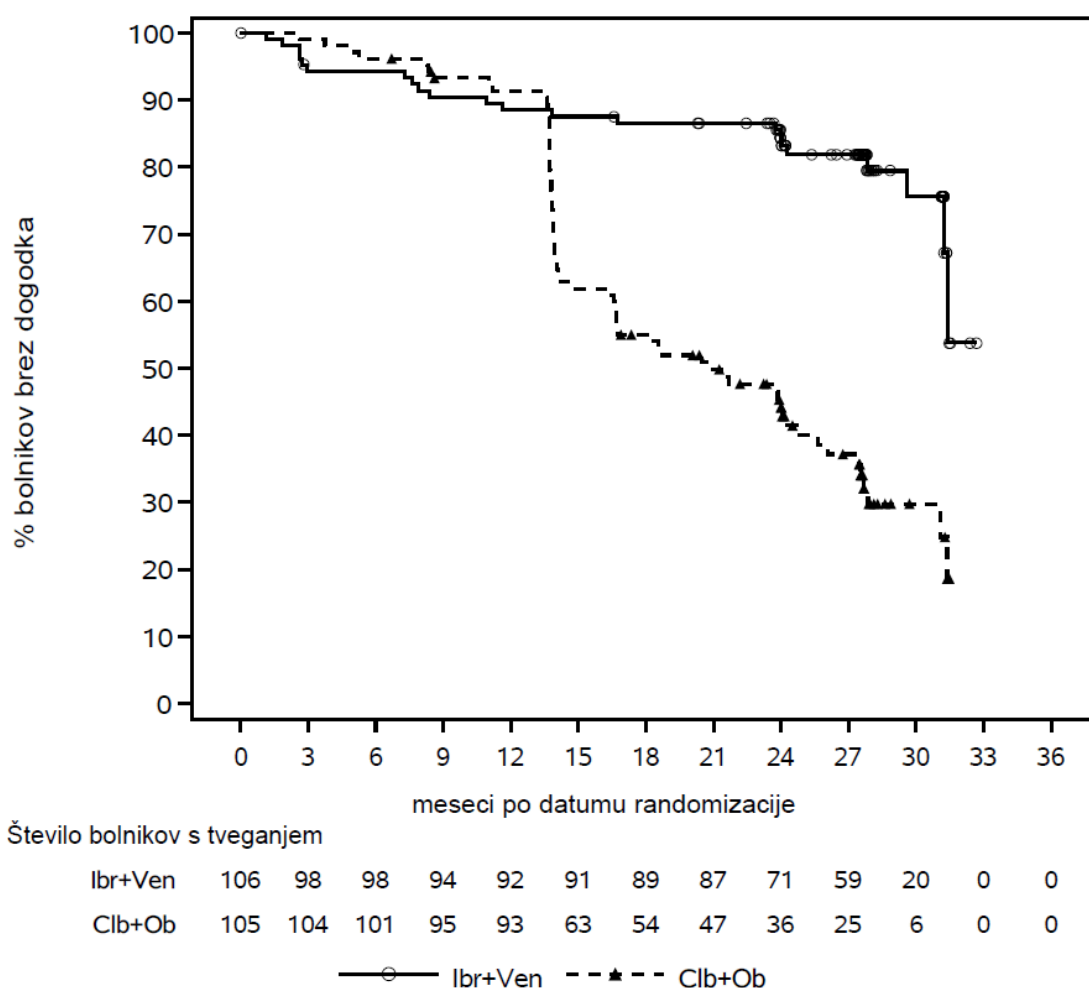
^c vključuje 3 bolnike iz skupine z zdravilom IMBRUVICA + venetoklaks s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi)

^d vrednost p na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa

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

CR (complete response) = popolni odgovor; CRi (complete response with incomplete marrow recovery) = popolni odgovor z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti; nPR (nodular partial response) = nodularni delni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor

Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (ITT populacija) pri bolnikih s KLL v študiji CLL3011



Učinek zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom je bil enoten v vseh skupinah bolnikov s KLL s povečanim tveganjem (z mutacijo TP53, delecijo 11q ali z nemutiranim genom za IGHV), in sicer je bilo razmerje ogroženosti za PFS 0,23 [95-odstotni IZ (0,13, 0,41)].

Podatki za celokupno preživetje niso bili zreli. Pri medianem trajanju spremljanja bolnikov 28 mesecev in skupno 23 umrlih bolnikih ni bilo statistično značilne razlike v številu smrti med študijskima skupinama: 11 (10,4%) v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom in 12 (11,4%) v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom z razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 1,048 [95-odstotni IZ (0,454, 2,419)]. Po 6 mesecih dodatnega spremljanja so poročali o 11 smrtnih primerih (10,4%) v skupini z zdravilom IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom in 16 smrtnih primerih (15,2%) v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom z ocenjenim razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 0,760 [95-odstotni IZ (0,352, 1,642)].

Preglednica 13: Stopnje odsotnosti minimalne rezidualne bolezni (MRD negativnosti) v študiji CLL3011

	analiza NGS ^a		pretočna citometrija ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + venetoklaks N=106	klorambucil + obinutuzumab N=105
Stopnja MRD negativnosti				
kostni mozeg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% IZ	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)

vrednost p	<0,0001			
periferna kri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% IZ	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Stopnja MRD negativnosti tri mesece po zaključku zdravljenja				
kostni mozeg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% IZ	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
periferna kri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% IZ	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Vrednosti p so izračunane na osnovi Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa. Vrednost p za MRD negativnost v kostnem mozgu z analizo NGS je bila primarna analiza minimalne rezidualne bolezni.

^a na osnovi prazne vrednosti 10^{-4} z analizo s sekvenciranjem naslednje generacije (clonoSEQ)

^b Minimalno rezidualno bolezen (MRD) so ocenili s pretočno citometrijo vzorca periferne krvi ali kostnega mozga v centralnem laboratoriju. Negativen status (odsotnost MRD) je bil opredeljen z vrednostjo <1 celica KLL na 10 000 levkocitov ($<1 \times 10^4$).

IZ = interval zaupanja; NGS (next-generation sequencing) = sekvenciranje naslednje generacije

Dvanajst mesecev po zaključku zdravljenja je bila stopnja MRD negativnosti v vzorcu periferne krvi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom, 49,1% (52/106), če je bila ocenjena z analizo NGS, in 54,7% (58/106), če je bila ocenjena s pretočno citometrijo, medtem ko je bila ob enaki časovnici pri bolnikih, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab, 12,4% (13/105), če je bila ocenjena z analizo NGS, in 16,2% (17/105), če je bila ocenjena s pretočno citometrijo.

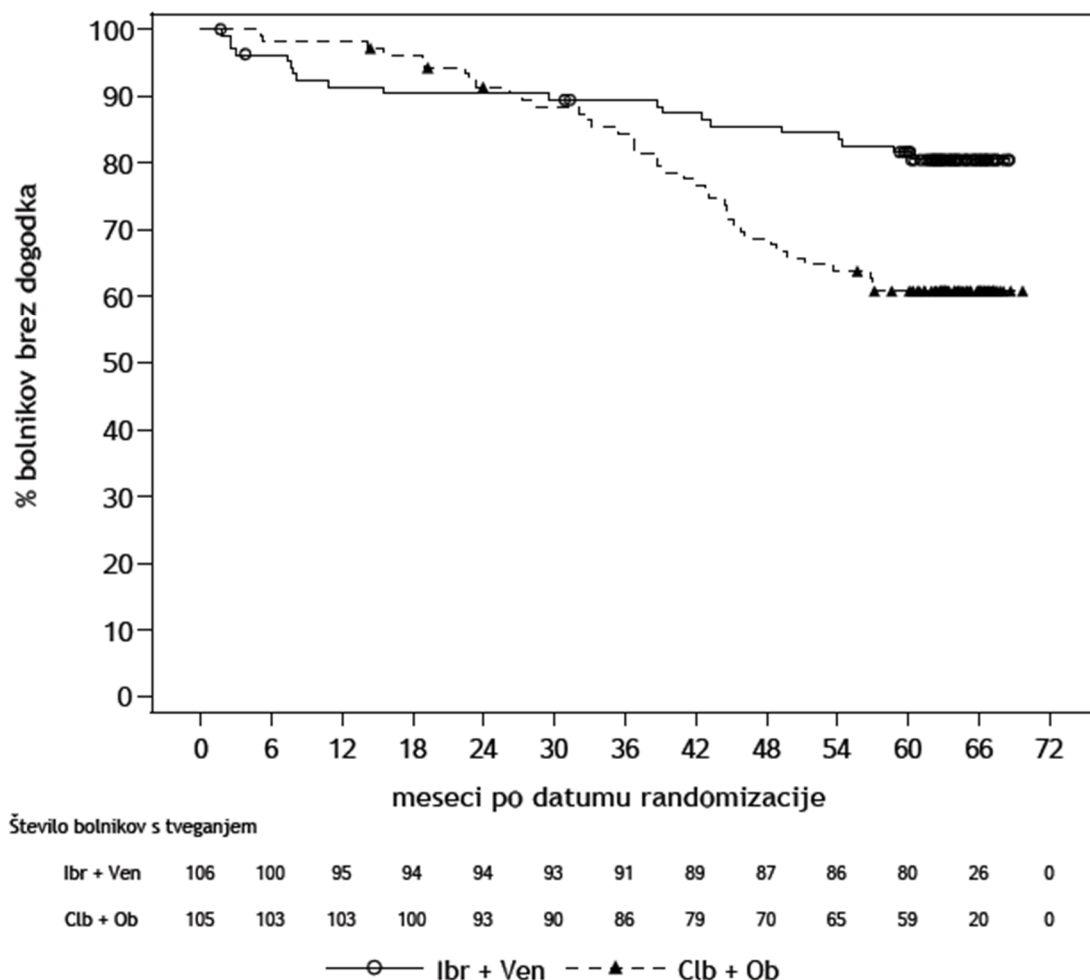
O sindromu razpada tumorja so poročali pri 6 bolnikih, ki so prejeli klorambucil in obinutuzumab, medtem ko pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA skupaj z venetoklaksom, niso poročali o nobenem primeru sindroma razpada tumorja.

Mediano spremljanje po 64 mesecih

Pri medianem času spremljanja 64,0 mesecev v študiji CLL3011 je bilo, po oceni raziskovalca, opaženo 73-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. PFS je bilo 0,267 [95% IZ (0, 182; 0,393), nominalna vrednost $p=0,0001$, ki ni nadzorovana za napako tipa 1]. V skupini, zdravljeni z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom je bilo 20 (18,9%), in v skupini, zdravljeni s klorambucilom in obinutuzumabom 40 (38,1%) smrtnih primerov, kar ustreza HR 0,426 [95% IZ (0, 269; 0,791) nominalna vrednost $p=0,0001$, ki ni nadzorovana za napako tipa 1]. Mediana časa do naslednjega zdravljenja ni bila dosežena v skupini z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom, v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom pa je bila 65 mesecev (HR=0,233; 95% IZ: 0,130; 0,416), pri čemer je z nadaljnjim zdravljenjem raka začelo 15,1% preiskovancev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in venetoklaksom in 43,8% preiskovancev v skupini s klorambucilom in obinutuzumabom.

Na sliki 11 je prikazana Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja.

Slika 11: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (ITT populacija) pri bolnikih s KLL/SLL v študiji CLL3011 po 64-mesečnem spremljanju



Varnost in učinkovitost odmerjanja zdravila IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom z določenim trajanjem zdravljenja pri bolnikih s predhodno nezdravljeno KLL so nadalje ocenjevali pri eni od kohort v multicentrični študiji z dvema kohortama faze 2 (PCYC-1142-CA). V študijo so vključili predhodno nezdravljene bolnike s KLL, ki so bili stari 70 let ali manj. V študijo so vključili 323 bolnikov, od katerih so jih 159 vključili v zdravljenje z določenim trajanjem, ki je obsegalo 3 kroge prejemanja samo zdravila IMBRUVICA, nato pa so bolniki 12 krogov (vključno s 5-tedenskim režimom titracije odmerka) prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom. Vsak krog je obsegal 28 dni. Bolniki so zdravilo IMBRUVICA prejeli v odmerku 420 mg enkrat na dan. Venetoklaks so bolnikom odmerjali enkrat na dan, in sicer najprej 1 teden 20 mg, nato po 1 teden vsakega od odmerkov 50 mg, 100 mg in 200 mg, nato pa priporočeni dnevni odmerek 400 mg. Bolniki s potrjenim napredovanjem po kriterijih IWCLL so po zaključenem kateremkoli režimu z določenim trajanjem zdravljenja lahko prešli na zdravljenje samo z zdravilom IMBRUVICA.

Mediana starost bolnikov je bila 60 let (od 33 do 71 let), 67% jih je bilo moškega spola in 92% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (69%) ali 1 (31%). Ob izhodišču je imelo 13% bolnikov delecijo 17p, 18% delecijo 11q, 17% delecijo 17p/mutacijo TP53, 56% nemutiran gen za IGHV in 19% jih je imelo kompleksen kariotip. Ob izhodiščni oceni tveganja za pojav sindroma razpada tumorja je imelo 21% bolnikov veliko tumorsko breme.

Po 3 krogih uvodnega režima samo z zdravilom IMBRUVICA je imel veliko tumorsko breme 1% bolnikov. Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 10 cm ali kot velikost katerekoli bezgavke ≥ 5 cm skupaj z absolutnim številom limfocitov $\geq 25 \times 10^9/l$.

V Preglednici 14 so za študijo PCYC-1142-CA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 28 mesecev prikazani rezultati učinkovitosti glede na oceno IRC po kriterijih IWCLL, v Preglednici 15 pa stopnje MRD negativnosti (odsotnosti minimalne rezidualne bolezni).

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC 1142-CA (kohorta z določenim trajanjem zdravljenja)

Cilj opazovanja ^a	IMBRUVICA + venetoklaks	
	brez delecije 17p (N=136)	vsi bolniki (N=159)
Celokupni delež odgovora, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% IZ (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Delež popolnega odgovora, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% IZ (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
mediano trajanje popolnega odgovora, meseci (razpon) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a na osnovi ocene IRC

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

^c vključuje 3 bolnike s popolnim odgovorom z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga (incomplete marrow recovery, CRi)

^d znak '+' pomeni cenzurirano meritev

CR (complete response) = popolni odgovor; CRi (complete response with incomplete marrow recovery) = popolni odgovor z nepopolnim okrevanjem kostnega mozga; nPR (nodular partial response) = nodularni delni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor; NE (not evaluable) = ni mogoče oceniti

Preglednica 15: Stopnje odsotnosti minimalne rezidualne bolezni (MRD negativnosti) v študiji PCYC 1142-CA (kohorta z določenim trajanjem zdravljenja)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + venetoklaks	
	brez delecije 17p (N=136)	vsi bolniki (N=159)
Stopnja MRD negativnosti		
kostni mozeg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% IZ	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
periferna kri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% IZ	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Stopnja MRD negativnosti tri mesece po zaključku zdravljenja		
kostni mozeg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% IZ	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
periferna kri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% IZ	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

Minimalno rezidualno bolezen (MRD) so ocenili s pretočno citometrijo vzorca periferne krvi ali kostnega mozga v centralnem laboratoriju. Negativen status (odsotnost MRD) je bil opredeljen z vrednostjo <1 celica KLL na $10\,000$ levkocitov ($<1 \times 10^4$).

IZ = interval zaupanja

Pri bolnikih z delecijo 17p/mutacijo TP53 (n=27) v študiji PCYC-1142-CA je celokupni delež odgovora glede na oceno IRC znašal 96,3%; pri čemer je bil delež popolnega odgovora (complete response rate) 55,6%, mediano trajanje popolnega odgovora pa ni bilo doseženo (od 4,3 do 22,6 meseca). Pri bolnikih z delecijo 17p/mutacijo TP53 je bila stopnja MRD negativnosti 3 mesece po zaključku zdravljenja v kostnem mozgu 40,7%, v periferni krvi pa 59,3%.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z venetoklaksom, niso poročali o nobenem primeru sindroma razpada tumorja.

Bolniki s KLL, ki so prej prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja

Samostojno zdravilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih s KLL so dokazali v eni nenadzorovani in v eni randomizirani nadzorovani študiji. Odprta multicentrična študija (PCYC-1102-CA) je vključevala 51 bolnikov s ponovitvijo ali z neodzivno obliko KLL, ki so prejeli odmerek 420 mg enkrat na dan. Zdravilo IMBRUVICA so prejeli do napredovanja bolezni oziroma do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Mediana starost bolnikov je bila 68 let (od 37 do 82 let), mediana časa od postavitve diagnoze je bila 80 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa je bilo 4 (od 1 do 12 terapij), kar vključuje 92,2% bolnikov s predhodno uporabo nukleozidnih analogov, 98,0% bolnikov s predhodno uporabo rituksimaba, 86,3% bolnikov s predhodno uporabo alkilirajočih citostatikov, 39,2% bolnikov s predhodno uporabo bendamustina in 19,6% bolnikov s predhodno uporabo ofatumumaba. Ob izhodišču je imelo 39,2% bolnikov stadij IV po Rai-u, 45,1% jih je imelo bolezen z veliko tumorsko maso (≥ 5 cm), 35,3% jih je imelo delecijo 17p in 31,4% jih je imelo delecijo 11q.

ORR so ocenjevali raziskovalci in IRC po kriterijih IWCLL, določenih leta 2008. Po mediani trajanja spremljanja 16,4 meseca je bil ORR (ki ga je ocenjevala neodvisna komisija za pregled podatkov) pri 51 bolnikih s ponovitvijo ali neodzivno obliko bolezni 64,7% (95% IZ: 50,1%; 77,6%). Vsi bolniki so dosegli delni odgovor. Pri limfocitozi je bil ORR (vključno z delnim odgovorom) 70,6%. Mediani čas, do odgovora je bil 1,9 meseca. Trajanje odgovora je bilo v območju od 3,9 do 24,2 meseca ali več. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo.

Randomizirano multicentrično odprto študijo faze 3 zdravila IMBRUVICA v primerjavi z ofatumumabom (študija PCYC-1112-CA) so izvajali pri bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko KLL. Bolnike ($n = 391$) so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi 420 mg zdravila IMBRUVICA dnevno do napredovanja bolezni ali nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila, ali ofatumumab do največ 12 odmerkov (300/2000 mg). Sedeminpetdeset bolnikov, randomiziranih v skupino z ofatumumabom, je po napredovanju bolezni navzkrižno prešlo na jemanje zdravila IMBRUVICA. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 30 do 88 let), 68% jih je bilo moškega spola, 90% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 91 mesecev, mediano število predhodnih terapij je bilo 2 (od 1 do 13 terapij). Ob izhodišču je imelo 58% bolnikov najmanj en tumor velikosti ≥ 5 cm. Dvaintrideset odstotkov bolnikov je imelo prisotno delecijo 17p (pri čemer je imelo 50% bolnikov delecijo 17p/mutacijo TP53), 24% jih je imelo delecijo 11q in 47% bolnikov je imelo nemutiran gen za IGHV.

Po podatkih o preživetju brez napredovanja bolezni, ki jih je ocenila neodvisna komisija za pregled podatkov (IRC) po kriterijih IWCLL, je v skupini z zdravilom IMBRUVICA prišlo do 78-odstotnega statistično značilnega znižanja tveganja za smrt ali napredovanje bolezni. Analiza OS je pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA pokazala 57-odstotno statistično značilno znižanje tveganja za smrt. V Preglednici 16 so prikazani rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1112-CA.

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s KLL (študija PCYC-1112-CA)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA N = 195	ofatumumab N = 196
mediana PFS	ni dosežena	8,1 meseca
	razmerje ogroženosti = 0,215 [95% IZ: 0,146; 0,317]	
OS ^a	razmerje ogroženosti = 0,434 [95% IZ: 0,238; 0,789] ^b	
	razmerje ogroženosti = 0,387 [95% IZ: 0,216 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR, ki vključuje delni odgovor z limfocitozo ^d (%)	62,6	4,1

HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni, PR (partial response) = delni odgovor

- ^a Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin $p < 0,005$ za celokupno preživetje.
- ^b Podatki bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z ofatumumabom, so bili cenzurirani, ko so bolniki začeli jemati zdravilo IMBRUVICA, če so ga začeli jemati.
- ^c Analiza občutljivosti, za katero pri bolnikih iz skupine z ofatumumabom, ki so zamenjali zdravilo, podatki niso bili cenzurirani z dnem prvega odmerka zdravila IMBRUVICA.
- ^d Po podatkih IRC; za potrditev odgovora je bilo potrebno ponovno CT slikanje.
- ^e Vsi doseženi odgovori so bili delni; $p < 0,0001$ za ORR.
- Mediano trajanje spremljanja bolnikov v študiji je bilo 9 mesecev.

Učinkovitost je bila podobna v vseh preiskovanih podskupinah, vključno z bolniki z delecijo 17p oziroma brez nje, kar je bil vnaprej določen dejavnik za stratifikacijo (Preglednica 17).

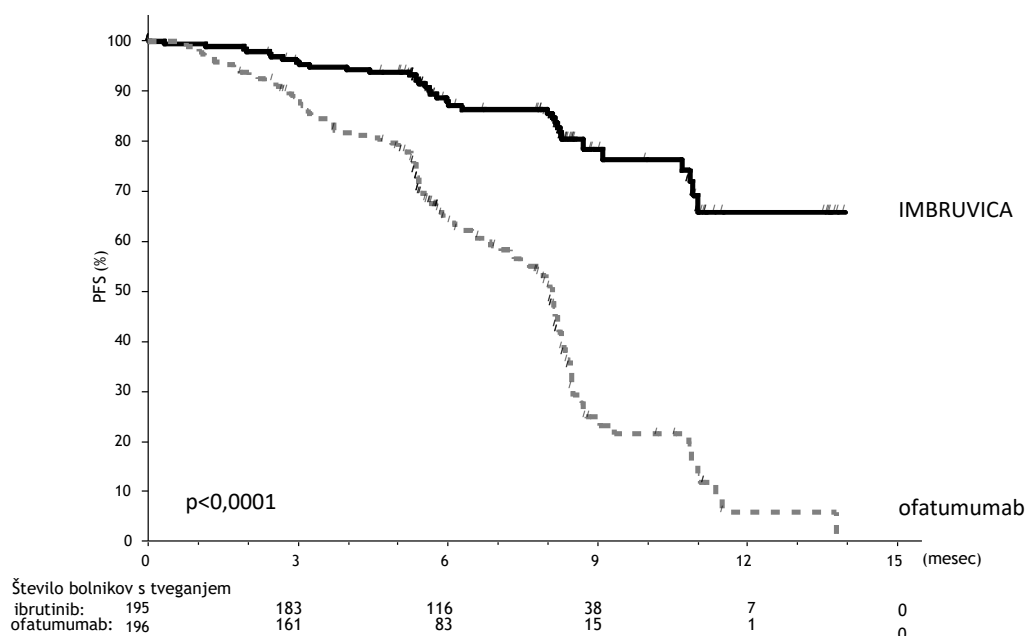
Preglednica 17: Analiza podskupin PFS (študija PCYC-1112-CA)

	N	Razmerje ogroženosti	95% IZ
Vsi preiskovanci	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
da	127	0,247	(0,136; 0,450)
ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Bolezen, neodzivna na analoge purinskih baz			
da	175	0,178	(0,100; 0,320)
ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Starost			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Število predhodnih terapij			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Obsežna bolezen			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Razmerje ogroženosti temelji na nestratificirani analizi.

Na Sliki 12 je prikazana Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni.

Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija z namenom zdravljenja, angl. ITT population) v študiji PCYC-1112- CA

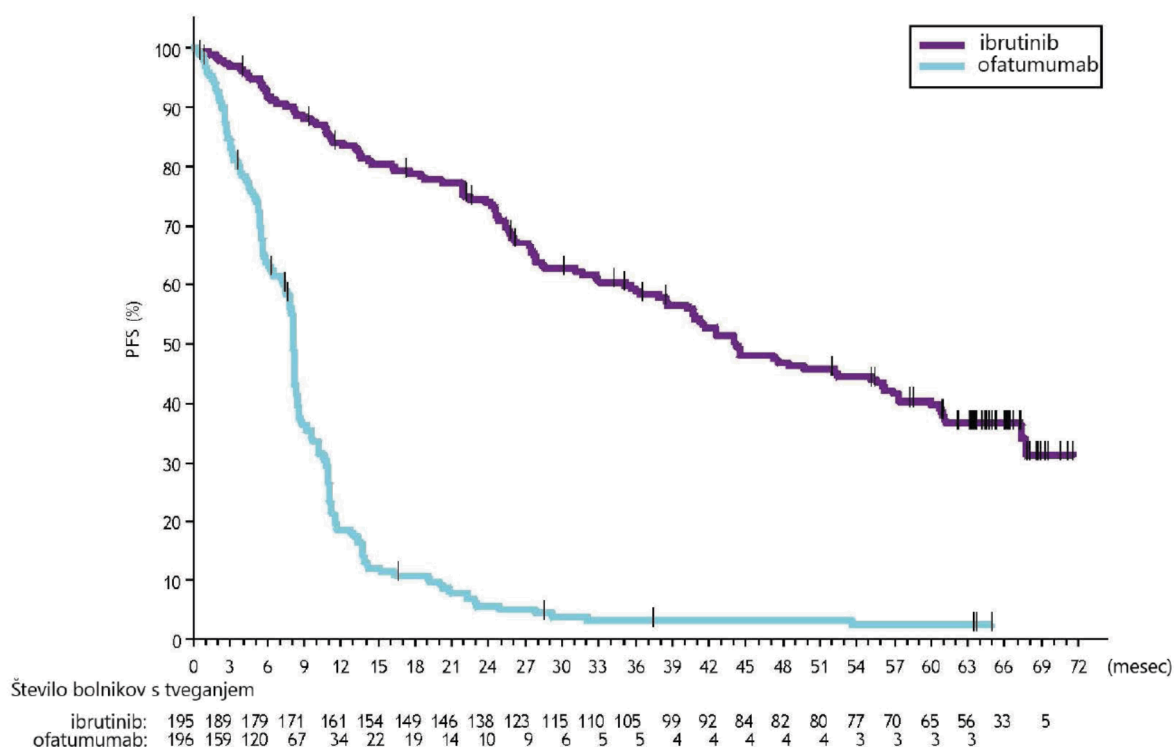


Končna analiza po 65-mesečnem spremljanju

Z medianim trajanjem spremljanja bolnikov v študiji 65 mesecev so v študiji PCYC-1112-CA ugotavljali 85-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ali napredovanje bolezni po oceni raziskovalca pri bolnikih v skupini z zdravilom IMBRUVICA. Mediana vrednost PFS po oceni raziskovalca po kriterijih IWCLL je bila 44,1 meseca [95-odstotni IZ (38,47; 56,18)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 8,1 meseca [95-odstotni IZ (7,79; 8,25)] v skupini z ofatumumabom; razmerje ogroženosti (HR) = 0,15 [95-odstotni IZ (0,11; 0,20)]. Dopolnjena Kaplan-Meierjeva krivulja PFS je prikazana na Sliki 13. ORR po oceni raziskovalca je bil v skupini z zdravilom IMBRUVICA 87,7% v primerjavi s 22,4% v skupini z ofatumumabom. V času pregleda končne analize je skupno 133 preiskovancev (67,9%) od 196 tistih, ki so bili sprva randomizirani v skupino z ofatumumabom, kasneje prejelo ibrutinib v okviru navzkrižnega zdravljenja. Mediana PFS2 po oceni raziskovalca (čas od randomizacije do dogodka PFS po prvem nadaljnjem anti-neoplastičnem zdravljenju po kriterijih IWCLL je bila 65,4 meseca [95-odstotni IZ (51,61; ocena ni mogoča)] v skupini z zdravilom IMBRUVICA in 38,5 meseca [95-odstotni IZ (19,98; 47,24)] v skupini z ofatumumabom; razmerje ogroženosti (HR) = 0,54 [95-odstotni IZ (0,41; 0,71)]. Mediano OS v skupini z zdravilom IMBRUVICA je bilo 67 mesecev [95-odstotni IZ (61,0; ocena ni mogoča)].

Učinek zdravljenja z ibrutinibom je bil v študiji PCYC-1112-CA enoten pri vseh bolnikih s povečanim tveganjem z delecijo 17p/mutacijo TP53, delecijo 11q in/ali z nemutiranim genom za IGHV.

Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (ITT populacija) v študiji PCYC-1112-CA ob končni analizi po 65-mesečnem spremljanju



Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri bolnikih, predhodno zdravljenih za KLL so ocenjevali tudi v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi študiji faze 3, kjer so primerjali zdravilo IMBRUVICA v kombinaciji z BR in kombinacijo placebo + BR (študija CLL3001). Bolnike (n = 578) so randomizirali 1:1 na prejemanje 420 mg zdravila IMBRUVICA na dan ali placebo v kombinaciji z BR do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravila. Vsi bolniki so prejeli BR največ šest 28-dnevnih krogov zdravljenja. Bolniki so 1. krog zdravljenja prejeli 70 mg/m² bendamustina v obliki 30 minutne IV infuzije na dan 2 in 3, in 2.-6. krog zdravljenja na dan 1 in 2 do največ 6 krogov zdravljenja. V prvem krogu zdravljenja so na dan 1 prejeli 375mg rituksimaba, v 2. do 6. krogu zdravljenja pa 500 mg rituksimaba. Ko je IRC potrdila napredovanje bolezni, je 90 bolnikov, ki so bili randomizirani na placebo + BR prešlo na zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 31 do 86 let), 66% jih je bilo moškega spola in 91% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 6 let, mediano število predhodnih terapij je bilo 2 (od 1 do 11 terapij). Ob izhodišču je imelo 56% bolnikov najmanj en tumor velikosti ≥ 5 cm, 26% bolnikov je imelo prisotno delecijo 11q.

Podatke o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS) je ocenjevala IRC po kriterijih IWCL. Rezultati učinkovitosti za študijo CCL3001 so prikazani v Preglednici 18.

Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s KLL (študija CLL3001)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + BR N = 289	placebo + BR N = 289
PFS ^a		
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% IZ: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% IZ: 0,385; 1,024]	

IZ = interval zaupanja, HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti, ORR (Overall Response Rate) = celokupni delež odgovora, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (Progression Free Survival) = preživetje brez napredovanja bolezni

^a ocenjeno s strani IRC,

^b ocenjeno s strani IRC, ORR (popolni odgovor, popolni odgovor z nepopolno obnovo kostnega mozga, nodularni delni odgovor, delni odgovor)

^c Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobeni od obeh skupin.

WM

Samostojno zdravlilo

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri WM (IgM-ekskretorni limfoplazmocitoidni limfom) so ocenili pri 63 že zdravljenih bolnikih v odprti, multicentrični študiji z enim krakom. Njihova mediana starost je bila 63 let (od 44 do 86 let), 76% jih je bilo moškega spola in 95% je bilo belcev. Vsi bolniki so imeli oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 74 mesecev, mediano število predhodnih terapij pa je bilo 2 (od 1 do 11 terapij). Na začetku zdravljenja so bile mediane serumske koncentracije IgM 3,5 g/dl, 60% bolnikov je bilo anemičnih (hemoglobin ≤ 11 g/dl ali 6,8 mmol/l).

Bolniki so prejeli 420 mg zdravila IMBRUVICA peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bil ORR po oceni raziskovalca. ORR in čas trajanja odgovora (DOR- duration of response) so ocenili z uporabo kriterijev tretje mednarodne delavnice o WM. Odgovori na zdravlilo IMBRUVICA so prikazani v Preglednici 19.

Preglednica 19: ORR in DOR pri bolnikih z WM

	skupaj (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% IZ (%)	(76,5; 94,4)
zelo dober delni odgovor (VGPR) (%)	14,3
delni odgovor (PR) (%)	55,6
minimalni odgovor (MR) (%)	17,5
mediana DOR, meseci (razpon)	ND (0,03+, 18,8+)

IZ = interval zaupanja, ND = ni dosežen; DOR (duration of response) = trajanje odgovora, MR = minimalni odgovor; PR = delni odgovor; VGPR = zelo dober delni odgovor; ORR = MR+PR+VGPR

Mediano trajanje spremljanja bolnikov v študiji je bilo 14,8 meseca.

Mediana časa do odgovora je bila 1,0 mesec (razpon: 0,7-13,4 mesece).

Podatke o učinkovitosti je ocenila (IRC in ugotovila, da je ORR znašal 83%, pri čemer je bilo bolnikov z VGPR 11%, bolnikov z delnim odgovorom pa 51%.

Kombinirano zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila IMBRUVICA pri WM so ocenjevali tudi pri bolnikih, ki predhodno še niso bili oziroma so že bili predhodno zdravljeni za WM, in sicer v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi študiji faze 3 z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z rituksimabom v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z rituksimabom (študija PCYC-1127-CA). Bolniki (n=150) so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejemanje bodisi zdravila IMBRUVICA 420 mg na dan ali placeba v kombinaciji z rituksimabom do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja zdravil. Rituksimab so jim odmerjali enkrat na teden v odmerku 375 mg/m² 4 zaporedne tedne (v tednih 1 do 4) in nato v drugem krogu odmerjanja rituksimaba enkrat na teden 4 zaporedne tedne (v tednih 17 do 20).

Mediana starost bolnikov je bila 69 let (od 36 do 89 let), 66% jih je bilo moškega spola in 79% je bilo belcev. Triindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 7% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno po lestvici ECOG 2. Petinštirideset odstotkov bolnikov je bilo predhodno nezdravljenih, 55% bolnikov pa je predhodno že prejelo zdravljenje. Mediana časa od postavitve diagnoze je bila 52,6 meseca (pri predhodno nezdravljenih bolnikih 6,5 meseca in pri predhodno zdravljenih bolnikih 94,3 meseca). Pri predhodno zdravljenih bolnikih je bilo mediano število predhodnih terapij 2 (od 1 do 6 terapij). Ob izhodišču je bila mediana serumska koncentracija IgM 3,2 g/dl (od 0,6 do 8,3 g/dl), 63% bolnikov je bilo anemičnih

(hemoglobin ≤ 11 g/dl ali 6,8 mmol/l), mutacije MYD88 L265P pa so bile prisotne pri 77% bolnikov in odsotne pri 13% bolnikov, medtem ko pri 9% bolnikih mutacijskega statusa ni bila mogoče oceniti.

V primarni analizi z medianim spremljanjem do 26,5 meseca, je bilo po oceni IRC razmerje ogroženosti za PFS 0,20 [95% IZ (0,11; 0,38)]. Razmerja ogroženosti za PFS pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja, pri bolnikih s predhodnim zdravljenjem in pri bolnikih z mutacijo MYD88 L265P oziroma brez nje so se ujemala z razmerjem ogroženosti za PFS pri populaciji ITT. Infuzijske reakcije stopnje 3 ali 4 so opazili pri 1% bolnikov, ki so prejeli zdravilo IMBRUVICA in rituksimab, in pri 16% bolnikov, ki so prejeli placebo in rituksimab.

Do prehodnega zagona rakave bolezni v obliki zvišanja IgM je prišlo pri 8,0% preiskovancev v skupini z zdravilom IMBRUVICA in rituksimabom ter pri 46,7% preiskovancev v skupini s placebom in rituksimabom.

Končna analiza po 63. mesecih spremljanja

Rezultati učinkovitosti celokupnega spremljanja po 63. mesecih, po oceni IRC v času končne analize za študijo PCYC-1127-CA, so prikazani v preglednici 20, Kaplan-Meierjeva krivulja PFS pa na sliki 14. Razmerja ogroženosti za PFS pri predhodno nezdravljenih bolnikih (0,31 [95% IZ (0,14; 0,69)]) in že zdravljenih bolnikih (0,22 [95% IZ (0,11; 0,43)]) so se ujemala z razmerjem ogroženosti PFS pri populaciji ITT.

Preglednica 20: Rezultati učinkovitosti v študiji PCYC-1127-CA (končna analiza*)

Cilj opazovanja	IMBRUVICA + R N=75	placebo + R N=75
Preživetje brez napredovanja bolezni ^{a, b}		
število dogodkov (%)	22 (29)	50 (67)
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	20,3 (13,0; 27.6)
HR (95% IZ)	0,25 (0,15; 0,42)	
vrednost p	<0,0001	
Čas do naslednjega zdravljenja		
mediana (95% IZ), meseci	ni dosežena	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% IZ)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najboljši celokupni odgovor (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Celokupni delež odgovora ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
mediana trajanja celokupnega odgovora, meseci (razpon)	ni dosežena (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Delež odgovora (CR, VGPR, PR) ^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
mediana trajanja odgovora, meseci (razpon)	ni dosežena (1,9+; 58,9+)	ni dosežena (4,6; 49,7+)
Delež dolgotrajnega izboljšanja koncentracije hemoglobina ^{c, e} (%)	77,3	42,7

IZ = interval zaupanja; CR (complete response) = popolni odgovor; HR (hazard ratio) = razmerje ogroženosti; MR (minor response) = minimalni odgovor; PR (partial response) = delni odgovor; R = rituksimab; VGPR (very good partial response) = zelo dober delni odgovor

* Mediano trajanje spremljanja v študiji je bilo 49,7 meseca.

a ocenjeno s strani IRC

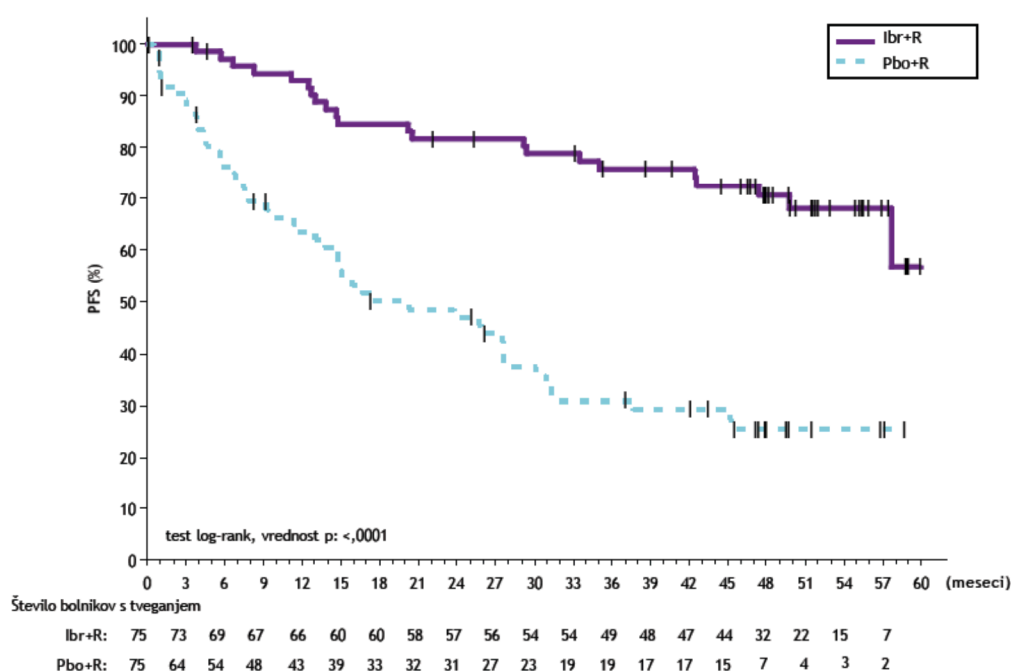
b 4-letne ocene podatkov o PFS so bile 70,6% [95% IZ (58,1; 80,0)] v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA + R proti 25,3% [95% IZ (15,3; 36,6)] v skupini, ki je prejela placebo + R.

c Vrednost p, povezana z deležem odgovora, je bila < 0,0001.

d Delež odgovora je bil 76% proti 41% pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 76% proti 22% pri predhodno zdravljenih bolnikih v skupini, ki je prejela zdravilo IMBRUVICA + R oziroma skupini, ki je prejela placebo + R.

e Opredeljeno kot zvišanje za ≥ 2 g/dl nad izhodiščno koncentracijo ne glede na vrednost izhodiščne koncentracije ali kot zvišanje na > 11 g/dl z izboljšanjem za $\geq 0,5$ g/dl, če je bila izhodiščna koncentracija ≤ 11 g/dl.

Slika 14: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (populacija ITT) v študiji PCYC-1127-CA (končna analiza)



V študiji PCYC-1127-CA so oblikovali tudi posebno skupino z monoterapijo, v kateri je bilo 31 bolnikov, ki so imeli WM in so bili predhodno zdravljeni, pri čemer predhodno zdravljenje, ki je vključevalo rituksimab, ni bilo uspešno, zato so ti bolniki prejeli zdravilo IMBRUVICA samostojno. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 47 do 90 let). Enainosemdeset odstotkov bolnikov je imelo izhodiščno oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, 19% bolnikov pa je imelo izhodiščno oceno po lestvici ECOG 2. Mediano število predhodnih terapij je bilo 4 (od 1 do 7 terapij). V celokupnem spremljanju 61 mesecev je bil delež odgovora, ki so ga opazili v študiji PCYC-1127-CA v skupini z monoterapijo, po oceni IRC 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Mediano trajanje odgovora je bilo 33 mesecev (v razponu od 2,4 meseca do 60,2+ meseca). Celokupni delež odgovora po oceni IRC v skupini z monoterapijo je bil 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Mediano trajanje celokupnega odgovora je bilo 39 mesecev (v razponu od 2,07 meseca do 60,2+ meseca).

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost in farmakokinetiko zdravila IMBRUVICA pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B so ocenili

v dvodelni, multicentrični, odprti študiji faze 3 (študija LYM3003) z zdravilom IMBRUVICA v kombinaciji z osnovnim zdravljenjem bodisi z rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom, etopozidom in deksametazonom (RICE) ali z rituksimabom, vinkristinom, ifosfamidom, karboplatinom, idarubicinom in deksametazonom (RVICI).

V prvem delu študije (21 bolnikov starih od 3 do 17 let) so ocenili uporabo odmerka, ki so ga nameravali uporabiti v drugem delu študije (51 bolnikov starih od 3 do 19 let) (glejte poglavje 5.2).

V drugem delu so bolnike randomizirali v razmerju 2:1, tako da so prejeli zdravilo IMBRUVICA 440 mg/m² enkrat na dan (starost bolnikov manj kot 12 let) oziroma 329 mg/m² (starost bolnikov 12 let ali več) bodisi skupaj z osnovnim zdravljenjem ali samo osnovno zdravljenje do zaključenih 3 krogov zdravljenja, presaditve, napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov zdravil. Superiornost glede primarnega cilja opazovanja, ki je bil preživetje brez dogodkov (EFS - event-free survival), ni bila dosežena, kar kaže na to, da dodajanje ibrutiniba osnovnemu zdravljenju RICE ali RVICI ne prinaša dodatnih koristi (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ibrutinib se po peroralnem odmerjanju hitro absorbira, pri čemer je mediana časa do najvišje koncentracije (T_{max}) 1 do 2 uri. V pogojih na tešče je bila absolutna biološka uporabnost 2,9% ($n = 8$; 90% IZ = 2,1 – 3,9) in se je v kombinaciji z obrokom podvojila. Farmakokinetika ibrutiniba se pri bolnikih z različnimi malignomi celic B ne razlikuje bistveno. Izpostavljenost ibrutinibu se povečuje z večanjem odmerka do 840 mg. Pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 560 mg, so v stanju dinamičnega ravnovesja izmerili $AUC\ 953 \pm 705\ ng\ h/ml$ (povprečje $\pm$ standardna deviacija). Odmerjanje ibrutiniba v teščem stanju je povzročilo približno 60-odstotno raven izpostavljenosti (AUC_{zadnja}) v primerjavi z AUC_{zadnja} pri odmerjanju bodisi 30 minut pred obrokom ali 30 minut po njem (v stanju sitosti) oziroma 2 uri po zajtrku z veliko vsebnostjo maščob.

Topnost ibrutiniba je odvisna od pH in je pri višjem pH manjša. Pri zdravih teščajih osebah, ki so prejele enkratni 560 mg odmerek ibrutiniba po jemanju 40 mg omeprazola enkrat na dan, 5 dni, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo ibrutinib, je bilo razmerje geometrijskih sredin (90% IZ) 83% (68-102%), 92% (78-110%), in 38% (26-53%) za AUC_{0-24} , AUC_{zadnja} , oziroma C_{max} .

Porazdelitev

In vitro je reverzibilna vezava ibrutiniba na humane plazemske beljakovine znašala 97,3% in v območju od 50 do 1000 ng/ml ni bila odvisna od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil navidezni volumen porazdelitve ($V_{d,ss}/F$) približno 10 000 l.

Presnova

Ibrutinib se presnavlja predvsem z encimom CYP3A4/5, pri čemer nastane dihidrodolni presnovek, ki ima v primerjavi z ibrutinibom približno 15-krat šibkejši zaviralni učinek na Brutonovo tirozinsko kinazo. Kaže, da je encim CYP2D6 v zelo majhni meri vpleten v presnovo ibrutiniba, zato pri bolnikih z različnimi genotipi encima CYP2D6 ni potrebna posebna previdnost pri odmerjanju zdravila.

Izločanje

Navidezni očistek (CL/F) znaša približno 1000 l/h. Razpolovni čas izločanja ibrutiniba je 4 do 13 ur. Pri zdravih osebah se je po peroralnem odmerjanju posameznega odmerka ibrutiniba, radioaktivno označenega s [¹⁴C], približno 90% radioaktivnosti izločilo v 168 urah, pri čemer se je večina (80%) izločila z blatom, < 10% pa z urinom. Količina nespremenjenega ibrutiniba je znašala približno 1% radioaktivno označene učinkovine, ki se je izločila z blatom, medtem ko v urinu nespremenjenega ibrutiniba niso prestregli.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Populacijska farmakokinetika kaže, da starost ne vpliva bistveno na izločanje ibrutiniba iz krvnega obtoka.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila pri otrocih s ponovitvijo oziroma z neodzivno obliko ne-Hodgkinovega limfoma zrelih celic B starih 12 let ali več, ki so prejeli dnevni odmerek 329 mg/m² tako kot pri tistih starih od 3 do manj kot 12 let, ki so prejeli dnevni odmerek 440 mg/m², izpostavljenost ibrutinibu praviloma v mejah izpostavljenosti izmerjene pri odraslih bolnikih, ki so prejeli dnevni odmerek 560 mg.

Spol

Populacijska farmakokinetika kaže, da spol ne vpliva bistveno na izločanje ibrutiniba iz krvnega obtoka.

Rasa

Za oceno morebitnega vpliva rase na farmakokinetiko ibrutiniba ni dovolj podatkov.

Telesna masa

Podatki populacijske farmakokinetike so pokazali, da je vpliv telesne mase (v razponu od 41 do 146 kg s povprečjem 83 kg in standardno deviacijo 19 kg) na očistek ibrutiniba zanemarljiv.

Okvara ledvic

Ibrutinib se le v majhni meri izloča skozi ledvice; izločanje presnovkov z urinom predstavlja manj kot 10% danega odmerka. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic do zdaj niso izvajali nobenih specifičnih študij. O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni podatkov (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Ibrutinib se presnavlja v jetrih. V študiji uporabe zdravila pri neonkoloških bolnikih z okvaro jeter, so bolniki na tešče prejeli enkratni, 140 mg odmerek zdravila. Vpliv okvarjenega delovanja jeter se je med posamezniki sicer precej razlikoval, v povprečju pa so pri bolnikih z blago (n = 6; razred A po Child-Pughu), zmerno (n = 10; razred B po Child-Pughu) oziroma hudo okvaro jeter (n = 8; razred C po Child-Pughu) opazili 2,7-kratno, 8,2-kratno oziroma 9,8-kratno povečanje izpostavljenosti ibrutinibu (AUC_{zadnja}). S stopnjo okvare se je povečevala tudi prosta frakcija ibrutiniba, in sicer je znašala 3,0%, 3,8% oziroma 4,8% pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter v primerjavi s 3,3% v plazmi ustreznih zdravih kontrolnih oseb v tej študiji. Ocenjujejo, da pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter pride do 4,1-kratnega, 9,8-kratnega oziroma 13-kratnega povečanja izpostavljenosti nevezanemu ibrutinibu (AUC_{nevezana, zadnja}) (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba s substrati/zaviralci prenašalcev

In vitro študije kažejo, da ibrutinib ni substrat P-glikoproteina, niti drugih pomembnih prenašalcev, razen OCT2. Dihidrodiolni presnovek in drugi presnovki so substrati P-glikoproteina. Ibrutinib je *in vitro* zaviralec P-glikoproteina in BCRP (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Spodaj navedene neželene učinke so opazili v 13-tedenskih študijah na podganah in psih. Ugotovili so, da ibrutinib pri podganah in psih povzroča gastrointestinalne učinke (mehko blato/drisko in/ali vnetje) in pomanjkanje limfocitov (limfocitno deplekcijo); koncentracija brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) je bila 30 mg/kg/dan pri obeh vrstah živali. Glede na povprečno izpostavljenost (AUC) pri kliničnem odmerku 560 mg/dan je bilo razmerje AUC pri NOAEL 2,6 oziroma 21 pri podganjih samcih oziroma samicah in 0,4 oziroma 1,8 pri pasjih samcih oziroma samicah. Pri psih je najnižja koncentracija z opaznim učinkom (LOEL - Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/dan) 3,6-kratna (pri samcih) in 2,3-kratna (pri samicah). Pri

podganah so opazili zmerno atrofijo acinarnih celic trebušne slinavke (kot neželeni učinek) pri odmerkih ≥ 100 mg/kg pri samcih (pri meji izpostavljenosti, ki je bila 2,6-kratnik AUC), niso pa je opazili pri podganjih samicah pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (pri meji izpostavljenosti, ki je bila 21,3-kratnik AUC). Pri podganjih samicah, ki so jim dajali odmerke ≥ 100 mg/kg/dan (z mejo izpostavljenosti, ki je bila 20,3-kratnik AUC) so opazili nekoliko zmanjšan volumen trabekularne in kortikalne kostnine. Vsi gastrointestinalni, limfatični in skeletni izvidi so se normalizirali v obdobju okrevanja 6-13 tednov. Izvidi preiskav trebušne slinavke so se deloma popravili v približno enako dolgem obdobju okrevanja.

Študij toksičnega delovanja pri mladičih niso izvajali.

Karcinogenost/genotoksičnost

V 6-tedenski študiji pri transgenih miših (Tg.rasH2), ki so peroralno prejemale ibrutinib v odmerku do 2000 mg/kg/dan in meji izpostavljenosti, ki je bila 23-kratnik (samci) do 27-kratnik (samice) vrednosti AUC ibrutiniba pri ljudeh, ki so prejemali dnevni odmerek 560 mg, ibrutinib ni bil karcinogen. Pri testiranju na bakterijskih in sesalskih celicah ter na miših ibrutinib ni kazal genotoksičnih lastnosti.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih podganah je ibrutinib v odmerku 80 mg/kg/dan povečal število smrti zarodka po vgnezditvi in število visceralnih malformacij (na srcu in velikih žilah) ter skeletnih variacij pri meji izpostavljenosti, ki je bila 14-kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki so prejemali dnevni odmerek 560 mg. Ibrutinib je povzročal zmanjšano telesno maso ploda pri odmerkih ≥ 40 mg/kg/dan (kar pomeni $\geq 5,6$ -kratno AUC v primerjavi z odmerjanjem 560 mg dnevno pri bolnikih). Koncentracija brez opaznega škodljivega učinka (NOAEL) pri plodu je bila torej 10 mg/kg/dan, kar pomeni približno 1,3-kratnik AUC ibrutiniba pri odmerjanju 560 mg dnevno (glejte poglavje 4.6).

Pri brejih kunčjih samicah so ibrutinib v odmerku 15 mg/kg/dan ali več povezovali z malformacijami skeleta (fuzija prsnice), v odmerku 45 mg/kg/dan pa s povečano izgubo zarodkov po ugnezdenju. Ibrutinib je povzročil malformacije pri kuncih v odmerku 15 mg/kg/dan (približno 2,0-kratna izpostavljenost (AUC) pri bolnikih z MCL, ki so prejemali 560 mg ibrutiniba na dan in 2,8-kratna izpostavljenost pri bolnikih s KLL ali WM, ki so prejemali 420 mg ibrutiniba na dan). Koncentracija NOAEL pri plodu je bila posledično 5 mg/kg/dan, kar pomeni približno 0,7-kratnik AUC ibrutiniba pri odmerjanju 560 mg/dan (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih ali samicah, ki so prejemali odmerke do največ 100 mg/kg/dan (odmerek, ekvivalenten odmerku 16 mg/kg/dan pri ljudeh).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon
natrijev lavrilsulfat (E487)

Filmska obloga

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete in IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
makrogol
polivinilalkohol

smukec
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete

makrogol
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete

makrogol
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polivinilklorid (PVC), laminiran s polikloro-trifluoroetilenom (PCTFE) in aluminijastima pretisnima plastema s 7 filmsko obloženimi tabletami v eni kartonski zgibanki. Ena škatla vsebuje 2 zgibanki (28 filmsko obloženih tablet).

Polivinilklorid (PVC), laminiran s polikloro-trifluoroetilenom (PCTFE) in aluminijastima pretisnima plastema s 5 filmsko obloženimi tabletami v eni kartonski zgibanki. Ena škatla vsebuje 3 zgibanke (30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/945/007 – 28 tablet (2 zgibanki po 14 tablet)

EU/1/14/945/008 – 30 tablet (3 zgibanke po 10 tablet)

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/945/009 – 28 tablet (2 zgibanki po 14 tablet)

EU/1/14/945/010 – 30 tablet (3 zgibanke po 10 tablet)

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/945/011 – 28 tablet (2 zgibanki po 14 tablet)

EU/1/14/945/005 – 30 tablet (3 zgibanke po 10 tablet)

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/945/012 – 28 tablet (2 zgibanki po 14 tablet)

EU/1/14/945/006 – 30 tablet (3 zgibanke po 10 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. oktober 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

IMBRUVICA trde kapsule

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

IMBRUVICA filmsko obložene tablete

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 140 MG KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 140 mg trde kapsule
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 140 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/001 (90 trdih kapsul)
EU/1/14/945/002 (120 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 140 MG KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 140 mg kapsule
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 140 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 kapsul
120 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/001 (90 trdih kapsul)
EU/1/14/945/002 (120 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 140 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 140 MG TABLETE (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

peroralna uporaba

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imbruvica 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 140 MG TABLETE (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 140 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Ko vzamete tableto, v okence vpišite dan v tednu ali datum.

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 140 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT 140 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

IMBRUVICA 140 mg tablete
ibrutinib

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 280 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 280 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljenno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 280 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 280 MG TABLETE (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 280 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

peroralna uporaba

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imbruvica 280 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 280 MG TABLETE (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 280 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Ko vzamete tableto, v okence vpišite dan v tednu ali datum.

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 280 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT 280 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

IMBRUVICA 280 mg tablete
ibrutinib

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 420 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 420 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 420 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 420 MG TABLETE (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 420 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

peroralna uporaba

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljenno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imbruvica 420 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 420 MG TABLETE (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 420 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Ko vzamete tableto, v okence vpišite dan v tednu ali datum.

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 420 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT 420 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

IMBRUVICA 420 mg tablete
ibrutinib

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 560 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 560 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 560 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 560 MG TABLETE (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 560 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

peroralna uporaba

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imbruvica 560 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZGIBANKA 560 MG TABLETE (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 560 mg ibrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Ko vzamete tableto, v okence vpišite dan v tednu ali datum.

Razprite zgibanko. Tableto pritisnite z druge strani in jo potisnite skozi folijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/945/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imbruvica 560 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT 560 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

IMBRUVICA 560 mg tablete
ibrutinib

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IMBRUVICA 140 mg trde kapsule ibrutinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IMBRUVICA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IMBRUVICA
3. Kako jemati zdravilo IMBRUVICA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMBRUVICA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMBRUVICA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IMBRUVICA

IMBRUVICA je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino ibrutinib. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci proteinske kinaze.

Za kaj uporabljamo zdravilo IMBRUVICA

Uporabljamo ga za zdravljenje naslednjih krvnih rakov pri odraslih:

- Limfom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma) (to je vrsta raka, ki prizadene bezgavke). Zdravilo IMBRUVICA je namenjeno bolnikom s še nezdravljenim MCL, za katere bi bila primerna presaditev krvotvornih matičnih celic, oziroma bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje.
- Kronična limfocitna levkemija (KLL), to je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice (limfocite), prizadene pa tudi bezgavke. Zdravilo IMBRUVICA je namenjeno bolnikom s še nezdravljeno KLL oziroma bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje.
- Waldenstromova makroglobulinemija (WM), to je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice (limfocite). Zdravilo je namenjeno bolnikom s še ne zdravljeno WM ali bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje oziroma bolnikom, ki niso primerni za kemoterapijo v kombinaciji s protitelesi.

Kako zdravilo IMBRUVICA deluje

Pri MCL, KLL in WM deluje zdravilo IMBRUVICA tako, da zavira "Brutonovo tirozinsko kinazo", beljakovino v telesu, ki pomaga rakastim celicam, da preživijo in se razmnožujejo. Z zaviranjem te beljakovine pomaga zdravilo IMBRUVICA uničevati rakaste celice in zmanjševati njihovo število, hkrati pa tudi upočasni poslabšanje rakave bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IMBRUVICA

Ne jemljite zdravila IMBRUVICA

- če ste alergični na ibrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če za zdravljenje depresije uporabljate zdravilo rastlinskega izvora s šentjanževko. Če o tem niste povsem prepričani, se pred začetkom uporabe tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnosti ukrepi

Preden začnete jemati zdravilo IMBRUVICA, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli že kdaj neobičajne podplutbe ali krvavitve oziroma jemljete kakršnakoli zdravila ali prehranske nadomestke, ki povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje **“Druga zdravila in zdravilo IMBRUVICA”**)
- če imate nepravilno bitje srca ali ste kdaj imeli nepravilno bitje srca ali hudo srčno popuščanje ali, če občutite karkoli od navedenega: zadihanost, šibkost, omotico, občutek lahke glave, omedlevico ali skoraj omedlite, bolečino v prsih ali vam otekajo noge
- če imate težave z jetri, in če ste kdaj bili ali ste morda zdaj okuženi z virusom hepatitisa B (okužba jeter)
- če imate visok krvni tlak
- če ste pred kratkim prestali kirurški poseg, posebno če to lahko vpliva na absorpcijo (vsrkavanje) hrane oziroma zdravil iz želodca ali črevesja
- če imate načrtovan kirurški poseg – zdravnik vas lahko prosi, da za krajši čas prenehate jemati zdravilo IMBRUVICA (3 do 7 dni pred in po posegu).
- če imate težave z ledvicami.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom ali tekom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro (glejte poglavje **“Možni neželeni učinki”**).

Če med jemanjem zdravila IMBRUVICA opazite ali pa pri vas opazi kdo drug, da izgubljate spomin, imate težave pri mišljenju, težko hodite ali izgubljate vid, o tem takoj obvestite zdravnika, ker se to lahko pojavi zaradi redke resne okužbe možganov, ki je lahko smrtna (progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML).

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite ali kdo drug pri vas opazi: nenadno odrevenelost ali šibkost udov (zlasti na eni strani telesa), nenadno zmedenost, težave z govorjenjem ali razumevanjem govora, izgubo vida, težave s hojo, izgubo ravnotežja ali pomanjkanje koordinacije, nenaden hud glavobol brez znanega vzroka. To so lahko znaki in simptomi možganske kapi.

Nemudoma obvestite zdravnika, če vas po prenehanju jemanja zdravila IMBRUVICA začne boleti v zgornjem levem delu trebuha, pod levim rebrnim lokom ali na vrhu leve rame. To so lahko simptomi rupture (raztrganja) vranice.

Učinki na srce

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA lahko vpliva na srce, zlasti če ste imeli že prej katero od bolezni srca, kot so motnje srčnega ritma, srčno popuščanje, visok krvni tlak, če imate sladkorno bolezen ali ste ostareli. Učinki so lahko hudi in lahko vodijo v smrt, vključno z včasih nenadno smrtjo. Zdravnik vam bo pregledal delovanje srca pred in med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA. Nemudoma obvestite zdravnika, če ste v času zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA zadihani, s težavo dihate v ležečem položaju, vam otekajo stopala, gležnji ali cele noge ter opazate šibkost oziroma utrujenost - to so lahko znaki srčnega popuščanja.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA se lahko pojavijo virusne, bakterijske ali glivične okužbe. Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo zvišana telesna temperatura, mrzlica, oslabeleost, zmedenost, bolečine po telesu, simptomi prehlada ali gripe, utrujenost ali zasoplost, porumenelost kože ali oči (zlatenica). To so lahko znaki okužbe.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Redko so poročali o čezmerni aktivaciji belih krvnih celic, povezani z vnetjem (hemofagocitna limfohistiocitoza), ki se lahko konča s smrtjo, če ga ne odkrijemo in zdravimo dovolj zgodaj. Če se pri vas sočasno pojavi več simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, povečane bezgavke, pojavljanje podplutb ali kožni izpuščaji, takoj obvestite zdravnika.

Preiskave pred zdravljenjem in med njim

Sindrom razpada tumorja (TLS-tumour lysis syndrome): nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezni ne zdravijo. To lahko vodi do sprememb v delovanju ledvic, nenormalnega bitja srca ali epileptičnih krčev. Zdravnik ali drug zdravstveni delavec vam bo opravil krvne preiskave na TLS.

Limfocitoza: V prvih nekaj tednih zdravljenja lahko izvidi laboratorijskih preiskav pokažejo zvečano število belih krvnih celic (imenovanih "limfociti") v vaši krvi. To je pričakovano in lahko traja nekaj mesecev. To ne pomeni nujno, da se vaš krvni rak slabša. Zdravnik bo pregledoval vašo krvno sliko pred zdravljenjem ali med njim. V redkih primerih vam bo zdravnik morda moral dati drugo zdravilo. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kaj pomenijo izvidi vaših preiskav.

Dogodki, povezani z jetri: zdravnik bo opravil nekaj krvnih preiskav, da bo preveril pravilno delovanje vaših jeter ali da nimate okužbe jeter, znane kot virusni hepatitis. Preveril bo tudi, ali je prišlo do ponovne aktivacije hepatitisa B, ki je lahko smrtna.

Otroci in mladostniki

Zdravila IMBRUVICA se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo IMBRUVICA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki jih dobite brez zdravniškega recepta, zeliščna zdravila in prehranske nadomestke. Zdravilo IMBRUVICA namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila IMBRUVICA.

Zdravilo IMBRUVICA lahko poveča možnost krvavitve. To pomeni, da morate zdravniku povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve. Mednje sodijo:

- acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila, kot sta ibuprofen in naproksen
- zdravila, ki zavirajo strjevanje krvi, kot so varfarin, heparin in druga zdravila, ki delujejo proti nastanku krvnih strdkov
- prehranski nadomestki, ki lahko povečajo možnost krvavitve, kot so ribje olje, vitamin E ali laneno seme

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila IMBRUVICA posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poleg tega zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil – na učinke zdravila IMBRUVICA ali drugih zdravil lahko vpliva sočasno jemanje zdravila IMBRUVICA s katerim koli od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki jih imenujemo antibiotiki in jih uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb – klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin ali rifampicin
- zdravila proti glivičnim okužbam – posakonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol ali vorikonazol
- zdravila, ki jih uporabljamo pri okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir ali fosamprenavir
- zdravila, ki preprečujejo slabost in bruhanje, do katerih sicer pride pri kemoterapiji - aprepitant
- zdravila proti depresiji - nefazodon
- zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kinaze in jih uporabljamo pri zdravljenju drugih rakov – krizotinib ali imatinib

- zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov, za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali bolečine v prsnem košu – diltiazem ali verapamil
- zdravila, ki jih imenujemo statini in jih uporabljamo za uravnavanje visokih koncentracij holesterola – rosuvastatin
- zdravila za srce/antiaritmiki – amiodaron ali dronedaron
- zdravila za preprečevanje napadov s krči oziroma epilepsije ali zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje obrazne bolečine, imenovane nevralgija trigeminusa – karbamazepin, fenitoin

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila IMBRUVICA posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če jemljete digoksin, zdravilo za težave s srcem, ali metotreksat, zdravilo za zdravljenje drugih vrst raka ter za zmanjšanje delovanja imunskega sistema (npr. za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali luskavice), ju morate vzeti najmanj 6 ur pred ali 6 ur po jemanju zdravila IMBRUVICA.

Zdravilo IMBRUVICA skupaj s hrano

V času jemanja zdravila IMBRUVICA ne uživajte grenivk ali seviljskih (grenkih) pomaranč– kar vključuje uživanje sadeža, pitje soka ali jemanje prehranskega nadomestka, ki bi lahko vseboval grenivko ali seviljsko pomarančo. To je pomembno zato, ker se ob sočasnem uživanju lahko poveča količina zdravila IMBRUVICA v krvi.

Nosečnost in dojenje

Pazite, da ne boste zanosili v času jemanja tega zdravila.

Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati med nosečnostjo. O varnosti pri uporabi zdravila IMBRUVICA pri nosečnicah nimamo na voljo nobenih podatkov.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije v času jemanja zdravila IMBRUVICA in še tri mesece po zaključku zdravljenja z njim, da ne bi prišlo do zanositve v času uporabe zdravila IMBRUVICA.

- Če zanosite, takoj obvestite zdravnika.
- V času jemanja tega zdravila ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po odmerjanju zdravila IMBRUVICA lahko postanete utrujeni ali omotični, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali uporabe orodja in strojev.

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje natrij

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo IMBRUVICA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila je treba jemati

Limfom plaščnih celic (MCL)

Priporočeni odmerek zdravila IMBRUVICA je štiri kapsule (560 mg) enkrat na dan.

Kronična limfocitna levkemija (KLL)/Waldenstromova makroglobulinemija (WM)

Priporočeni odmerek zdravila IMBRUVICA je tri kapsule (420 mg) enkrat na dan.

Zdravnik vam lahko spremeni odmerek.

Jemanje tega zdravila

- Kapsule zaužijte peroralno s kozarcem vode.
- Kapsule vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Kapsule pogoltnite cele, ne smete jih odpirati, drobiti ali žvečiti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila IMBRUVICA, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila IMBRUVICA, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali oditi v bolnišnico. Kapsule in to navodilo vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo IMBRUVICA

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga lahko vzamete čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začnete z odmerjanjem po običajnem razporedu.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, kdaj morate vzeti naslednji odmerek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali jemati zdravilo IMBRUVICA

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo IMBRUVICA in takoj obvestite zdravnika:

srbeč izpuščaj z bulicami na koži, oteženo dihanje, otekanje v obraz, ustnice ali grlo oziroma žrelo – morda imate alergijsko reakcijo na zdravilo.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:**Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom IMBRUVICA zaradi malignoma celic B:****Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, mrazenje, bolečine po telesu, občutek utrujenosti, simptomi prehlada ali gripe, zadihanost – to so lahko znaki okužbe (virusne, bakterijske ali glivične). Lahko gre za okužbo nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal) ter okužbo pljuč ali kože.
- kri v želodcu, črevesju, blatu ali urinu, močnejše menstrualne krvavitve ali krvavitev iz rane, ki je ne morete ustaviti
- podplutbe, ali povečana nagnjenost k nastanku podplutb
- ranice v ustih
- omotičnost
- glavobol
- zaprtje
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- prebavne motnje
- driska – morda vam bo moral zdravnik dati pripravke za nadomeščanje tekočine in soli ali kakšno drugo zdravilo
- kožni izpuščaj
- bolečine v rokah in nogah
- bolečine v hrbtu ali sklepih
- krči, bolečine ali spazmi v mišicah
- zvišana telesna temperatura

- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitov), ki omogočajo nastanek krvnih strdkov, zelo zmanjšano število belih krvnih celic – to pokažejo izvidi krvnih preiskav
- povečano število ali delež belih krvnih celic v izvidih preiskav krvi
- otekle roke, gležnji ali noge
- visok krvni tlak
- zvišana vrednost kreatinina v krvi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hude okužbe celega telesa (sepsa)
- okužba sečil
- krvavitve iz nosu, majhne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitve pod kožo
- srčno popuščanje
- izpuščeni posamezni srčni utripi, šibak ali neenakomeren pulz, omotica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu (simptomi težav s srčnim ritmom)
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- nemelanomski kožni rak, najpogostejše ploščatocelični ali bazalnocelični rak
- zamegljen vid
- pordelost kože
- vnetje v pljučih, ki lahko povzroči trajne poškodbe
- visoka koncentracija sečne kisline v krvi (pokaže se v izvidih krvnih preiskav), ki lahko povzroči protin
- lomljenje nohtov
- koprivnica
- nenadna poškodba ledvic
- šibkost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v rokah, nogah ali drugih delih telesa (periferna nevropatija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- odpoved jeter, vključno s smrtnimi primeri
- hude glivične okužbe
- 'reaktivacija' hepatitisa B (če ste že preboleli hepatitis B, se ta lahko ponovi)
- krvavitev na površini možganov
- zmedenost, glavobol z oteženim govorom ali občutkom omedlevice – to so lahko znaki resne notranje krvavitve v možganih
- nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezni ne zdravijo (sindrom razpada tumorja)
- alergijska reakcija, včasih huda, ki lahko vključuje oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju ali dihanju, srbeč izpuščaj (koprivnico)
- vnetje podkožnega maščevja
- začasna epizoda zmanjšane delovanja možganov ali živcev, ki jo povzroči izguba pretoka krvi, možganska kap
- očesne krvavitve (v nekaterih primerih povezane z izgubo vida)
- vnetje znotraj očesa, ki lahko vpliva na vid (uveitis)
- zastoj srca (srce preneha biti)
- nenormalno hitro bitje srca
- boleče razjede na koži (gangrenozna pioderma) ali boleče rdeče kožne spremembe, izbočene nad ravnijo kože, zvišana telesna temperatura in povečano število belih krvnih celic (to so lahko znaki akutne febrilne nevtrofilne dermatoze ali Sweetovega sindroma)
- majhna, rdeča izboklina na koži, ki lahko hitro zakrvavi (piogeni granulom)
- vnetje krvnih žil v koži, ki lahko povzroči izpuščaj (kožni vaskulitis)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- zelo povečano število belih krvnih celic, kar lahko povzroči zlepljanje teh celic
- hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, predvsem okrog ust, nosu, oči in genitalij (Stevens-Johnsonov sindrom)

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom IMBRUVICA zaradi predhodno nezdravljenega MCL

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizko število krvnih ploščic (trombocitov), ki omogočajo nastanek krvnih strdkov, zelo nizko število belih krvnih celic – to pokažejo izvidi krvnih preiskav
- nizko število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- driska – morda vam bo moral zdravnik dati pripravke za nadomeščanje tekočine in soli ali kakšno drugo zdravilo
- ranice v ustih
- zaprtje
- zvišana telesna temperatura
- zvišana telesna temperatura, mraženje, bolečine po telesu, občutek utrujenosti, simptomi prehlada ali gripe, zadihanost – to so lahko znaki okužbe (virusne, bakterijske ali glivične). Lahko gre za okužbo pljuč ali kože.
- zvišana vrednost kreatinina v krvi
- bolečine v rokah ali nogah
- šibkost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v rokah, nogah ali drugih delih telesa (periferna nevropatija)
- glavobol
- nenadna poškodba ledvic
- kožni izpuščaj
- kri v želodcu, črevesju, blatu ali urinu, močnejše menstrualne krvavitve ali krvavitev iz rane, ki je ne morete ustaviti
- visok krvni tlak

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečano število belih krvnih celic
- okužba nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal)
- izpuščeni posamezni srčni utripi, šibak ali neenakomeren pulz, omotica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu (simptomi težav s srčnim ritmom)
- srčno popuščanje
- prebavne motnje
- otekle roke, gležnji ali noge
- vnetje v pljučih, ki lahko povzroči trajne poškodbe
- hude okužbe celega telesa (sepsa)
- okužba sečil
- visoka koncentracija sečne kisline v krvi (pokaže se v izvidih krvnih preiskav), ki lahko povzroči protin
- nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov v krvi, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezen ne zdravi (sindrom tumorske lize)
- krči, bolečine ali spazmi v mišicah
- bolečine v hrbtu ali sklepih
- nemelanomski kožni rak, kar vključuje bazalnocelični rak
- omotičnost
- pordelost kože
- lomljenje nohtov
- koprivnica
- podplutbe, ali povečana nagnjenost k nastanku podplutb
- krvavitve iz nosu, majhne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitve pod kožo

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zamegljen vid
- hude glivične okužbe
- krvavitve očesa

- začasna epizoda zmanjšane delovanja možganov ali živcev, ki jo povzroči izguba pretoka krvi, možganska kap
- alergijska reakcija, včasih huda, ki lahko vključuje oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju ali dihanju, srbeč izpuščaj (koprivnico)
- vnetje krvnih žil v koži, ki lahko povzroči izpuščaj (kožni vaskulitis)
- vnetje podkožnega maščevja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IMBRUVICA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake "Uporabno do" oziroma "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IMBRUVICA

- Učinkovina je ibrutinib. Ena trda kapsula vsebuje 140 mg ibrutiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in natrijev lavrilsulfat (E487)
 - ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171)
 - črnilo za tisk: šelak, črni železov oksid (E172) in propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila IMBRUVICA in vsebina pakiranja

Zdravilo IMBRUVICA so bele, neprozorne trde kapsule s črno oznako "ibr 140 mg" na eni strani. Kapsule so na voljo v plastenkah z za otroke varno polipropilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje bodisi 90 ali 120 kapsul. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Italiја

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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 ehf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete
IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete
IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete
IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete
ibrutinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IMBRUVICA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IMBRUVICA
3. Kako jemati zdravilo IMBRUVICA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMBRUVICA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMBRUVICA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo IMBRUVICA

IMBRUVICA je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino ibrutinib. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci proteinske kinaze.

Za kaj uporabljamo zdravilo IMBRUVICA

Uporabljamo ga za zdravljenje naslednjih krvnih rakov pri odraslih:

- Limfom plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma) (to je vrsta raka, ki prizadene bezgavke). Zdravilo IMBRUVICA je namenjeno bolnikom s še nezdravljenim MCL, za katere bi bila primerna presaditev krvotvornih matičnih celic, oziroma bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje.
- Kronična limfocitna levkemija (KLL), to je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice (limfocite), prizadene pa tudi bezgavke. Zdravilo IMBRUVICA je namenjeno bolnikom s še nezdravljeno KLL oziroma bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje.
- Waldenstromova makroglobulinemija (WM), to je vrsta raka, ki prizadene bele krvne celice (limfocite). Zdravilo je namenjeno bolnikom s še ne zdravljeno WM ali bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila ali niso odgovorili na zdravljenje oziroma bolnikom, ki niso primerni za kemoterapijo v kombinaciji s protitelesi.

Kako zdravilo IMBRUVICA deluje

Pri MCL, KLL in WM deluje zdravilo IMBRUVICA tako, da zavira "Brutonovo tirozinsko kinazo", beljakovino v telesu, ki pomaga rakastim celicam, da preživijo in se razmnožujejo. Z zaviranjem te beljakovine pomaga zdravilo IMBRUVICA uničevati rakaste celice in zmanjševati njihovo število, hkrati pa tudi upočasni poslabšanje rakave bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IMBRUVICA

Ne jemljite zdravila IMBRUVICA

- če ste alergični na ibrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če za zdravljenje depresije uporabljate zeliščno zdravilo s šentjanževko. Če o tem niste povsem prepričani, se pred začetkom uporabe tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnosti ukrepi

Preden začnete jemati zdravilo IMBRUVICA, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli že kdaj neobičajne podplutbe ali krvavitve oziroma jemljete kakršnakoli zdravila ali prehranske nadomestke, ki povečujejo tveganje za krvavitve (glejte poglavje **“Druga zdravila in zdravilo IMBRUVICA”**)
- če imate nepravilno bitje srca ali ste kdaj imeli nepravilno bitje srca ali hudo srčno popuščanje ali, če občutite karkoli od navedenega: zadihanost, šibkost, omotico, občutek lahke glave, omedlevico ali skoraj omedlite, bolečino v prsih ali vam otekajo noge
- če imate težave z jetri, in če ste kdaj bili ali ste morda zdaj okuženi z virusom hepatitisa B (okužba jeter)
- če imate visok krvni tlak
- če ste pred kratkim prestali kirurški poseg, posebno če to lahko vpliva na absorpcijo (vsrkavanje) hrane oziroma zdravil iz želodca ali črevesja
- če imate načrtovan kirurški poseg – zdravnik vas lahko prosi, da za krajši čas prenehate jemati zdravilo IMBRUVICA (3 do 7 dni pred in po posegu).
- če imate težave z ledvicami.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom ali tekom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro (glejte poglavje **“Možni neželeni učinki”**).

Če med jemanjem zdravila IMBRUVICA opazite ali pa pri vas opazi kdo drug, da izgubljate spomin, imate težave pri mišljenju, težko hodite ali izgubljate vid, o tem takoj obvestite zdravnika, ker se to lahko pojavi zaradi redke resne okužbe možganov, ki je lahko smrtna (progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML).

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite ali kdo drug pri vas opazi: nenadno odrevenelost ali šibkost udov (zlasti na eni strani telesa), nenadno zmedenost, težave z govorjenjem ali razumevanjem govora, izgubo vida, težave s hojo, izgubo ravnotežja ali pomanjkanje koordinacije, nenaden hud glavobol brez znanega vzroka. To so lahko znaki in simptomi možganske kapi.

Nemudoma obvestite zdravnika, če vas po prenehanju jemanja zdravila IMBRUVICA začne boleti v zgornjem levem delu trebuha, pod levim rebrnim lokom ali na vrhu leve rame. To so lahko simptomi rupture (raztrganja) vranice.

Učinki na srce

Zdravljenje z zdravilom IMBRUVICA lahko vpliva na srce, zlasti če ste imeli že prej katero od bolezni srca, kot so motnje srčnega ritma, srčno popuščanje, visok krvni tlak, če imate sladkorno bolezen ali ste ostareli. Učinki so lahko hudi in lahko vodijo v smrt, vključno z včasih nenadno smrtjo. Zdravnik vam bo pregledal delovanje srca pred in med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA. Nemudoma obvestite zdravnika, če ste v času zdravljenja z zdravilom IMBRUVICA zadihani, s težavo dihate v ležečem položaju, vam otekajo stopala, gležnji ali cele noge ter opazate šibkost oziroma utrujenost - to so lahko znaki srčnega popuščanja.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom IMBRUVICA se lahko pojavijo virusne, bakterijske ali glivične okužbe. Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo zvišana telesna temperatura, mrzlica,

oslabelost, zmedenost, bolečine po telesu, simptomi prehlada ali gripe, utrujenost ali zasoplost, porumenelost kože ali oči (zlatenica). To so lahko znaki okužbe.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Redko so poročali o čezmerni aktivaciji belih krvnih celic, povezani z vnetjem (hemofagocitna limfohistiocitoza), ki se lahko konča s smrtjo, če ga ne odkrijemo in zdravimo dovolj zgodaj. Če se pri vas sočasno pojavi več simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, povečane bezgavke, pojavljanje podplutb ali kožni izpuščaji, takoj obvestite zdravnika.

Preiskave pred zdravljenjem in med njim

Sindrom razpada tumorja (TLS-tumour lysis syndrome): nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezen ne zdravijo. To lahko vodi do sprememb v delovanju ledvic, nenormalnega bitja srca ali epileptičnih krčev. Zdravnik ali drug zdravstveni delavec vam bo opravil krvne preiskave na TLS.

Limfocitoza: V prvih nekaj tednih zdravljenja lahko izvidi laboratorijskih preiskav pokažejo zvečano število belih krvnih celic (imenovanih "limfociti") v vaši krvi. To je pričakovano in lahko traja nekaj mesecev. To ne pomeni nujno, da se vaš krvni rak slabša. Zdravnik bo pregledoval vašo krvno sliko pred zdravljenjem ali med njim. V redkih primerih vam bo zdravnik morda moral dati drugo zdravilo. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kaj pomenijo izvidi vaših preiskav.

Dogodki, povezani z jetri: zdravnik bo opravil nekaj krvnih preiskav, da bo preveril pravilno delovanje vaših jeter ali da nimate okužbe jeter, znane kot virusni hepatitis. Preveril bo tudi, ali je prišlo do ponovne aktivacije hepatitisa B, ki je lahko smrtna.

Otroci in mladostniki

Zdravila IMBRUVICA se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo IMBRUVICA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki jih dobite brez zdravniškega recepta, zeliščna zdravila in prehranske nadomestke. Zdravilo IMBRUVICA namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila IMBRUVICA.

Zdravilo IMBRUVICA lahko poveča možnost krvavitve. To pomeni, da morate zdravniku povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve. Mednje sodijo:

- acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila, kot sta ibuprofen in naproksen
- zdravila, ki zavirajo strjevanje krvi, kot so varfarin, heparin in druga zdravila, ki delujejo proti nastanku krvnih strdkov
- prehranski nadomestki, ki lahko povečajo možnost krvavitve, kot so ribje olje, vitamin E ali laneno seme

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila IMBRUVICA posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poleg tega zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil – na učinke zdravila IMBRUVICA ali drugih zdravil lahko vpliva sočasno jemanje zdravila IMBRUVICA s katerim koli od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki jih imenujemo antibiotiki in jih uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb – klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin ali rifampicin
- zdravila proti glivičnim okužbam – posakonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol ali vorikonazol
- zdravila, ki jih uporabljamo pri okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir ali fosamprenavir
- zdravila, ki preprečujejo slabost in bruhanje, do katerih sicer pride pri kemoterapiji - aprepitant
- zdravila proti depresiji - nefazodon

- zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kinaze in jih uporabljamo pri zdravljenju drugih rakov – krizotinib ali imatinib
- zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov, za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali bolečine v prsnem košu – diltiazem ali verapamil
- zdravila, ki jih imenujemo statini in jih uporabljamo za uravnavanje visokih koncentracij holesterola – rosuvastatin
- zdravila za srce/antiaritmiki – amiodaron ali dronedaron
- zdravila za preprečevanje napadov s krči oziroma epilepsije ali zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje obrazne bolečine, imenovane nevralgija trigeminusa – karbamazepin, fenitoin

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila IMBRUVICA posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če jemljete digoksin, zdravilo za težave s srcem, ali metotreksat, zdravilo za zdravljenje drugih vrst raka ter za zmanjšanje delovanja imunskega sistema (npr. za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali luskavice), ju morate vzeti najmanj 6 ur pred ali 6 ur po jemanju zdravila IMBRUVICA.

Zdravilo IMBRUVICA skupaj s hrano

V času jemanja zdravila IMBRUVICA ne uživajte grenivk ali seviljskih (grenkih) pomaranč– kar vključuje uživanje sadeža, pitje soka ali jemanje prehranskega nadomestka, ki bi lahko vseboval grenivko ali seviljsko pomarančo. To je pomembno zato, ker se ob sočasnem uživanju lahko poveča količina zdravila IMBRUVICA v krvi.

Nosečnost in dojenje

Pazite, da ne boste zanosili v času jemanja tega zdravila.

Zdravila IMBRUVICA se ne sme jemati med nosečnostjo. O varnosti pri uporabi zdravila IMBRUVICA pri nosečnicah nimamo na voljo nobenih podatkov.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zelo učinkovito metodo kontracepcije v času jemanja zdravila IMBRUVICA in še tri mesece po zaključku zdravljenja z njim, da ne bi prišlo do zanositve v času uporabe zdravila IMBRUVICA.

- Če zanosite, takoj obvestite zdravnika.
- V času jemanja tega zdravila ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po odmerjanju zdravila IMBRUVICA lahko postanete utrujeni ali omotični, kar lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali uporabe orodja in strojev.

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje laktozo

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje natrij

Zdravilo IMBRUVICA vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo IMBRUVICA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila je treba jemati

Limfom plaščnih celic (MCL)

Priporočeni odmerek zdravila IMBRUVICA je 560 mg enkrat na dan.

Kronična limfocitna levkemija (KLL)/Waldenstromova makroglobulinemija (WM)

Priporočeni odmerek zdravila IMBRUVICA je 420 mg enkrat na dan.

Zdravnik vam lahko spremeni odmerek.

Jemanje tega zdravila

- Tablete zaužijte peroralno s kozarcem vode.
- Tablete vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tablete pogoltnite cele, ne smete jih drobiti ali žvečiti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila IMBRUVICA, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila IMBRUVICA, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali oditi v bolnišnico. Tablete in to navodilo vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo IMBRUVICA

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga lahko vzamete čimprej istega dne, naslednjega dne pa spet začnete z odmerjanjem po običajnem razporedu.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če niste prepričani, kdaj morate vzeti naslednji odmerek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali jemati zdravilo IMBRUVICA

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu lahko pride do naslednjih neželenih učinkov:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo IMBRUVICA in takoj obvestite zdravnika:

srbeč izpuščaj z bulicami na koži, oteženo dihanje, otekanje v obraz, ustnice ali grlo oziroma žrelo – morda imate alergijsko reakcijo na zdravilo.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom IMBRUVICA zaradi malignoma celic B:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, mraženje, bolečine po telesu, občutek utrujenosti, simptomi prehlada ali gripe, zadihanost – to so lahko znaki okužbe (virusne, bakterijske ali glivične). Lahko gre za okužbo nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal) ter okužbo pljuč ali kože.
- kri v želodcu, črevesju, blatu ali urinu, močnejše menstrualne krvavitve ali krvavitev iz rane, ki je ne morete ustaviti
- podplutbe, ali povečana nagnjenost k nastanku podplutb
- ranice v ustih
- omotičnost
- glavobol
- zaprtje
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- prebavne motnje

- driska – morda vam bo moral zdravnik dati pripravke za nadomeščanje tekočine in soli ali kakšno drugo zdravilo
- kožni izpuščaj
- bolečine v rokah in nogah
- bolečine v hrbtu ali sklepih
- krči, bolečine ali spazmi v mišicah
- zvišana telesna temperatura
- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitov), ki omogočajo nastanek krvnih strdkov, zelo zmanjšano število belih krvnih celic – to pokažejo izvidi krvnih preiskav
- povečano število ali delež belih krvnih celic v izvidih preiskav krvi
- otekle roke, gležnji ali noge
- visok krvni tlak
- zvišana vrednost kreatinina v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hude okužbe celega telesa (sepsa)
- okužba sečil
- krvavitve iz nosu, majhne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitve pod kožo
- srčno popuščanje
- izpuščen srčni utrip, šibak ali neenakomeren pulz, omotica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu (simptomi težav s srčnim ritmom)
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- nemelanomski kožni rak, najpogostejše ploščatocelični ali bazalnocelični rak
- zamegljen vid
- pordelost kože
- koprivnica
- vnetje v pljuči, ki lahko povzroči trajne poškodbe
- visoka koncentracija sečne kisline v krvi (pokaže se v izvidih krvnih preiskav), ki lahko povzroči protin
- lomljenje nohtov
- nenadna poškodba ledvic
- šibkost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v rokah, nogah ali drugih delih telesa (periferna nevropatija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- odpoved jeter, vključno s smrtnimi primeri
- hude glivične okužbe
- 'reaktivacija' hepatitisa B (če ste že preboleli hepatitis B, se ta lahko ponovi)
- krvavitev na površini možganov
- zmedenost, glavobol z oteženim govorom ali občutkom omedlevice – to so lahko znaki resne notranje krvavitve v možganih
- nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezen ne zdravi (sindrom razpada tumorja)
- alergijska reakcija, včasih huda, ki lahko vključuje oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju ali dihanju, srbeč izpuščaj (koprivnico)
- vnetje podkožnega maščevja
- začasna epizoda zmanjšane delovanja možganov ali živcev, ki jo povzroči izguba pretoka krvi, možganska kap
- očesne krvavitve (v nekaterih primerih povezane z izgubo vida)
- vnetje znotraj očesa, ki lahko vpliva na vid (uveitis)
- zastoj srca (srce preneha biti)
- nenormalno hitro bitje srca
- boleče razjede na koži (gangrenozna pioderma) ali boleče rdeče kožne spremembe, izbočene nad ravnino kože, zvišana telesna temperatura in povečano število belih krvnih celic (to so lahko znaki akutne febrilne nevtrofilne dermatoze ali Sweetovega sindroma)
- majhna, rdeča izboklina na koži, ki lahko hitro zakrvari (piogeni granulom)

- vnetje krvnih žil v koži, ki lahko povzroči izpuščaj (kožni vaskulitis)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- zelo povečano število belih krvnih celic, kar lahko povzroči zlepljanje teh celic
- hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, predvsem okrog ust, nosu, oči in genitalij (Stevens-Johnsonov sindrom)

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom IMBRUVICA zaradi predhodno nezdravljenega MCL

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizko število krvnih ploščic (trombocitov), ki omogočajo nastanek krvnih strdkov, zelo nizko število belih krvnih celic – to pokažejo izvidi krvnih preiskav
- nizko število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- driska – morda vam bo moral zdravnik dati pripravke za nadomeščanje tekočine in soli ali kakšno drugo zdravilo
- ranice v ustih
- zaprtje
- zvišana telesna temperatura
- zvišana telesna temperatura, mrazenje, bolečine po telesu, občutek utrujenosti, simptomi prehlada ali gripe, zadihanost – to so lahko znaki okužbe (virusne, bakterijske ali glivične). Lahko gre za okužbo pljuč ali kože.
- zvišana vrednost kreatinina v krvi
- bolečine v rokah ali nogah
- šibkost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečine v rokah, nogah ali drugih delih telesa (periferna nevropatija)
- glavobol
- nenadna poškodba ledvic
- kožni izpuščaj
- kri v želodcu, črevesju, blatu ali urinu, močnejše menstrualne krvavitve ali krvavitev iz rane, ki je ne morete ustaviti
- visok krvni tlak

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- povečano število belih krvnih celic
- okužba nosu, sinusov ali grla oziroma žrela (okužba zgornjih dihal)
- izpuščeni posamezni srčni utripi, šibak ali neenakomeren pulz, omotica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu (simptomi težav s srčnim ritmom)
- srčno popuščanje
- prebavne motnje
- otekle roke, gležnji ali noge
- vnetje v pljučih, ki lahko povzroči trajne poškodbe
- hude okužbe celega telesa (sepsa)
- okužba sečil
- visoka koncentracija sečne kisline v krvi (pokaže se v izvidih krvnih preiskav), ki lahko povzroči protin
- nenormalne koncentracije biokemijskih parametrov v krvi, ki jih povzroči hitro razpadanje rakavih celic. Do tega lahko pride zaradi zdravljenja, včasih pa tudi, če vam bolezen ne zdravijo (sindrom tumorske lize)
- krči, bolečine ali spazmi v mišicah
- bolečine v hrbtu ali sklepih
- nemelanomski kožni rak, kar vključuje bazalnocelični rak
- omotičnost
- pordelost kože
- lomljenje nohtov
- koprivnica
- podplutbe, ali povečana nagnjenost k nastanku podplutb

- krvavitve iz nosu, majhne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitve pod kožo

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zamegljen vid
- hude glivične okužbe
- krvavitev očesa
- začasna epizoda zmanjšane delovanja možganov ali živcev, ki jo povzroči izguba pretoka krvi, možganska kap
- alergijska reakcija, včasih huda, ki lahko vključuje oteklost obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težave pri požiranju ali dihanju, srbeč izpuščaj (koprivnico)
- vnetje krvnih žil v koži, ki lahko povzroči izpuščaj (kožni vaskulitis)
- vnetje podkožnega maščevja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IMBRUVICA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IMBRUVICA

- Učinkovina je ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 140 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 280 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 420 mg ibrutiniba.
 - IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 560 mg ibrutiniba
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 **“Zdravilo IMBRUVICA vsebuje laktozo”**), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, povidon, natrijev lavrilsulfat (E487)
 - Filmska obloga tablet: polivinilalkohol, makrogol, smukec, titanov dioksid (E171)
 IMBRUVICA 140 mg in IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete vsebujejo črni železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).
 IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi črni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
 IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila IMBRUVICA in vsebina pakiranja

IMBRUVICA 140 mg filmsko obložene tablete

Rumeno-zelene do zelene, okrogle tablete (9 mm) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "140" na drugi strani. Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 10 filmsko obloženih tablet.

IMBRUVICA 280 mg filmsko obložene tablete

Vijolične, podolgovate tablete (15 mm dolge in 7 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "280" na drugi strani. Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 10 filmsko obloženih tablet.

IMBRUVICA 420 mg filmsko obložene tablete

Rumeno-zelene do zelene, podolgovate tablete (17,5 mm dolge in 7,4 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "420" na drugi strani. Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 10 filmsko obloženih tablet.

IMBRUVICA 560 mg filmsko obložene tablete

Rumene do oranžne, podolgovate tablete (19 mm dolge in 8,1 mm široke) z vtisnjeno oznako "ibr" na eni in "560" na drugi strani. Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zgibankah, v katerih je v vsaki po 10 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.