

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 140 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ibrutinib 140 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă, opacă, de culoare albă, cu lungimea de 22 mm, având inscripționat cu cerneală neagră „ibr 140 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IMBRUVICA în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (IMBRUVICA + R-CHOP), alternând cu R-DHAP (sau R-DHAox) fără IMBRUVICA, urmat de IMBRUVICA în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior, care pot fi eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu LCM recidivant sau refractar.

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior (vezi pct. 5.1).

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie. IMBRUVICA în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

LCM

Tratamentul pacienților adulți cu LCM netratat anterior

Doza recomandată în tratamentul LCM netratat anterior este de 560 mg ibrutinib (patru capsule) o dată pe zi (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Schema de administrare a IMBRUVICA în LCM netratat anterior

Tratament	Număr ciclu	Tratament	IMBRUVICA
Partea I*	1, 3, 5	IMBRUVICA în asociere cu R-CHOP [§]	În zilele 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Fără IMBRUVICA
Partea a II-a [±]		IMBRUVICA	Zilnic, timp de 24 de luni

R-CHOP= rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon; R-DHAP= rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină

* 6 cicluri; fiecare ciclu cuprinde 21 de zile.

[§]Pentru informații privind dozele de medicament, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al fiecărui medicament.

[#]Interschimbabil cu R-DHAox (rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină)[§].

[±]Tratamentul trebuie început după revenirea la normal a valorilor hemoleucogramei efectuate din sânge periferic. Se poate asocia rituximab conform recomandărilor ghidurilor naționale de tratament.

Tratamentul pacienților adulți cu LCM recidivant sau refractar

Doza recomandată în tratamentul LCM tratat anterior este de 560 mg ibrutinib (patru capsule) o dată pe zi, în monoterapie. Tratamentul cu IMBRUVICA în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

LLC și MW

Doza recomandată în tratamentul LLC sau MW, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi (pentru detalii despre schemele de asociere, vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu IMBRUVICA în monoterapie sau în asociere cu terapia anti-CD20 trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, IMBRUVICA trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de IMBRUVICA plus venetoclax. Pentru informații complete în ceea ce privește dozele de venetoclax, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al venetoclax.

În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapie anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de terapia anti-CD20 dacă administrarea are loc în aceeași zi.

Ajustarea dozei

Inhibitorii moderați și puternici ai CYP3A4 cresc expunerea la ibrutinib (vezi pct. 4.4 și 4.5).

În cazul utilizării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 280 mg o dată pe zi (două capsule).

În cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 140 mg o dată pe zi (o capsulă) sau tratamentul trebuie întrerupt timp de până la 7 zile.

Terapia cu IMBRUVICA trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de toxicități non-hematologice de grad ≥ 3 , în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu IMBRUVICA la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse [†]	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Prima*	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
Toxicități hematologice de grad 4	A patra	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA

† Clasificarea pe baza Criteriilor Terminologice Comune pentru Evenimentele Adverse ale Institutului Național de Cancer (CTCEA-INC) sau a criteriilor Grupului Internațional de lucru privind Leucemia Limfatică Cronică (IWLLC) pentru toxicitățile hematologice în LLC/SLL.

* La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficiență cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A treia	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Aritmii cardiace de grad 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic [†]	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic [†]
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de grad 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

† Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului

Omiterea dozei

În cazul în care se omite administrarea dozei de IMBRUVICA la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată au fost tratați în cadrul studiilor clinice cu IMBRUVICA. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei peste

30 ml/min). Trebuie asigurată hidratarea, iar valoarea creatininei serice trebuie monitorizată periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IMBRUVICA se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții la care se efectuează dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. Într-un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, datele au arătat o creștere a expunerii la ibrutinib (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), doza recomandată este de 280 mg zilnic (două capsule). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza recomandată este de 140 mg zilnic (o capsulă). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate la terapia cu IMBRUVICA și trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei după caz. Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice cu IMBRUVICA.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani întrucât eficacitatea nu a fost stabilită. Datele existente la momentul actual pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

IMBRUVICA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie deschise, sparte sau mestecate. IMBRUVICA nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții tratați cu IMBRUVICA este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente hemoragice

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de evenimente de sângerare, însoțite sau nu de trombocitopenie. Acestea includ evenimente de sângerare minore, cum ar fi contuzii, epistaxis și peteșii; și evenimente de sângerare majore, unele letale, inclusiv sângerare gastro-intestinală, hemoragie intracraniană și hematurie.

Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu IMBRUVICA.

Utilizarea fie a agenților anticoagulanți, fie a medicamentelor care inhibă funcția trombocitară (agenți antitrombocitari) concomitent cu IMBRUVICA crește riscul de sângerare majoră. Un risc mai mare de sângerare majoră a fost observat la administrarea de medicamente anticoagulante comparativ cu agenții antitrombocitari. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile administrării concomitente a medicamentelor anticoagulante sau a tratamentului antitrombocitar cu IMBRUVICA. Se va monitoriza pentru semne și simptome de sângerare.

Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.

Tratamentul cu IMBRUVICA ar trebui întrerupt timp de minimum 3 până la 7 zile pre- și post-operator, în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul hemoragic.

Mecanismul evenimentelor asociate hemoragiei nu este pe deplin înțeles. Nu s-au realizat studii la pacienți cu diateză hemoragică congenitală.

Leucostază

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de leucostază. Numărul mare de limfocite circulante ($> 400000/\text{mcl}$) poate conferi un risc crescut. Se va avea în vedere suspendarea temporară a tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Se va administra tratament suportiv, inclusiv hidratare și/sau citoreducție, după caz.

Ruptură splenică

În urma întreruperii tratamentului cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de ruptură splenică. Statusul bolii și dimensiunile splinei trebuie monitorizate cu atenție (de exemplu, prin examinări clinice, ultrasunete) atunci când tratamentul cu IMBRUVICA este întrerupt sau oprit. Pacienții care prezintă durere în abdomenul superior stâng sau durere iradiată la nivelul umărului trebuie evaluați și trebuie luat în considerare un diagnostic de ruptură splenică.

Infecții

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost observate infecții (inclusiv sepsis, sepsis neutropenic, infecții bacteriene, virale sau fungice). Unele dintre aceste infecții au fost asociate cu spitalizare și deces. Majoritatea pacienților cu infecții letale prezentau și neutropenie. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor precum și în caz de valori anormale ale funcției hepatice, și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz. La pacienții care prezintă un risc crescut de infecții oportuniste trebuie luată în considerare profilaxia în concordanță cu standardul de îngrijire.

Au fost raportate cazuri de infecții fungice invazive, inclusiv cazuri de aspergiloză, criptococoză și infecții cu *Pneumocystis jiroveci*, în urma utilizării ibrutinib. Cazurile raportate de infecții fungice invazive au fost asociate cu evoluție letală.

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv cazuri letale, în urma utilizării ibrutinib în contextul unei terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente. Medicii trebuie să aibă în vedere LMP ca parte a diagnosticului diferențial la pacienți cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou instalate sau agravate. Dacă se suspectează LMP trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

Evenimente hepatice

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au apărut cazuri de hepatotoxicitate, reactivare a hepatitei B și cazuri de hepatită E, care pot fi cronice. Insuficiența hepatică, inclusiv evenimente letale, a apărut la pacienții tratați cu IMBRUVICA. Funcția hepatică și statusul hepatitei virale trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru modificări ale parametrilor funcției hepatice în timpul tratamentului. Așa cum este indicat clinic, încărcătura virală și testele serologice pentru hepatita infecțioasă trebuie efectuate conform ghidurilor medicale locale. Pentru pacienții diagnosticați cu evenimente hepatice, se va lua în considerare consultarea unui specialist în boli hepatice.

Citopenii

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate citopenii de grad de 3 sau 4 (neutropenie, trombocitopenie și anemie) apărute în urma tratamentului. Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de BPI. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru simptome pulmonare sugestive de BPI. În prezența simptomelor, se va întrerupe

tratamentul cu IMBRUVICA și BPI se va trata corespunzător. Dacă simptomele persistă, se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu IMBRUVICA și se vor respecta ghidurile de modificare a dozei.

Aritmii cardiace și insuficiență cardiacă

Cazuri grave sau letale de aritmii cardiace și insuficiență cardiacă au survenit în cazul unor pacienți tratați cu IMBRUVICA. Pacienții cu vârstă înaintată, cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 sau cu comorbidități cardiace ar putea avea un risc mai mare de evenimente adverse printre care evenimente adverse cardiace letale. Au fost raportate fibrilație atrială, flutter atrial, tahiaritmie ventriculară și insuficiență cardiacă, îndeosebi în cazul pacienților cu infecții acute sau care asociau factori de risc ce includeau hipertensiune arterială, diabet zaharat sau istoric anterior de aritmie cardiacă.

O evaluare clinică adecvată a istoricului de afecțiuni cardiace și a funcției cardiace trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați atent pe perioada tratamentului pentru semne de deteriorare a funcției cardiace, care trebuie gestionate din punct de vedere clinic. Se va lua în considerare completarea investigațiilor (de exemplu, ECG, ecografie cardiacă), în funcție de recomandări, la pacienții la care există suspiciuni de afecțiuni cardiovasculare.

În cazul pacienților cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiace, evaluați cu atenție balanța riscuri/beneficii înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA; pot fi luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

La pacienții care dezvoltă semne și/sau simptome de tahiaritmie ventriculară, administrarea IMBRUVICA trebuie întreruptă temporar și trebuie efectuată o evaluare aprofundată a raportului beneficiu clinic/risc înainte de eventuala reinițiere a tratamentului.

La pacienții cu fibrilație anterioară preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă, trebuie luate în considerare opțiuni terapeutice alternative la tratamentul cu IMBRUVICA. La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu IMBRUVICA trebuie efectuată o evaluare completă a riscului de evenimente tromboembolice. La pacienții cu risc crescut și în cazul în care alternativele la tratamentul cu IMBRUVICA nu sunt adecvate, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semnele și simptomele unei insuficiențe cardiace în timpul tratamentului cu IMBRUVICA. În unele dintre aceste cazuri, insuficiența cardiacă a dispărut sau s-a îmbunătățit după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de IMBRUVICA.

Accidente vasculare cerebrale

Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale, de accidente vasculare ischemice tranzitorii și de accidente vasculare cerebrale ischemice, inclusiv cazuri cu evoluție letală, la pacienți tratați cu IMBRUVICA, cu sau fără fibrilație atrială și/sau hipertensiune arterială concomitentă. Printre cazurile cu latență raportate, de la inițierea tratamentului cu IMBRUVICA și până la debutul afecțiunilor vasculare ischemice ale sistemului nervos central au trecut, în cele mai multe cazuri, câteva luni (mai mult de 1 lună în 78 % din cazuri și mai mult de 6 luni în 44 % din cazuri) evidențiind necesitatea monitorizării regulate a pacienților (vezi pct. 4.4 Aritmie cardiacă și Hipertensiune arterială și pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală

În urma terapiei cu IMBRUVICA a fost raportat sindromul de liză tumorală (SLT). Pacienții care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament prezintă riscul apariției sindromului de liză tumorală. Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și adoptarea măsurilor corespunzătoare.

Cancerul cutanat de tip non-melanom

În studiile agregate de fază 3, randomizate, comparative, cancerul cutanat de tip non-melanom au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu IMBRUVICA decât la pacienții tratați cu comparatori. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a apărut la pacienții tratați cu IMBRUVICA (vezi pct 4.8). La pacienții cărora li se administrează IMBRUVICA se monitorizează periodic valorile tensiunii arteriale și se inițiază sau se ajustează corespunzător medicația antihipertensivă pe toată durata tratamentului cu IMBRUVICA.

Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH Haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Au fost raportate cazuri de HLH (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu IMBRUVICA. HLH este un sindrom care pune în pericol viața, cu activare imună patologică, caracterizat prin semne și simptome clinice de inflamație sistemică extremă. HLH se caracterizează prin febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, valori crescute ale feritinei serice și citopenie. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele HLH. Pacienții care prezintă manifestări precoce ale activării imune patologice trebuie evaluați imediat și se va lua în considerare diagnosticul de HLH.

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 concomitent cu IMBRUVICA poate determina creșterea expunerii la ibrutinib și în consecință apariția unui risc crescut de toxicitate. Dimpotrivă, administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate determina scăderea expunerii la IMBRUVICA și în consecință apariția unui risc de lipsă a eficacității. Prin urmare, atunci când este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă a IMBRUVICA cu inhibitori puternici și inductori puternici sau moderați ai CYP3A4, iar administrarea concomitentă trebuie luată în considerare doar atunci când eventualele beneficii depășesc clar riscurile posibile. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate în urma tratamentului cu IMBRUVICA, în cazul în care trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5). Dacă trebuie utilizat un inductor al CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de lipsă de eficacitate a tratamentului cu IMBRUVICA.

Femei aflate la vârstă fertilă

În timpul tratamentului cu IMBRUVICA, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ibrutinib este metabolizat în principal de enzima 3A4 (CYP3A4) a citocromului P450.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale ibrutinib

Utilizarea IMBRUVICA concomitent cu medicamente care inhibă puternic sau moderat CYP3A4 poate crește expunerea la ibrutinib și trebuie evitați inhibitorii puternici ai CYP3A4.

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor foarte puternic al CYP3A4, la 18 subiecți sănătoși în repaus alimentar a crescut expunerea (C_{max} și ASC) la ibrutinib de 29 și respectiv 24 de ori. Simulările ce au utilizat condiții de repaus alimentar au sugerat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 precum claritromicina pot crește ASC a ibrutinib de 14 ori. La pacienții cu afecțiuni maligne ale limfocitelor B la care se administrează IMBRUVICA împreună cu alimente, administrarea concomitentă a voriconazol, inhibitor puternic al CYP3A4, a crescut C_{max} de 6,7 ori și ASC de 5,7 ori. Trebuie evitați inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicină, telitromicină, itraconazol, nefazadonă, cobicistat, voriconazol și posaconazol). Dacă beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat și un inhibitor puternic al CYP3A4, se va scădea doza de IMBRUVICA la 140 mg (o capsulă) pe durata administrării inhibitorului sau tratamentul cu IMBRUVICA se va întrerupe temporar (timp de 7 zile sau mai puțin). Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori moderați ai CYP3A4

La pacienții cu afecțiuni maligne ale limfocitelor B la care se administrează IMBRUVICA împreună cu alimente, administrarea concomitentă a eritromicinei, inhibitor al CYP3A4, a crescut $C_{\max}$ de 3,4 ori și ASC de 3,0 ori. Dacă este indicat un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, fluconazol, eritromicină, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaronă și dronedaronă), a se reduce doza de IMBRUVICA la 280 mg (două capsule) pe durata administrării inhibitorului. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori slabi ai CYP3A4

Simulările ce au utilizat condiții de repaus alimentar au sugerat că inhibitorii slabi ai CYP3A4 precum azitromicina și fluvoxamina pot crește ASC a ibrutinib cu până la 2 ori. Nu este necesară ajustarea dozei în asociere cu inhibitori slabi. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz.

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut ce conține inhibitori ai CYP3A4 la opt subiecți sănătoși a crescut expunerea la ibrutinib ($C_{\max}$ și ASC) de aproximativ 4 și, respectiv 2 ori. Consumul de grepfrut și portocale de Sevilla trebuie evitat în timpul tratamentului cu IMBRUVICA, deoarece acestea conțin inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ibrutinib

Administrarea IMBRUVICA în asociere cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile plasmatice ale ibrutinib.

Administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, la 18 subiecți sănătoși în repaus alimentar a scăzut expunerea ($C_{\max}$ și ASC) la ibrutinib cu 92% și, respectiv 90%. Evitați utilizarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Preparatele pe bază de plante ce conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu IMBRUVICA deoarece pot scădea eficacitatea. Trebuie luată în considerare utilizarea unor substanțe terapeutice alternative, cu o capacitate inferioară de inducere a izoenzimei CYP3A4. În cazul în care beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat un inductor puternic sau moderat al CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru lipsa eficacității (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu IMBRUVICA, cu toate acestea pacienții trebuie monitorizați pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Ibrutinib prezintă o solubilitate dependentă de pH, solubilitatea fiind mai redusă la un pH mai mare. Un $C_{\max}$ mai redus al ibrutinib s-a observat la pacienții sănătoși în condiții de repaus alimentar cărora li s-a administrat o doză unică de 560 mg ibrutinib după administrarea de omeprazol în doză de 40 mg o dată pe zi timp de 5 zile (vezi pct. 5.2). Nu există dovezi că $C_{\max}$ mai redus ar avea semnificație clinică, iar medicamentele care cresc pH-ul gastric (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni) au fost utilizați fără restricții în studiile clinice pivot.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de ibrutinib

Studiile *in vitro* au indicat că ibrutinib este un inhibitor al gp-P și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP). Deoarece nu sunt disponibile date clinice privind această interacțiune, nu se poate exclude posibilitatea inhibării de către ibrutinib a gp-P și a BCRP la nivel intestinal în urma unei doze terapeutice. Pentru a reduce la minimum potențialul de interacțiuni la nivelul tractului gastro-intestinal, substraturile gp-P sau BCRP cu un indice terapeutic oral îngust, cum sunt digoxina sau metotrexat, trebuie administrate la un interval de cel puțin 6 ore înainte sau după IMBRUVICA. De asemenea, ibrutinib poate inhiba BCRP la nivel hepatic și poate crește expunerea la medicamente supuse efluxului hepatic mediat de BCRP, cum este rosuvastatina.

În studii cu ibrutinib (420 mg) în asociere cu venetoclax (400 mg) administrate pacienților cu LLC, s-a observat o creștere a expunerii la venetoclax (de aproximativ 1,8 ori conform ASC) în comparație cu datele obținute în urma administrării venetoclax în monoterapie.

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă la pacienții cu celule maligne de tip B, o singură doză de ibrutinib de 560 mg nu a avut un efect clinic semnificativ asupra expunerii midazolamului substratului CYP3A4. În același studiu, 2 săptămâni de tratament cu o doză zilnică de 560 mg ibrutinib nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), substratului CYP3A4 midazolam și nici asupra substratului CYP2B6 bupropion.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Pe baza rezultatelor obținute la animale, IMBRUVICA poate dăuna fătului dacă este administrat femeilor gravide. Femeile trebuie să evite sarcina pe perioada tratamentului cu IMBRUVICA și timp de până la 3 luni după încheierea tratamentului. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu IMBRUVICA și încă trei luni după încheierea tratamentului.

Sarcina

IMBRUVICA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există date privind utilizarea IMBRUVICA la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ibrutinib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru copiii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu IMBRUVICA.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a capacității de reproducere la șobolani masculi sau femele până la doza maximă testată, 100 mg/kg/zi (doza echivalentă la om [HED] 16 mg/kg/zi) (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind efectul ibrutinib asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IMBRUVICA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

La unii pacienți tratați cu IMBRUVICA au fost raportate fatigabilitate, amețeli și astenie și acestea trebuie avute în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost diaree, neutropenie, dureri musculo-scheletice, hemoragie (de exemplu, echimoze), erupții cutanate tranzitorii, greață, trombocitopenie, artralgie și infecții ale tractului respirator superior. Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ($\geq 5\%$) au fost neutropenia, limfocitoza, trombocitopenia, hipertensiunea arterială și pneumonia.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu ibrutinib pentru afecțiuni maligne ale limfocitelor B și după punerea pe piață sunt enumerate mai jos fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și sunt grupate în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Rezumatul pentru afecțiuni maligne ale limfocitelor B

Profilul de siguranță are la bază date agregate de la un număr de 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA în cadrul a patru studii clinice de fază 2 și a opt studii randomizate de fază 3 și din experiența după punerea pe piață. Datele din studiul clinic TRIANGLE nu sunt incluse în datele cumulate și sunt prezentate separat, în Tabelul 3. Pacienților tratați în studiile clinice pentru LCM li s-a administrat IMBRUVICA în doză de 560 mg o dată pe zi, iar pacienților tratați în studiile clinice pentru LLC și MW li s-a administrat IMBRUVICA în doză de 420 mg o dată pe zi. Tuturor pacienților din studiile clinice li s-a administrat IMBRUVICA până la progresia bolii sau instalarea intoleranței cu excepția studiilor în cadrul cărora s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax în care pacienții au primit tratament cu durată fixă (studiile CLL3011 și PCYC-1141-CA). Durata mediană a tratamentului cu IMBRUVICA în setul de date colectat a fost de 14,7 luni. Durata mediană a tratamentului pentru LLC/LLCM a fost de 14,7 luni (până la 52 de luni); LCM a fost de 11,7 luni (până la 28 de luni); MW a fost de 21,6 luni (până la 37 de luni).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în studiile clinice sau în perioada de urmărire de după punerea pe piață la pacienții cu diferite afecțiuni maligne cu celule B[†]

Aparate, sisteme, organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Grad ≥3 (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie* [#]	12	7
		Infecții ale căilor respiratorii superioare	21	1
		Infecții cutanate*	15	2
	Frecvente	Sepsis* [#]	43	3
		Infecții ale tractului urinar	9	1
		Sinuzită*	9	1
	Mai puțin frecvente	Infecții cu Cryptococcus*	<1	0
		Infecții cu Pneumocystis* [#]	<1	<1
		Infecții cu Aspergillus*	<1	<1
		Reactivare a hepatitei B [@]	<1	<1
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Cancer cutanat de tip non-melanom*	5	1
		Carcinom cu celule bazale	43	<1
		Carcinom cu celule scuamoase	1	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie*	39	31
		Trombocitopenie*	29	8
		Limfocitoză*	15	11
	Frecvente	Neutropenie febrilă	4	4
		Leucocitoză	4	4
	Rare	Sindrom de leucostază	<1	<1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Boală pulmonară interstițială* ^{*,#}	2	<1
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie	9	1
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală	1	1
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli	12	<1
		Cefalee	19	1
	Frecvente	Neuropatie periferică*	7	<1
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral [#]	<1	<1
		Accident vascular ischemic tranzitoriu	<1	<1
		Accident vascular ischemic [#]	<1	<1
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încetșată	6	0
	Mai puțin frecvente	Hemoragie oculară [†]	<1	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență cardiacă* ^{*,#}	2	1
		Fibrilație atrială	8	4

	Mai puțin frecvente	Tahiaritmie ventriculară* [#] Stop cardiac [#]	1 <1	<1 <1
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hemoragie* [#]	35	1
		Echimoze*	27	<1
		Hipertensiune arterială*	18	8
	Frecvente	Epistaxis Peteșii	9 7	<1 0
	Mai puțin frecvente	Hematom subdural [#]	1	<1
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	47	4
		Vărsături	15	1
		Stomatită*	17	1
		Greață	31	1
		Constipație	16	<1
		Dispepsie	11	<1
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică* [#]	<1	<1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*	34	3
	Frecvente	Urticarie	1	<1
		Eritem	3	<1
		Onicoclație	4	0
	Mai puțin frecvente	Angioedem	<1	<1
		Paniculită*	<1	<1
		Dermatoză neutrofilică *	<1	<1
		Granulom piogenic	<1	0
		Vasculită cutanată	<1	0
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson	<1	<1
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie	24	2
		Spasme musculare	15	<1
		Durere musculoscheletică*	36	3
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afecțiune renală acută [#]	<2	<1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie	19	1
		Edeme periferice	16	1
Investigații	Foarte frecvente	Valori ridicate ale creatininei serice	10	<1

† Frecvențele sunt rotunjite la cel mai apropiat număr întreg.

* Include termeni multipli privind reacțiile adverse.

‡ În unele cazuri asociate cu pierderea vederii.

Include evenimentele cu evoluție letală.

@ Pentru selecție a fost utilizat termenul de nivel inferior (LLT).

Rezumat pentru pacienții cu LCM netratat anterior, care erau eligibili pentru TACS

Profilul de siguranță are la bază datele obținute de la 265 de pacienți (din brațul cu IMBRUVICA) tratați cu IMBRUVICA în studiul clinic de fază III TRIANGLE. Pacienții au fost tratați cu IMBRUVICA, la doză de 560 mg, o dată pe zi, conform schemei de tratament din studiul clinic TRIANGLE (vezi pct. 5.1). Durata mediană a tratamentului a fost de 28,5 luni în brațul cu IMBRUVICA.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în brațul cu IMBRUVICA din studiul clinic TRIANGLE[†]

		N=265		
Aparate, sisteme, organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Grad ≥3 (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonic ^{*#}	16	9
		Infecții cutanate [*]	12	3
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare	6	<1
		Sepsis [*]	2	2
		Infecții ale tractului urinar	6	<1
		Sinuzită [*]	6	1
	Mai puțin frecvente	Infecții cu Aspergillus [*]	1	<1
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Cancer cutanat de tip non-melanom [*]	1	<1
		Carcinom cu celule bazale	1	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie [*]	69	61
		Neutropenie [*]	63	60
		Neutropenie febrilă	14	14
	Frecvente	Leucocitoză	3	1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Boală pulmonară interstițială [*]	5	1
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie	8	3
		Sindrom de liză tumorală [*]	3	3
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie periferică [*]	35	3
		Cefalee	11	1
	Frecvente	Amețeli	6	<1
	Mai puțin frecvente	Accident vascular ischemic tranzitoriu	1	0
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încetoșată	1	0
		Hemoragie oculară	<1	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilație atrială	10	4
		Insuficiență cardiacă [*]	2	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hemoragie [*]	14	2
		Hipertensiune arterială [*]	14	5
	Frecvente	Echimoze [*]	8	1
		Epistaxis	6	1
		Peteșii	3	0
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	32	4
		Diaree	28	5
		Vărsături	18	4
		Stomatită [*]	11	2
		Constipație	17	<1
		Dispepsie	8	0
	Frecvente			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie [*]	23	2
	Frecvente	Eritem	5	0
		Onicoclazie	2	0
	Mai puțin frecvente	Urticarie	<1	0
		Angioedem	1	0
		Vasculită cutanată	<1	0
		Paniculită [*]	1	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică [*]	19	2
	Frecvente	Spasme musculare	9	1
		Artralgie	8	1

Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Afecțiune renală acută	11	5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie	22	2
	Frecvente	Edeme periferice	5	0
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori ridicate ale creatininei serice	16	1

† Frecvențele sunt rotunjite la cel mai apropiat număr întreg.

* Termeni care trebuie grupați.

Include evenimentele cu evoluție letală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea tratamentului și scăderea dozei din cauza reacțiilor adverse

Dintre cei 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru afecțiuni maligne cu celule B, 6% au întrerupt tratamentul în principal datorită reacțiilor adverse. Acestea au inclus pneumonie, fibrilație atrială, neutropenie, erupție cutanată tranzitorie, trombocitopenie și hemoragii. La aproximativ 8% dintre pacienți au apărut reacții adverse care au condus la scăderea dozei. În studiul de fază III TRIANGLE, care a inclus 265 de pacienți cu LCM netratat anterior, eligibili pentru TACS, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost observată la 13% dintre pacienții din brațul cu IMBRUVICA. Acestea au inclus neutropenie, pneumonie, fibrilație atrială, afecțiune renală acută, diaree, erupție cutanată tranzitorie și boală pulmonară interstițială. La aproximativ 12% dintre pacienții din brațul cu IMBRUVICA au apărut reacții adverse care au condus la scăderea dozei.

Vârșnici

Dintre cei 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA, 50% aveau vârsta de 65 de ani sau peste. Cazurile de pneumonie de grad 3 sau peste (11% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 versus 4% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani) și trombocitopenie (11% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 versus 5% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani) au apărut mai frecvent la pacienții vârstnici tratați cu IMBRUVICA.

Siguranța pe termen lung

Au fost analizate datele privind siguranța pe termen lung pe o perioadă de 5 ani colectate de la 1284 de pacienți tratați cu IMBRUVICA (netratați anterior LLC/LLCM n=162, LLC/LLCM recidivant/refractor n=646, LCM recidivant/refractor n=370 și MW n=106). Durata mediană a tratamentului pentru LLC/LLCM a fost de 51 de luni (interval 0,2 până la 98 de luni), 70% și 52% dintre pacienți fiind tratați timp de peste 2 ani, respectiv 4 ani. Durata mediană a tratamentului pentru LCM a fost de 11 luni (interval, 0 până la 87 de luni), 31% și 17% dintre pacienți fiind tratați timp de peste 2 ani, respectiv 4 ani. Durata mediană a tratamentului pentru MW a fost de 47 de luni (interval, 0,3 până la 61 de luni), cu 78% și 46% dintre pacienți tratați mai mult de 2 ani și respectiv 4 ani. Profilul global cunoscut de siguranță al pacienților expuși la IMBRUVICA a rămas constant, exceptând o prevalență în creștere a hipertensiunii, nefiind identificate probleme noi de siguranță. Prevalența cazurilor de hipertensiune arterială de grad 3 sau mai mare a fost de 4% (anul 0-1), 7% (anul 1-2), 9% (anul 2-3), 9% (anul 3-4) și 9% (anul 4-5); incidența globală pentru perioada de 5 ani a fost de 11%.

Copii și adolescenți

Evaluarea privind siguranța se bazează pe datele dintr-un studiu de fază III cu IMBRUVICA în asociere fie cu o schemă de administrare cu rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etoposidă și dexametazonă (RICE), fie cu o schemă de administrare cu rituximab, vincristină, ifosfamidă, carboplatină, idarubicină și dexametazonă (RVIC), ca tratament de fond sau monoterapie de fond la pacienții copii și adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 3 și 19 ani), cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractor (vezi pct. 5.1). Nu au fost observate reacții adverse noi în cadrul acestui studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date limitate cu privire la efectele supradozajului cu IMBRUVICA. În studiul de fază I în care pacienților li s-au administrat doze de până la 12,5 mg/kg/zi (1400 mg/zi) nu s-a atins doza maximă tolerată. Într-un studiu separat, un subiect sănătos care a primit o doză de 1680 mg a prezentat creșteri reversibile de grad 4 ale enzimelor hepatice [aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT)]. Nu există un antidot specific pentru IMBRUVICA. Pacienții care au ingerat mai mult decât doza recomandată trebuie monitorizați îndeaproape și li se va administra tratamentul de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EL01.

Mecanism de acțiune

Ibrutinib este un inhibitor potent cu moleculă mică, al tirozin kinazei Bruton (BTK). Ibrutinib formează o legătură covalentă cu un reziduu de cisteină (Cys- 481) în situsul activ al BTK, ceea ce conduce la inhibarea susținută a activității enzimatice a BTK. BTK, un membru al familiei Tec kinazelor, este o importantă moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (BCR) și ale receptorilor citokinici. Calea BCR este implicată în patogenia mai multor afecțiuni maligne ale celulelor B, inclusiv în LCM, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL), limfomul folicular, și LLC. BTK are un rol esențial în semnalizarea prin intermediul receptorilor de suprafață ai celulelor B având ca rezultat activarea căilor necesare pentru traficul celulelor B, chemotaxie și adeziune. Studiile preclinice au demonstrat că ibrutinib inhibă eficient proliferarea celulelor B maligne și supraviețuirea *in vivo*, precum și migrarea celulelor și adeziunea substratului *in vitro*.

În cadrul modelelor tumorale preclinice, asocierea ibrutinib cu venetoclax a avut ca rezultat intensificarea procesului de apoptoză celulară și a activității anti-tumorale în comparație cu oricare dintre aceste medicamente administrate în monoterapie. Inhibarea activității enzimatice a BTK de către ibrutinib are ca efect dependența celulelor din LLC de BCL-2, o cale de supraviețuire celulară, în timp ce venetoclax inhibă calea BCL-2, declanșând astfel procesul de apoptoză.

Limfocitoză

După inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IMBRUVICA, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mcl}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei. Acest efect a fost de asemenea observat la aproximativ o treime dintre pacienții cu LCM recidivant sau refractar care au fost tratați cu IMBRUVICA. Această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și nu trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice. În ambele tipuri de boală, limfocitoza apare de obicei în primele luni de tratament cu IMBRUVICA și de obicei dispare într-un interval median de timp de 8,0 săptămâni la pacienții cu LCM și de 14 săptămâni la pacienții cu LLC. La unii pacienți a fost observată o creștere foarte mare a numărului de limfocite circulante (de exemplu $> 400000/\text{mcl}$).

Limfocitoza nu a fost observată la pacienții cu MW tratați cu IMBRUVICA.

Agregarea plachetară *in vitro*

În cadrul unui studiu *in vitro*, ibrutinib a demonstrat inhibiția agregării plachetare indusă de colagen. Ibrutinib nu a prezentat o inhibiție semnificativă a agregării plachetare în condițiile utilizării altor agoniști ai agregării plachetare.

Efectul asupra intervalului QT/QTc și electrofiziologiei cardiace

Efectul administrării ibrutinib asupra intervalului QTc a fost evaluat la 20 de subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin, în cadrul unui studiu aprofundat privind intervalul QT, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo și cu tratamente testate anterior. La utilizarea unei doze supratherapeutice de 1.680 mg, ibrutinib nu a prelungit intervalul QTc într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic. Limita superioară maximă a intervalului de încredere 90% bidirecțional, pentru diferențele medii ajustate la momentul inițial dintre ibrutinib și placebo, s-a situat sub valoarea de 10 ms. În cadrul aceluiași studiu, s-a observat o scurtare a duratei intervalului QTc dependentă de concentrație (-5,3 ms [ÎI 90%: -9,4, -1,1] la o C_{max} de 719 ng/ml, după administrarea dozei supra-terapeutice de 1.680 mg).

Eficacitate și siguranță clinică

LCM

Asociere terapeutică la pacienți cu LCM netratat anterior, care erau eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienți cu LCM netratat anterior și care erau eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, în regim deschis, cu trei brațe (TRIANGLE). În studiul clinic TRIANGLE au fost randomizați 870 de pacienți într-un raport de 1:1:1 pentru a li se administra una din următoarele variante:

- Brațul cu IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi (zilele 1-19) în asociere cu R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5), alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi, timp de 2 ani;
- Brațul cu IMBRUVICA + TACS: IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi (zilele 1-19) în asociere cu R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5) alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de chimioterapie în doze mari și TACS, urmat de tratament cu IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi, timp de 2 ani;
- Grupul cu TACS: R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5) alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durata de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de chimioterapie în doze mari și TACS (brațul de control).

Analizele de eficacitate au fost efectuate pe baza a 809 pacienți din populația cu set complet de analiză (FAS), utilizând 3 perechi de comparație din cele 3 brațe de tratament: IMBRUVICA + TACS în comparație cu TACS; IMBRUVICA în comparație cu TACS; și IMBRUVICA + TACS în comparație cu IMBRUVICA. Populația FAS a inclus pacienți care fie și-au exprimat acordul explicit pentru includerea datelor lor în conformitate cu Regulamentul general al UE privind protecția datelor, fie erau decedați. Rezultatele prezentate sunt doar din brațul cu IMBRUVICA (N = 265) și din brațul cu TACS (N = 268).

Terapia de inducție cu R-CHOP (rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, ciclofosamidă în doză de 750 mg/m² în ziua 1, doxorubicină în doză de 50 mg/m² în ziua 1, vincristină în doză de 1,4 mg/m² până la o doză maximă de 2 mg în ziua 1 și prednison în doză de 100 mg în zilele 1-5) alternând cu R-DHAP (rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, dexametazonă în doză de 40 mg în zilele 1-4, Ara-C în doză de 2 g/m² de două ori pe zi, la 12 ore, în ziua 2, cisplatină în doză de 100 mg/m² (alternativ, oxaliplatină în doză de 130 mg/m²) în ziua 1 și G-CSF 5 μg/kg în ziua 6) a fost aceeași în toate cele 3 brațe de tratament. Terapia de întreținere cu rituximab a fost permisă în toate grupurile de tratament (59,7% în brațul cu IMBRUVICA; 62,5% în brațul cu TACS), în conformitate cu recomandările din ghidurile naționale de tratament.

Vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval: 27 până la 65 ani), 78% dintre pacienți aparțineau sexului masculin și 99% aparțineau rasei albe. Nouăzeci și opt la sută dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. La momentul inițial, 86% aveau boala în stadiul IV Ann Arbor, iar 57%, 28% și 15% dintre pacienți aveau un scor de risc scăzut, intermediar și, respectiv, ridicat, conform Indicelui de Prognostic Internațional pentru LCM (MIPI). Dintre pacienți, 11,6% prezentau la examenul histologic aspect blastic sau pleomorf. Expresia P53 a fost evaluată la 64,6% dintre pacienți;

o expresie >50% a fost prezentă la 14,1% dintre acești pacienți. Indicele de proliferare Ki-67 a fost evaluat la 88,3% dintre pacienți, iar 32,9% dintre acești pacienți prezentau un indice de proliferare >30%.

Răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH) (2007). Criteriul final de evaluare primar a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), definită ca intervalul de timp de la randomizare până la boală stabilă la sfârșitul chimio-imunoterapiei de inducție, progresia bolii sau deces de orice cauză, oricare dintre acestea survine primul.

Cu o perioadă mediană de urmărire în cadrul studiului de 54,9 luni, rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic TRIANGLE sunt prezentate în Tabelul 4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFE și SG sunt prezentate în Figurile 1 și, respectiv, 2.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu LCM netratat anterior (TRIANGLE) (populația FAS)

Criteriu final de evaluare	Braț cu IMBRUVICA N=268	Braț cu TACS N=269
<i>Supraviețuire fără eșec[±]</i>		
Număr de evenimente (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Boală stabilă la sfârșitul perioadei de inducție	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Progresia bolii	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Deces	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Mediană (Î 95%), luni	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Brațul cu IMBRUVICA în comparație cu brațul cu TACS HR (Î 98,33%) (valoarea p)*	0,639 (0,428, 0,953) (0,0068)	
<i>Supraviețuirea globală[§]</i>		
Număr de decese (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
Brațul cu IMBRUVICA în comparație cu brațul cu TACS HR (Î 95%) (valoarea p)*	0,522 (0,341, 0,799) (0,0023)	
<i>Rata răspunsului global (%)[§]</i> (Î 95%)	258 (96,3%) (93,3%, 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%, 95,1%)
<i>Rata RC (%)[§]</i> (Î 95%)	180 (67,2%) (61,2%, 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%, 70,4%)

SFE = supraviețuire fără eșec; NE = nu poate fi estimat; HR = raport de risc (bazat pe modelul de regresie Cox nestratificat); RR = risc relativ; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; FAS = set final de analiză

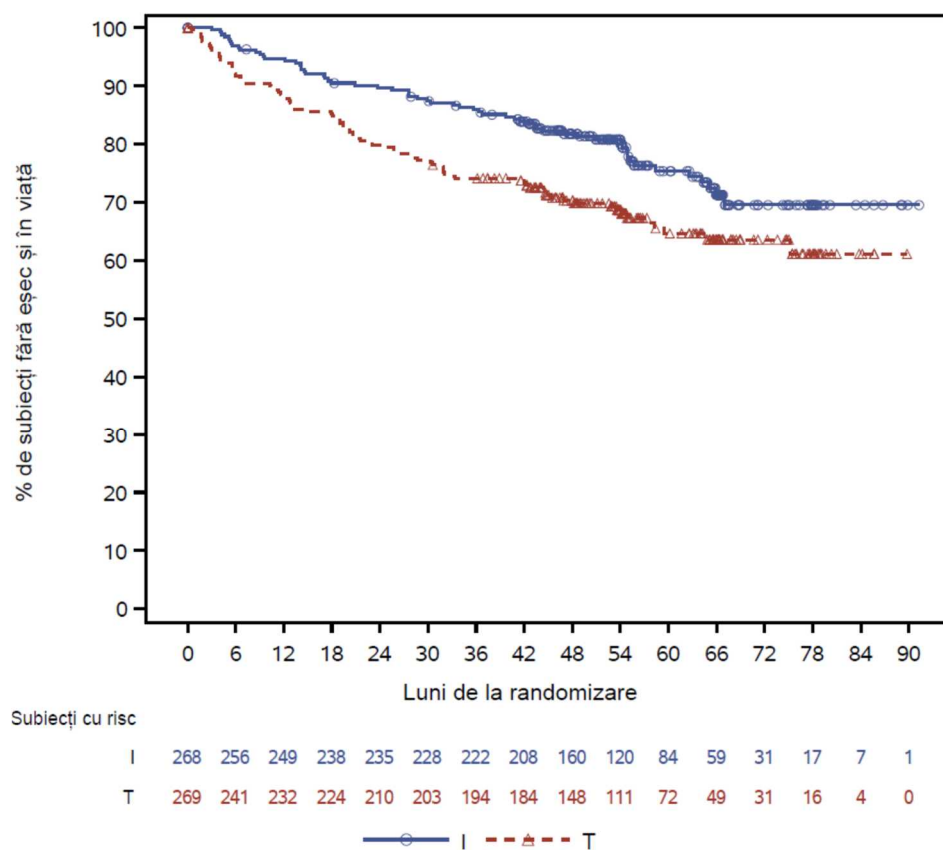
[±]Rezultatele privind SFE nu sunt controlate pentru eroarea de tip 1, deoarece aceste analize sunt derivate din analize suplimentare efectuate în scopul înregistrării.

*Valorile p bilaterale se obțin din testul log-rank nestratificat; valorile p au fost testate pe baza valorii p<0,0167

[§]Rezultatele prezentate sunt obținute în urma unei analize descriptive

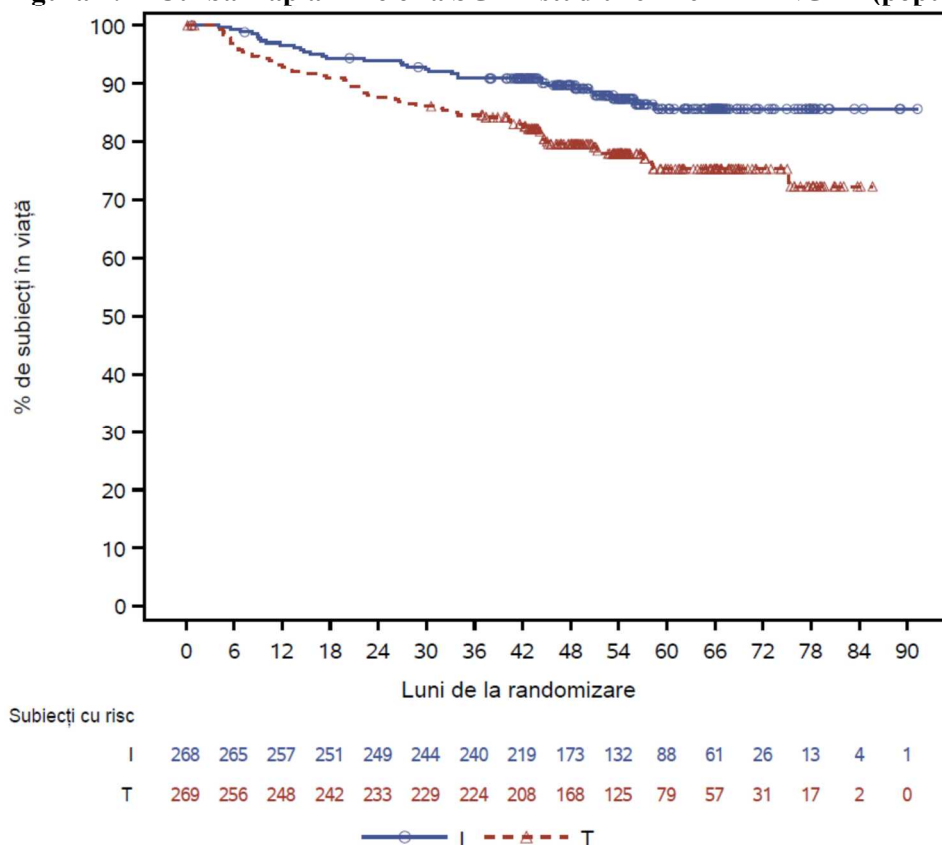
Rezultatele cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii (SPF) au indicat o reducere cu 37% a riscului de deces sau progresie a bolii în brațul IMBRUVICA comparativ cu brațul TACS.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a Supraviețuirii fără eșec evaluată conform Rețelei Europene de LCM (European MCL Network) în cadrul studiului clinic TRIANGLE (populație FAS)*



* I = IMBRUVICA; T = TACS

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a SG[§] în studiul clinic TRIANGLE (populație FAS)*



* I=IMBRUVICA; T=TACS

§Rezultatele prezentate sunt obținute în cadrul unei analize descriptive

Pacienți cu LCM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu LCM recidivant sau refractar au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II, deschis, multicentric (PCYC-1104-CA) desfășurat la 111 pacienți. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 40-84 ani), 77% pacienți aparțineau sexului masculin, iar 92% aparțineau rasei albe. Pacienții cu status de performanță ECOG 3 sau peste au fost excluși din studiu. Mediana intervalului de timp de la diagnostic a fost de 42 luni, iar numărul mediu de tratamente anterioare a fost de 3 (interval: 1-5 tratamente), inclusiv 35% cu chimioterapie anterioară cu doze mari, 43% cu terapie anterioară cu bortezomib, 24% cu lenalidomidă, iar 11% cu transplant anterior de celule stem autolog sau alogen. La momentul inițial, 39% dintre pacienți prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 49% aveau un scor de risc ridicat calculat prin Indicele de Prognostic Internațional Simplificat pentru LCM (MIPI), iar 72% aveau boală avansată (implicare extraganglionară și/sau afectare a măduvei osoase) la selecție.

IMBRUVICA a fost administrat pe cale orală, la doza de 560 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH). Obiectivul primar în acest studiu a fost rata răspunsului global (RRG) evaluată de investigator. Răspunsurile la IMBRUVICA sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: RRG și DR la pacienții cu LCM recidivant sau refractar (studiul PCYC-1104-CA)

	Total N=111
RRG (%)	67,6
ÎI 95% (%)	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8

Valoarea mediană a DR (RC+RP) (luni)	17,5 (15,8, NR)
Valoarea mediană de timp până la răspunsul inițial, luni (interval)	1,9 (1,4-13,7)
Valoarea mediană de timp până la RC, luni (interval)	5,5 (1,7- 11,5)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; RRG = rata răspunsului global; RP = răspuns parțial; NR = răspunsul nu a fost atins

Datele privind eficacitatea au fost evaluate suplimentar de către o Comisie Independentă de Evaluare (IRC) demonstrând o RRG de 69%, cu o rată de 21% a RC și o rată de 48% a RP. Comisia a estimat mediana DR la 19,6 luni.

Răspunsul global la tratamentul cu IMBRUVICA a fost independent de tratamentul anterior inclusiv bortezomib și lenalidomidă sau de factorii subiacenți de risc /prognostic, încărcătură tumorală ridicată, sex sau vârstă.

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu IMBRUVICA au fost demonstrate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, ce a înrolat 280 pacienți cu LCM care au primit cel puțin un tratament anterior (Studiul MCL3001). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament fie cu IMBRUVICA pe cale orală la doza de 560 mg o dată pe zi timp de 21 zile, fie cu temsirolimus intravenos la doza de 175 mg în zilele 1, 8, 15 din primul ciclu, urmat de 75 mg în zilele 1, 8, 15 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 zile. Tratamentul în ambele brațe a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval, 34; 88 ani), 74% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 87% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Timpul median de la diagnosticare a fost de 43 de luni, iar mediana numărului de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 până la 9 tratamente), inclusiv 51% cu chimioterapie anterioară în doze mari, 18% cu tratament anterior cu bortezomib, 5% cu tratament anterior cu lenalidomidă și 24% cu transplant anterior de celule stem. La momentul inițial, 53% dintre pacienți prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 21% aveau scor de risc ridicat calculat prin MIPI simplificat, 60% aveau afecțiune extraganglionară și 54% prezentau afectarea măduvei osoase la selecție.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH). Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul MCL3001 sunt prezentate în Tabelul 6 și curba Kaplan Meier pentru SFP în Figura 3.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LCM recidivant sau refractar (Studiul MCL3001)

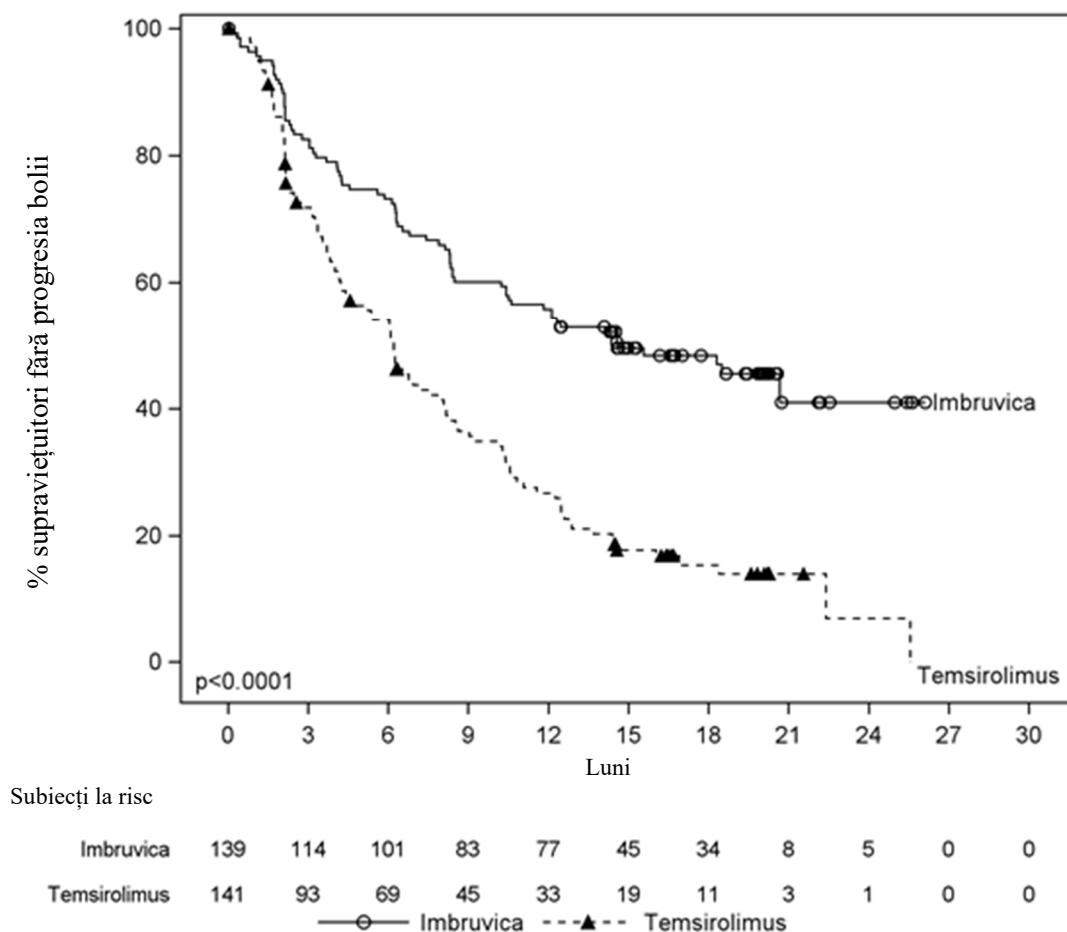
Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
SFP^a		
Valoarea mediană a SFP (Î 95%), (luni)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [Î 95%: 0,32, 0,58]	
RRG (%)	71,9	40,4
Valoarea p	p < 0,0001	

NE = nu poate fi estimată; HR = raport de risc; Î = interval de încredere; RRG = rata răspunsului global; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Evaluată de IRC.

O proporție mai mică dintre pacienții tratați cu ibrutinib au prezentat o agravare clinic semnificativă a simptomelor de limfom comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (27% comparativ cu 52%) și agravarea simptomelor a intervenit mai lent la pacienții tratați cu ibrutinib comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul MCL3001



LLC

Pacienți netratați anterior pentru LLC

Monoterapie

Un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis (PCYC-1115-CA) pentru evaluarea tratamentului cu IMBRUVICA comparativ cu clorambucil a fost efectuat la pacienți cu LLC netratați anterior, cu vârsta de 65 de ani sau peste. La pacienții cu vârsta între 65 și 70 de ani trebuia să fie prezentă cel puțin o comorbiditate care să excludă utilizarea chimio-imunoterapiei de primă linie cu fludarabină, ciclofosamidă și rituximab. Pacienții (n = 269) au fost randomizați în raport de 1: 1 pentru a primi fie IMBRUVICA 420 mg pe zi, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, fie clorambucil la o doză inițială de 0,5 mg/kg în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile timp de maxim 12 cicluri, fiind permise creșteri individuale ale dozei până la 0,8 mg/kg, în funcție de tolerabilitatea fiecărui pacient. După confirmarea progresiei bolii, pacienții tratați cu clorambucil puteau să treacă la tratamentul cu ibrutinib.

Vârsta mediană a fost de 73 de ani (interval, 65 până la 90 de ani), 63% au fost pacienți de sex masculin, iar 91% erau caucazieni. Nouăzeci și unu la sută dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1 la momentul inițial, iar 9% au avut un status de performanță ECOG de 2. Studiul a inclus 269 pacienți cu LLC. La momentul inițial, 45% aveau un stadiu clinic avansat (Stadiul Rai III sau IV), 35% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră ≥ 5 cm, 39% prezentau anemie la momentul inițial, 23% prezentau trombocitopenie la momentul inițial, 65% aveau valori crescute ale $\beta 2$ microglobulinei > 3500 mcg/l, 47% aveau un ClCr < 60 ml/min, 20% dintre pacienți prezentau del1q, 6% dintre pacienți prezentau deleția 17p/mutația proteinei tumorale 53 (TP53), iar 44% dintre pacienți aveau regiunea variabilă a lanțului greu de imunoglobulină (IGHV) fără mutații.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic

semnificativă cu 84% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Analiza supraviețuirii globale (SG) a demonstrat, de asemenea, o reducere statistic semnificativă cu 84% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1115-CA sunt prezentate în Tabelul 7, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în Figurile 4 și, respectiv, 5.

La populația ITT s-a observat o îmbunătățire constantă, statistic semnificativă a valorii trombocitelor sau hemoglobinei în favoarea ibrutinib comparativ cu clorambucil. La pacienții cu citopenii inițiale, îmbunătățirea hematologică de durată a fost astfel: trombocite 77,1% comparativ cu 42,9%; hemoglobină 84,3% comparativ cu 45,5% pentru ibrutinib și, respectiv, clorambucil.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC-1115-CA

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=136	Clorambucil N=133
SFP^a		
Număr de evenimente (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Valoarea mediană (IÎ 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,9 (14,1, 22,0)
HR (IÎ 95%)	0,161 (0,091, 0,283)	
RRG^a (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valoarea p	< 0,0001	
SG^b		
Număr de decese (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IÎ 95%)	0,163 (0,048, 0,558)	

IÎ = interval de încredere; HR = raport de risc; RC = răspuns complet; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial

^a Evaluată de IRC, mediana perioadei de urmărire 18,4 luni;

^b Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațele de tratament. p < 0,005 pentru SG.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în studiul PCYC-1115-CA

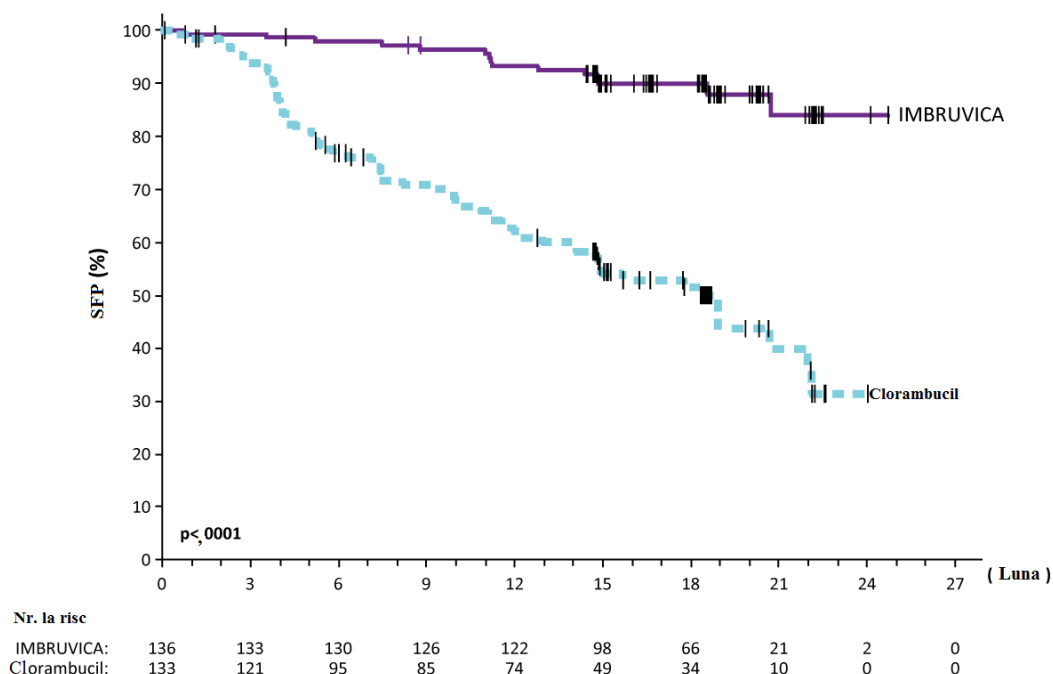
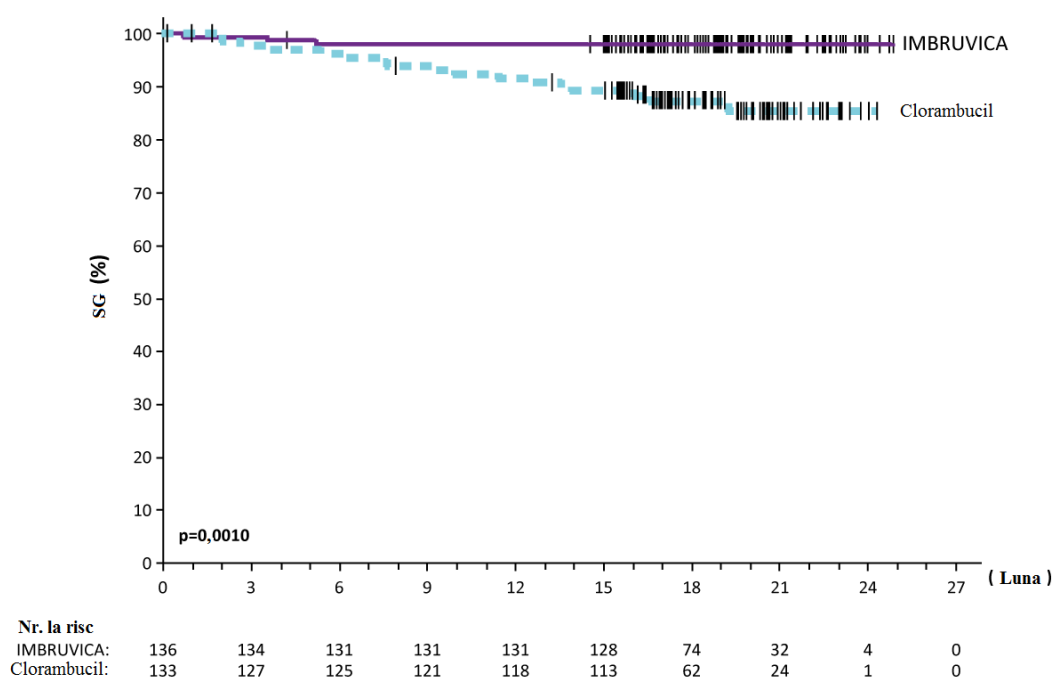


Figura 5: Curba Kaplan-Meier pentru SG (Populația ITT) în studiul PCYC-1115-CA

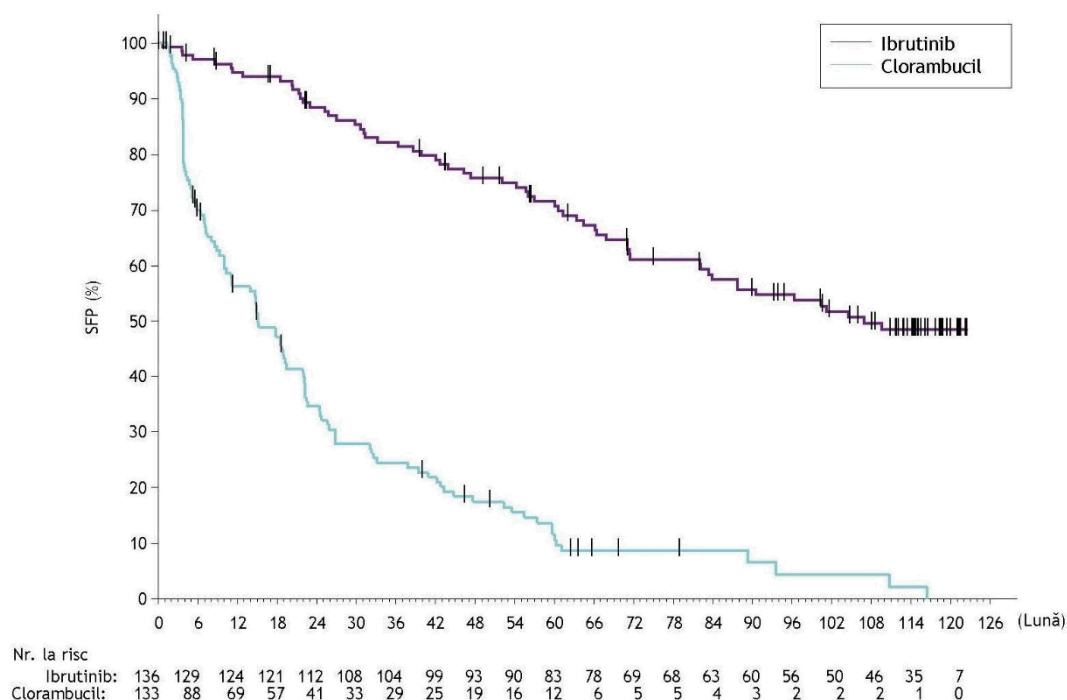


Efectul terapeutic al ibrutinib în studiul PCYC-1115-CA a fost constant la toți pacienții de mare risc cu del17p/ mutația TP53, del 11q și/sau cu IGHV fără mutații.

Analiza finală la o perioadă mediană de urmărire de > 9 ani (115 luni)

Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 115 luni în studiul PCYC-1115-CA și studiul său de extensie, s-a observat o reducere cu 85% a riscului de deces sau de progresie a bolii conform evaluării medicului investigator pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Mediana SFP evaluată de medicul investigator în brațul de tratament cu IMBRUVICA a fost de 107 luni și de 15 luni în brațul de tratament cu clorambucil; (HR=0,155 [IÎ 95% (0,110, 0,220)]). Curba Kaplan-Meier actualizată pentru SFP este prezentată în Figura 6. O îmbunătățire a RRG a fost menținută în brațul de tratament cu ibrutinib (91,2%) în comparație cu brațul de tratament cu clorambucil (36,8%). Rata răspunsului complet (RC și CRi) în brațul de tratament cu IMBRUVICA a crescut de la 11% la 36% între analiza primară și închiderea studiului. Estimarea de referință Kaplan-Meier pentru SG la 108 luni a fost 68% în brațul de tratament cu IMBRUVICA.

Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în Studiul PCYC-1115-CA cu o perioadă de urmărire de 115 luni



Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu LLC/LLS netratată anterior au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric (PCYC-1130-CA) referitor la IMBRUVICA în asociere cu obinutuzumab comparativ cu clorambucil în asociere cu obinutuzumab. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste sau cu vârsta mai mică de 65 de ani, cu afecțiuni medicale concomitente, funcție renală afectată stabilită pe baza nivelului clearance-ului creatininei <70 ml/min sau prezența mutației del17p/TP53. Pacienții (n=229) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA 420 mg în fiecare zi până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, fie clorambucil în doză de 0,5 mg/kg în Zilele 1 și 15 din fiecare ciclu de 28 de zile timp de 6 cicluri. În ambele brațe, pacienții au primit 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg).

Vârsta mediană a fost 71 de ani (interval: 40 - 87 de ani), 64% erau bărbați, iar 96% erau caucazieni. Toți pacienții aveau un status al performanței ECOG 0 (48%) sau 1-2 (52%) la momentul inițial. La momentul inițial, 52% dintre pacienți aveau un stadiu clinic avansat (Stadiul Rai III sau IV), 32% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră (≥ 5 cm), 44% prezentau anemie la momentul inițial, 22% prezentau trombocitopenie la momentul inițial, 28% aveau un ClCr < 60 ml/min, iar valoarea mediană a Scorului mediu de evaluare a comorbidității în geriatrie (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) a fost 4 (interval: 0-12). La momentul inițial, 65% dintre pacienți prezentau LLC/LLS cu factori de risc ridicat [del17p/mutația TP53 (18%), del11q (15%) sau IGHV fără mutații (54%)].

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic semnificativă cu 77% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 31 de luni, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab și a fost de 19 luni în

brațul de tratament cu clorambucil+obinutuzumab. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1130-CA sunt prezentate în Tabelul 8, iar curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 7.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC-1130-CA

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Clorambucil+Obinutuzumab N=116
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Număr de evenimente (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (ÎÎ 95%), luni	Nu a fost atinsă	19,0 (15,1, 22,1)
HR (ÎÎ 95%)	0,23 (0,15, 0,37)	
Rata răspunsului global^a (%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP ^c	69,0	65,5

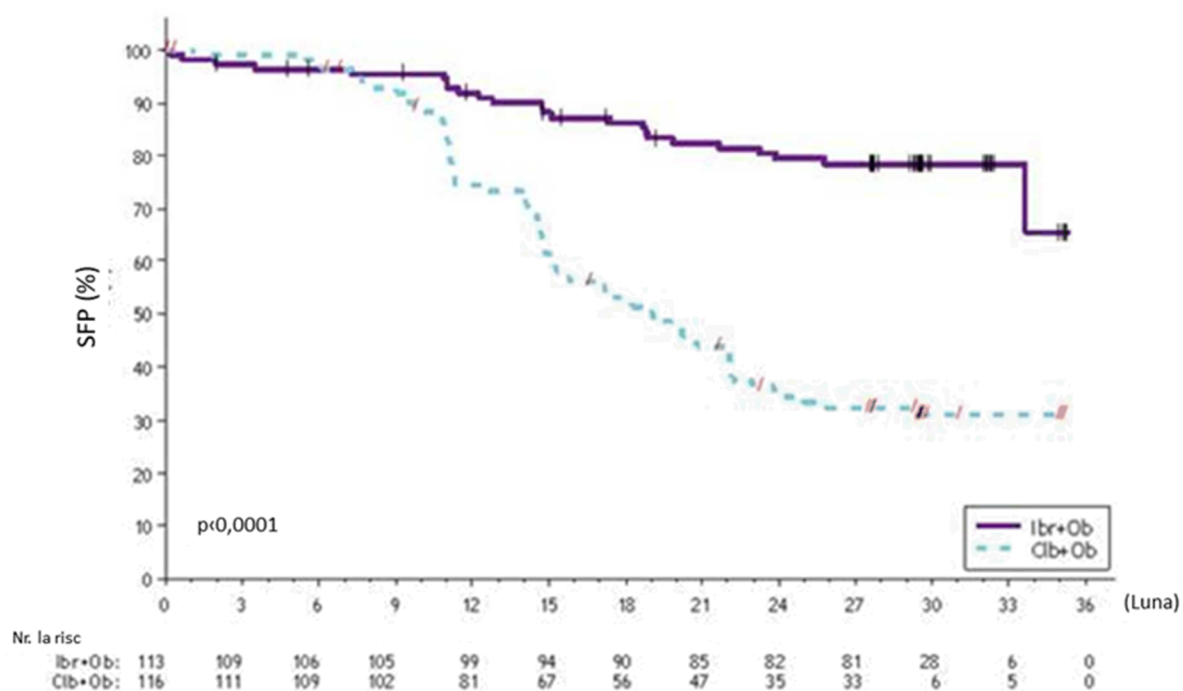
CI = interval de încredere; HR = raport de risc; RC= răspuns complet; RP = răspuns parțial.

^a Evaluată de IRC.

^b Include 1 pacient din brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^c RP = RP+nRP.

Figura 7: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) din studiul PCYC-1130-CA



Efectul terapeutic al ibrutinib a fost constant la toți pacienții cu risc ridicat de LLC/LLS (cu del 17p/mutația TP53, del 11q sau cu IGHV fără mutații), cu HR SFP de 0,15 [ÎÎ 95% (0,09, 0,27)], conform Tabelului 9. Estimările ratei SFP pe 2 ani pentru populația de pacienți cu risc ridicat de LLC/LLS au fost de 78,8% [ÎÎ 95% (67,3, 86,7)] și de 15,5% [ÎÎ 95% (8,1, 25,2)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab și, respectiv, în brațul de tratament cu clorambucil+obinutuzumab.

Tabelul 9: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul PCYC-1130-CA)

	N	Rata de risc	Î 95%
Toți subiecții	229	0,231	0,145, 0,367
Risc ridicat (del17p/TP53/del11q/IGHV fără mutații)			
Da	148	0,154	0,087, 0,270
Nu	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Da	41	0,109	0,031, 0,380
Nu	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Altele	162	0,302	0,176, 0,520
IGHV fără mutații			
Da	123	0,150	0,084, 0,269
Nu	91	0,300	0,120, 0,749
Vârsta			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Încărcătura tumorală			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Stadiul Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG per CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Rata de risc are la bază o analiză nestratificată

Reacții legate de perfuzie de orice grad au fost observate la 25% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și la 58% dintre pacienții tratați cu clorambucil+obinutuzumab. Reacții legate de perfuzie de grad 3 sau mai mare sau grave au fost observate la 3% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și 9% și pacienți tratați cu clorambucil+obinutuzumab.

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu CLL sau SLL netratate anterior au fost evaluate în continuare în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază III (E1912) al IMBRUVICA în combinație cu rituximab (IR) *versus* fludarabina standard, ciclofosfamidă, și chimioimunoterapie rituximab (FCR). Studiul a inclus pacienți netratați anterior cu CLL sau SLL care aveau 70 de ani sau mai puțin. Pacienții cu del17p au fost excluși din studiu. Pacienții (n = 529) au fost randomizați 2: 1 pentru a primi fie IR sau FCR. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Fludarabina a fost administrată la o doză de 25 mg/m², iar ciclofosfamidă a fost administrată în doză de 250 mg/m², ambele în zilele 1, 2 și 3 ale ciclurilor 1-6. Rituximab a fost inițiat în ciclul 2 pentru brațul IR și în ciclul 1 pentru brațul FCR și a fost administrat în doză de 50 mg/m² în ziua 1 a primului ciclu, 325 mg/m² în ziua 2 a primului ciclu și 500 mg/m² în prima zi din 5 cicluri ulterioare, pentru un total de 6 cicluri. Fiecare ciclu a fost de 28 de zile.

Vârsta mediană a fost de 58 de ani (interval: 28-70 ani), 67% au fost bărbați, iar 90% caucazieni. Toți pacienții au avut un nivel de performanță ECOG inițial de 0 sau 1 (98%) sau 2 (2%). La momentul inițial, 43% dintre pacienții erau Stadiul III sau IV Rai și 59% dintre pacienții care au prezentat CLL/SLL cu factori de risc ridicat (mutație TP53 [6%], del11q [22%] sau IGHV fără mutații [53%]).

Cu o durată mediană a monitorizării de 37 de luni, rezultatele privind eficacitatea pentru studiul E1912 sunt prezentate în Tabelul 10. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP, evaluate după criteriile IWCLL și OS sunt prezentate în Figurile 8 și, respectiv, 9.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea în Studiul E1912

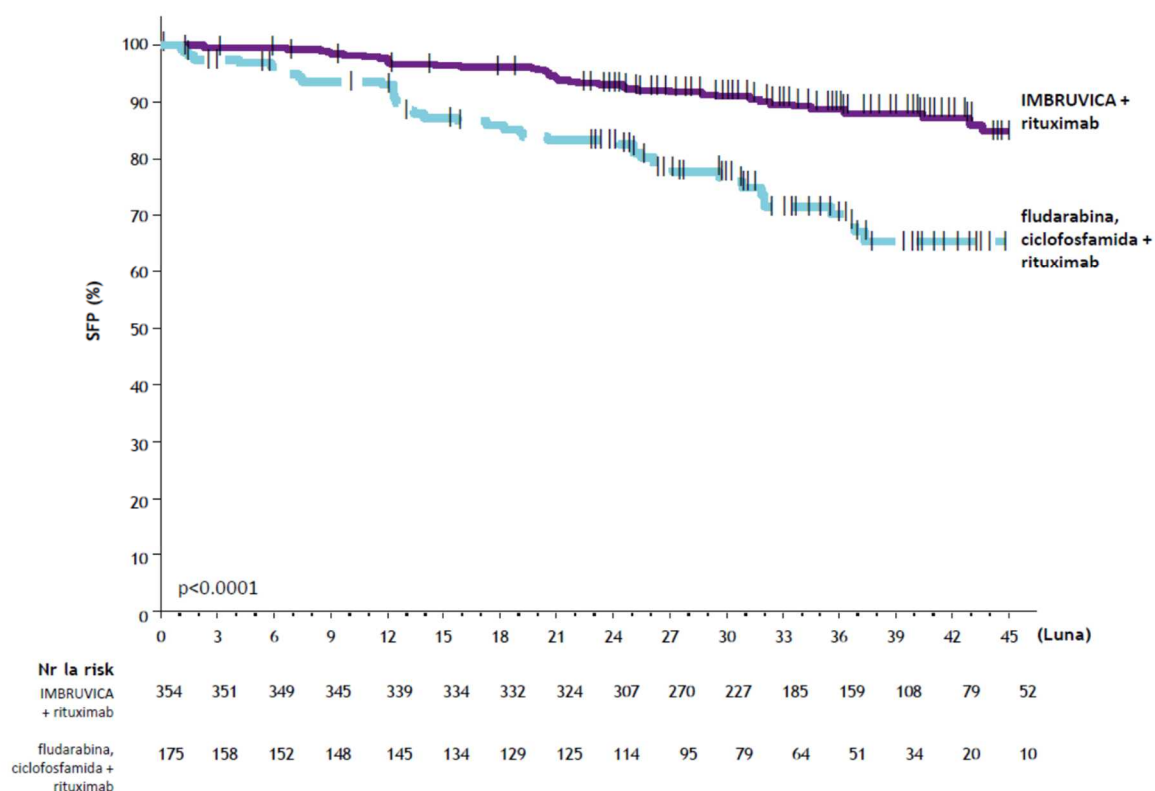
Criteriul final de evaluare	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamida, și Rituximab (FCR) N=175
Supraviețuire fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	41 (12)	44 (25)
Evoluția bolii	39	38
Evenimente de deces	2	6
Valoarea mediană (ÎÎ 95%), luni	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (ÎÎ 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valoare-P ^a	<0,0001	
Supraviețuirea generală		
Număr de decese (%)	4 (1)	10 (6)
HR (ÎÎ 95%)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-valoare ^a	0,0007	
Rata răspunsului global ^b (%)	96.9	85.7

^a Valoarea p provine dintr-un test log-rank nestratificat.

^b Evaluat de investigator.

HR=raport de risc; NE = nu poate fi estimat

Figura 8: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul E1912



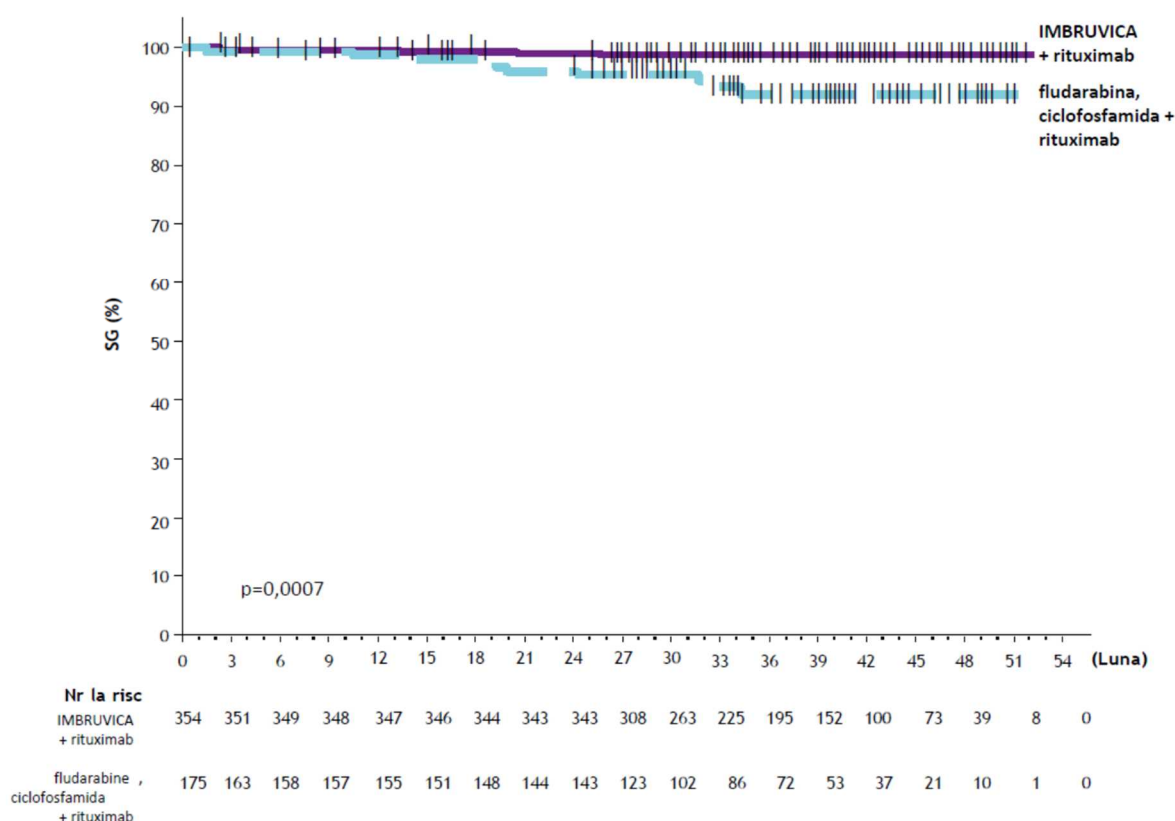
Efectul terapeutic al ibrutinib a fost constant la toți pacienții CLL/SLL cu risc ridicat (mutație TP53, del11q sau IGHV fără mutații), cu SFP HR de 0,23 [ÎÎ 95% (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, așa cum este prezentat în Tabelul 11. Rata estimativă a SFP la 3 ani pentru pacienții cu CLL/SLL cu risc ridicat a fost de 90,4% [ÎÎ 95% (85,4; 93,7)] și 60,3% [ÎÎ 95% (46,2; 71,8)] în brațele IR și FCR.

Tabelul 11: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul E1912)

	N	Rata de risc	Î 95%
Toți subiecții	529	0,340	0,222; 0,522
Risc ridicat (TP53/del11q/IGHV fără mutații)			
Da	313	0,231	0,132; 0,404
Nu	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Da	117	0,199	0,088; 0,453
Nu	410	0,433	0,260; 0,722
IGHV fără mutații			
Da	281	0,233	0,129; 0,421
Nu	112	0,741	0,276; 1,993
Încărcătura tumorală			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Stadializare Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Rata de risc are la bază o analiză nestratificată

Figura 9: Curba Kaplan-Meier pentru SG (populația ITT) în Studiul E1912



Terapie combinată cu durată fixă

Siguranța și eficacitatea terapiei cu durată fixă cu IMBRUVICA în combinație cu venetoclax *versus* clorambucil în combinație cu obinutuzumab, la pacienți cu LLC cărora nu li s-a administrat anterior un tratament, au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, deschis (CLL3011). Studiul a înrolat pacienți cu LLC care nu au primit anterior un tratament, cu vârsta de cel puțin 65 ani și pacienți adulți cu vârsta < 65 ani, cu scor CIRS (Scor mediu de evaluare a comorbidității) >6 și ClCr ≥30 ml/minut și

<70 ml/minut. Pacienții care prezentau deleție 17p sau mutație TP53 cunoscută au fost excluși. Pacienții (n = 211) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, fie clorambucil în asociere cu obinutuzumab. Pacienților din brațul cu IMBRUVICA plus venetoclax li s-a administrat IMBRUVICA în monoterapie timp de 3 cicluri, urmate de 12 cicluri de IMBRUVICA în asociere cu venetoclax (incluzând un program de titrare a dozei cu durată de 5 săptămâni). Fiecare ciclu a fost de 28 de zile. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg zilnic. Venetoclax a fost administrat zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic. Pacienților randomizați în brațul cu clorambucil plus obinutuzumab li s-au administrat 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab a fost administrat în doză de 1000 mg în Zilele 1, 8 și 15 din Ciclu 1. În Ciclurile 2-6, s-a administrat doza de 1000 mg obinutuzumab în Ziua 1. Clorambucil a fost administrat în doză de 0,5 mg/kgc în zilele 1 și 15 ale Ciclurilor 1-6. Pacienții cu progresie a bolii confirmată conform criteriilor IWCLL după încheierea oricăreia dintre schemele cu durată fixă au putut fi tratați cu IMBRUVICA în monoterapie.

Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval: 47-93 ani), 58% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 96% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (35%), 1 (53%) sau 2 (12%). La momentul inițial, 18% dintre pacienți prezentau LLC cu deleție 11q, iar 52% prezentau IGHV fără mutații.

La evaluarea inițială a riscului de sindrom de liză tumorală, 25% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. După administrarea inițială de IMBRUVICA în monoterapie pe parcursul a 3 cicluri, 2% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. Volumul tumoral crescut a fost definit ca fiind orice ganglion cu dimensiuni ≥ 10 cm sau orice ganglion cu dimensiuni ≥ 5 cm și limfocitoză în valoare absolută $\geq 25 \times 10^9/l$.

Cu o durată medie a monitorizării de 28 luni în cadrul studiului, rezultatele legate de eficacitate obținute în Studiul CLL3011, evaluate de IRC conform criteriilor IWCLL, sunt prezentate în Tabelul 12, curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 10, iar ratele de negativare ale BRM (boală reziduală minimă) sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea în Studiul CLL3011

Criteriul final de evaluare ^a	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105
Supraviețuire fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Valoare mediană (Î 95%), luni	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (Î 95%)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valoarea-P ^b	<0,0001	
Rata răspunsului complet (%)^c	38,7	11,4
Î 95%	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Valoarea-P ^d	<0,0001	
Rata răspunsului global (%)^e	86,8	84,8
Î 95%	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Pe baza evaluării IRC

^b Valoarea p provine dintr-un test log-rank stratificat

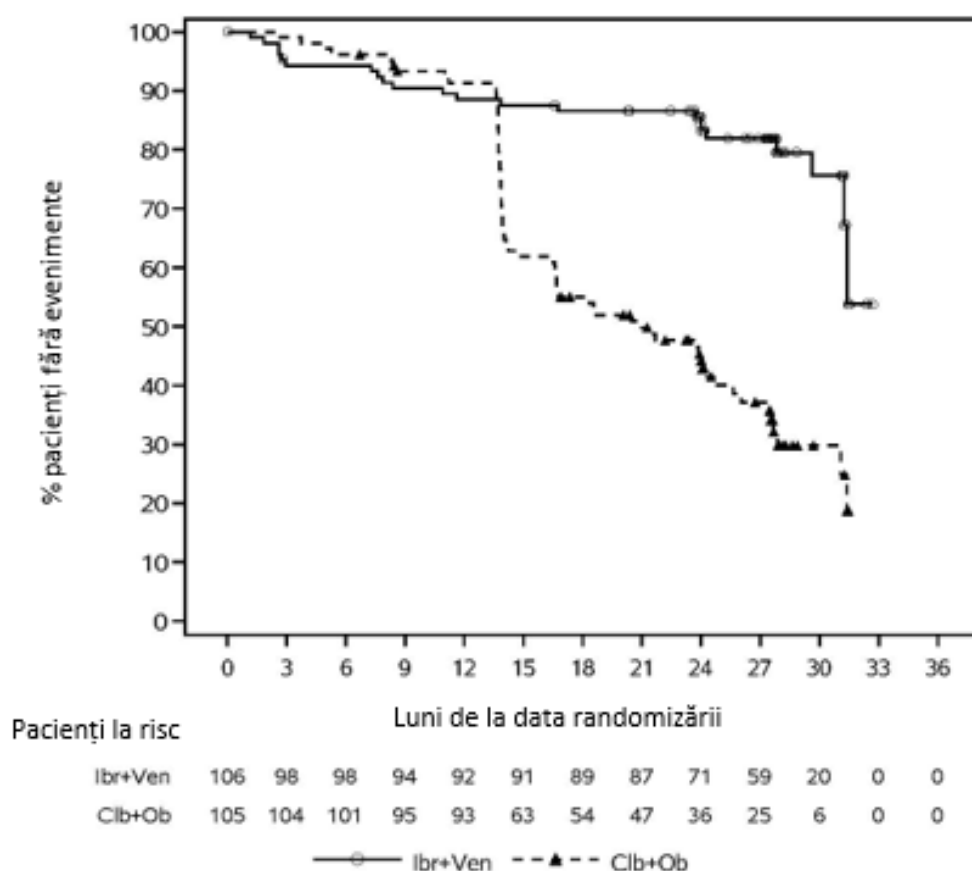
^c Include 3 pacienți din brațul cu IMBRUVICA + venetoclax cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^d Valoarea p provine dintr-un test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel

^e Răspuns global = RC+CRi+nRP+RP

RC = răspuns complet; CRi = răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase; HR = raport de risc; NE = nu poate fi estimat; nRP = răspuns ganglionar parțial; RP = răspuns parțial.

Figura 10: Curba Kaplan-Meier a Supraviețuirii fără progresia bolii (populație ITT) la pacienții cu LLC în Studiul CLL3011



Efectele tratamentului cu IMBRUVICA plus venetoclax au fost constante în cadrul populației cu LLC cu risc crescut (mutație TP53, deleție 11q sau IGHV fără mutații), cu HR al SFP de 0,23 [Î 95% (0,13, 0,41)].

Datele legate de supraviețuirea globală nu au fost definitive. Pe parcursul unei durate mediane a monitorizării de 28 luni, nu au existat diferențe semnificative între brațele de tratament, cu un număr total de 23 decese: 11 (10,4%) în cadrul brațului cu IMBRUVICA plus venetoclax și 12 (11,4%) în cadrul brațului cu clorambucil plus obinutuzumab, cu HR al SG de 1,048 [Î 95% (0,454, 2,419)]. După o perioadă suplimentară de 6 luni de urmărire, 11 (10,4%) și 16 (15,2%) decese au fost raportate în cadrul brațului cu IMBRUVICA plus venetoclax și, respectiv, al brațului cu clorambucil plus obinutuzumab, cu HR al SG de 0,760 [Î 95% (0,352, 1,642)].

Tabelul 13: Ratele de negativare ale Bolii reziduale minime în Studiul CLL3011

	Test NGS ^a		Citometrie în flux ^b	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105
Rata de negativare a BRM				
Măduvă osoasă, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
Î 95%	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Valoarea-P	<0.0001			
Sânge periferic, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
Î 95%	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)

Rata de negativare a BRM la trei luni de la încheierea tratamentului				
Măduvă osoasă, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
Î 95%	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Sânge periferic, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
Î 95%	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Valoarea p provine dintr-un test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel. Valoarea p a ratei statusului de negativitate al BRM la nivelul măduvei osoase evaluată prin NGS a constituit analiza primară a BRM.

^a Pe baza unei valori prag de 10^{-4} utilizând teste de secvențiere de generație nouă (clonoSEQ)

^b BRM a fost evaluată prin intermediul citometriei în flux din sânge periferic sau din măduvă osoasă în laboratorul central. Statusul negativ a fost definit ca <1 celulă LLC la 10000 leucocite ($<1 \times 10^4$).

Î = interval de încredere; NGS = secvențiere de generație nouă

La 12 luni de la încheierea tratamentului, rata de negativare a BRM la nivelul sângelui periferic a fost de 49,1% (52/106) evaluată prin test NGS și, respectiv, 54,7% (58/106) evaluată prin citometrie în flux, la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, iar la momentul temporal echivalent, a fost de 12,4% (13/105) evaluată prin test NGS și de 16,2% (17/105) evaluată prin citometrie în flux, la pacienții cărora li s-a administrat clorambucil plus obinutuzumab.

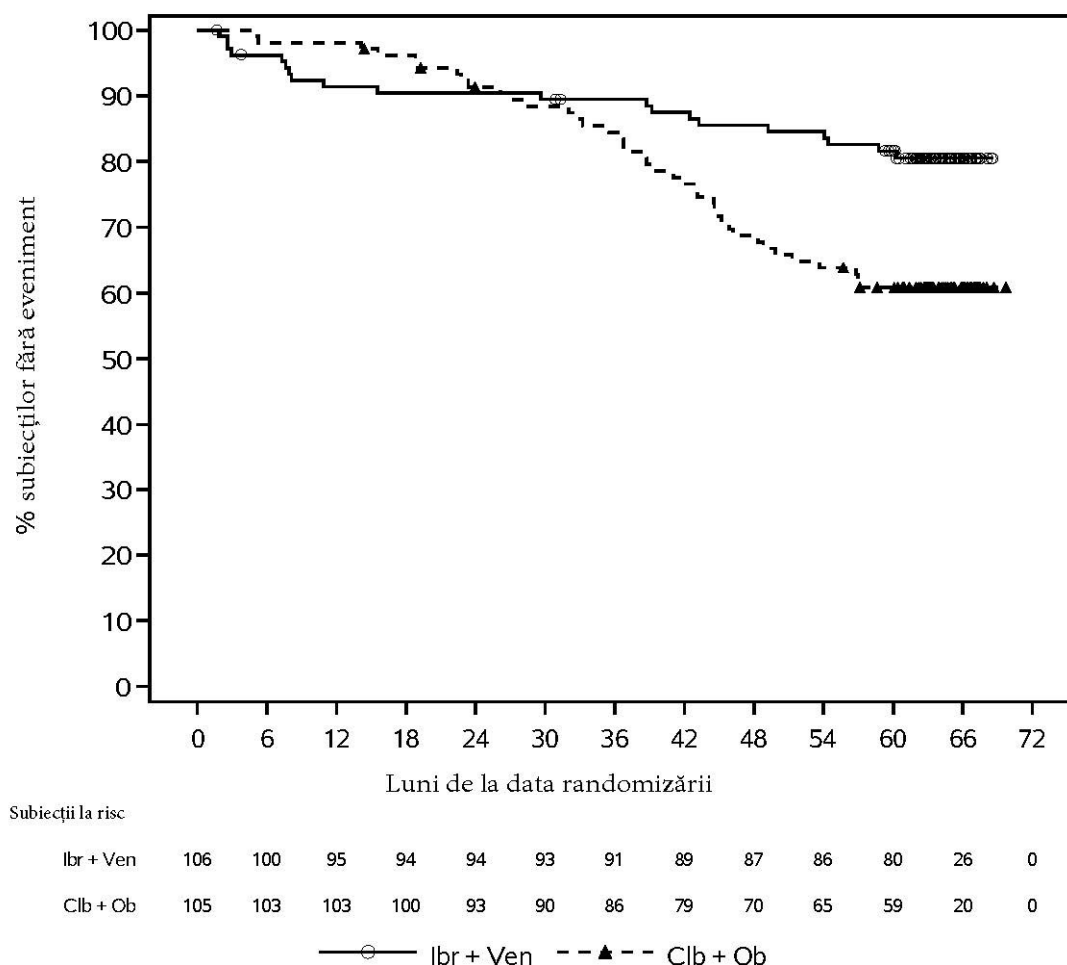
S-a raportat prezența SLT în cazul a 6 pacienți cărora li s-a administrat clorambucil plus obinutuzumab și nu au fost raportate cazuri de SLT la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax.

Perioada mediană de urmărire de 64 de luni

Cu o perioadă mediană de urmărire de 64,0 luni în studiul CLL3011 a fost observată o reducere cu 73% a riscului de deces sau de progresie a bolii la pacienții aflați în brațul de tratament cu IMBRUVICA, conform evaluării investigatorului. Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,267 [Î 95% (0,182, 0,393), p nominal<0,0001, fără eroare de tip 1 controlată]. În brațul de tratament cu IMBRUVICA și venetoclax au fost 20 de decese (18,9%), iar în brațul de tratament cu clorambucil și obinutuzumab, 40 de decese (38,1%), corespunzând unui HR de 0,462 (Î 95%: 0,269, 0,791, p nominal=0,039, fără eroare de tip 1 controlată). Perioada medie până la următorul tratament nu a fost atinsă pentru brațul de tratament IMBRUVICA și venetoclax și a fost de 65 de luni pentru brațul de tratament clorambucil și obinutuzumab (HR=0,233, Î 95%: 0,130, 0,416), cu un procent de 15,1% dintre pacienți în brațul de tratament cu IMBRUVICA și venetoclax și un procent de 43,8% dintre pacienți în brațul de tratament cu clorambucil și obinutuzumab care au inițiat ulterior un tratament anticanceros.

Curba Kaplan Meier pentru SG este prezentată în Figura 11.

Figura 11: Curba Kaplan Meier pentru SG (Populația ITT) la pacienții cu LLC/SLL în Studiul CLL3011 cu monitorizare de 64 de luni



Siguranța și eficacitatea tratamentului cu durată fixă cu IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, la pacienți cu LLC cărora nu li s-a administrat anterior un tratament, au fost evaluate suplimentar într-o cohortă în cadrul unui studiului de fază II, multicentric, cu 2 cohorte (PCYC-1142-CA). Studiul a înrolat pacienți cu LLC cărora nu li s-a administrat anterior un tratament cu vârstă ≤ 70 ani. Studiul a înrolat 323 pacienți, dintre care 159 pacienți au fost înrolați pentru a li se administra tratamentul cu durată fixă constând din 3 cicluri de IMBRUVICA în monoterapie, urmate de 12 cicluri de IMBRUVICA în asociere cu venetoclax (incluzând un program de titrare a dozei cu durată de 5 săptămâni). Fiecare ciclu a fost de 28 de zile. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg zilnic. Venetoclax a fost administrat zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic. Pacienții cu progresie a bolii confirmată conform criteriilor IWCLL după încheierea schemei de tratament cu durată fixă au putut fi tratați din nou cu IMBRUVICA în monoterapie.

Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 33-71 ani), 67% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 92% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (69%) sau 1 (31%). La momentul inițial, 13% dintre pacienți prezentau deleție 17p, 18% deleție 11q, 17% deleție 17p/mutație TP53, 56% IGHV fără mutații, iar 19% cariotip complex. La evaluarea inițială a riscului de sindrom de liză tumorală, 21% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut.

După administrarea inițială de IMBRUVICA în monoterapie pe parcursul a 3 cicluri, 1% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. Volumul tumoral crescut a fost definit ca fiind orice ganglion cu dimensiuni ≥ 10 cm sau orice ganglion cu dimensiuni ≥ 5 cm și limfocitoză în valoare absolută $\geq 25 \times 10^9/l$.

Cu o durată medie a monitorizării de 28 luni în cadrul studiului, rezultatele legate de eficacitate obținute în Studiul PCYC-1142-CA, evaluate de IRC conform criteriilor IWCLL, sunt prezentate în Tabelul 14, iar ratele de negativare ale BRM (boală reziduală minimă) sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 14: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC 1142-CA (Cohorta cu durată fixă)

Criteriul final de evaluare ^a	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Fără deleție 17p (N=136)	Toți (N=159)
Rata răspunsului global, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Rata răspunsului complet, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
Î 95% (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Durata mediană a RC, luni (interval) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a Pe baza evaluării IRC

^b Răspuns global = RC+CRi+nRP+RP

^c Include 3 pacienți cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^d Semnul grafic '+' reprezintă o observație cenzurată

RC = răspuns complet; CRi = răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase; HR = raport de risc; NE = nu poate fi estimat; nRP = răspuns ganglionar parțial; RP = răspuns parțial.

Tabelul 15: Ratele de negativare ale Bolii reziduale minime în Studiul PCYC 1142-CA (Cohorta cu durată fixă)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Fără deleție 17p (N=136)	Toți (N=159)
Rata de negativare a BRM		
Măduvă osoasă, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
Î 95%	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Sânge periferic, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
Î 95%	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Rata de negativare a BRM la trei luni de la încheierea tratamentului		
Măduvă osoasă, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
Î 95%	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Sânge periferic, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
Î 95%	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

BRM a fost evaluată prin intermediul citometriei în flux din sânge periferic sau din măduvă osoasă în laboratorul central.

Statusul negativ a fost definit ca <1 celulă LLC la 10000 leucocite ($<1 \times 10^4$).

Î = interval de încredere

La pacienții cu deleție 17p/mutație TP53 (n=27) din studiul PCYC-1142-CA, rata răspunsului global pe baza evaluării IRC a fost de 96,3%; rata răspunsului complet a fost de 55,6%, iar durata mediană a răspunsului complet nu a fost atinsă (interval: 4,3-22,6 luni). Rata de negativare a BRM la pacienții cu deleție 17p/mutație TP53, la 3 luni de la încheierea tratamentului, la nivelul măduvei osoase și în sângele periferic a fost de 40,7% și, respectiv, 59,3%.

Nu a fost raportate cazuri de SLT la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax.

Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară Monoterapie

Siguranța și eficacitatea administrării IMBRUVICA la pacienți cu LLC au fost demonstrate în cadrul unui studiu necontrolat și într-un studiu randomizat, controlat. Studiul multicentric, deschis (PCYC-

1102-CA) a inclus 51 pacienți cu LLC recidivantă sau refractară, cărora li s-a administrat 420 mg o dată pe zi. IMBRUVICA a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 37-82 ani), mediana de timp de la diagnostic a fost de 80 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 4 (interval: între 1 și 12 tratamente), inclusiv 92,2% cu tratament anterior cu un analog nucleozidic, 98,0% cu terapie anterioară cu rituximab, 86,3% cu un agent alchilant, 39,2% cu terapie anterioară cu bendamustină și 19,6% cu ofatumumab. La momentul inițial, 39,2% dintre pacienți erau Stadiul IV Rai, 45,1% prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 35,3% prezentau deleția 17p iar 31,4% prezentau deleția 11q.

RRG a fost evaluată de investigatori și IRC conform criteriilor IWCLL 2008. Cu o durată mediană a urmăririi de 16,4 luni, RRG stabilită de IRC pentru cei 51 de pacienți recidivanți sau refractari a fost de 64,7% (ÎI 95%: 50,1%; 77,6%), toate fiind răspunsuri parțiale (RP). RRG inclusiv RP cu limfocitoză a fost de 70,6%. Durata mediană de timp până la răspuns a fost de 1,9 luni. Durata răspunsului (DR) a variat între 3,9 și 24,2+ luni. Mediana DR nu s-a atins.

Un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază III pentru evaluarea IMBRUVICA comparativ cu ofatumumab (PCYC-1112-CA) a fost efectuat la pacienți cu LLC recidivantă sau refractară. Pacienții (n = 391) au fost randomizați în raport de 1:1 să li se administreze fie IMBRUVICA 420 mg pe zi, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau ofatumumab până la 12 doze (300/2000 mg). În urma progresiei, cincizeci și șapte dintre pacienții randomizați pentru ofatumumab au trecut în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 30-88 ani), 68% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 90% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Durata mediană de timp de la diagnostic a fost de 91 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 la 13 tratamente). La momentul inițial, 58% dintre pacienți aveau cel puțin o formațiune tumorală ≥ 5 cm. Treizeci și doi la sută dintre pacienți prezentau deleția 17p (50% dintre pacienți având deleția 17p/mutația TP53), 24% prezentau deleția 11q, iar 47% prezentau IGHV fără mutații.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC), conform criteriilor IWCLL a indicat o scădere semnificativă statistic de 78% a riscului de deces sau de progresie a bolii la pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Analiza privind SG a demonstrat o scădere semnificativă statistic de 57% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Rezultatele privind eficacitatea din studiul PCYC-1112-CA sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Rezultate privind eficacitatea la pacienți cu LLC (Studiul PCYC-1112-CA)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Mediana SFP	Nu a fost atinsă	8,1 luni
	HR = 0,215 [ÎI 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR = 0,434 [ÎI 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [ÎI 95%: 0,216; 0,695] ^c	
RRG ^{d,e} (%)	42,6	4,1
RRG inclusiv RP cu limfocitoză ^d (%)	62,6	4,1

HR = raport de risc; ÎI = interval de încredere; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial

^a Mediana SG nu a fost atinsă pentru ambele brațe de tratament. p < 0,005 pentru SG.

^b Pacienții randomizați pentru ofatumumab au fost cenzurați atunci când au început tratamentul cu IMBRUVICA, dacă era cazul.

^c Analiza de sensibilitate în care pacienții transferați din brațul de tratament cu ofatumumab nu au fost cenzurați la data administrării primei doze de IMBRUVICA.

^d Conform IRC. Pentru confirmarea răspunsului a fost necesară repetarea investigațiilor CT.

^e Toate RP atinse; p < 0,0001 pentru RRG.

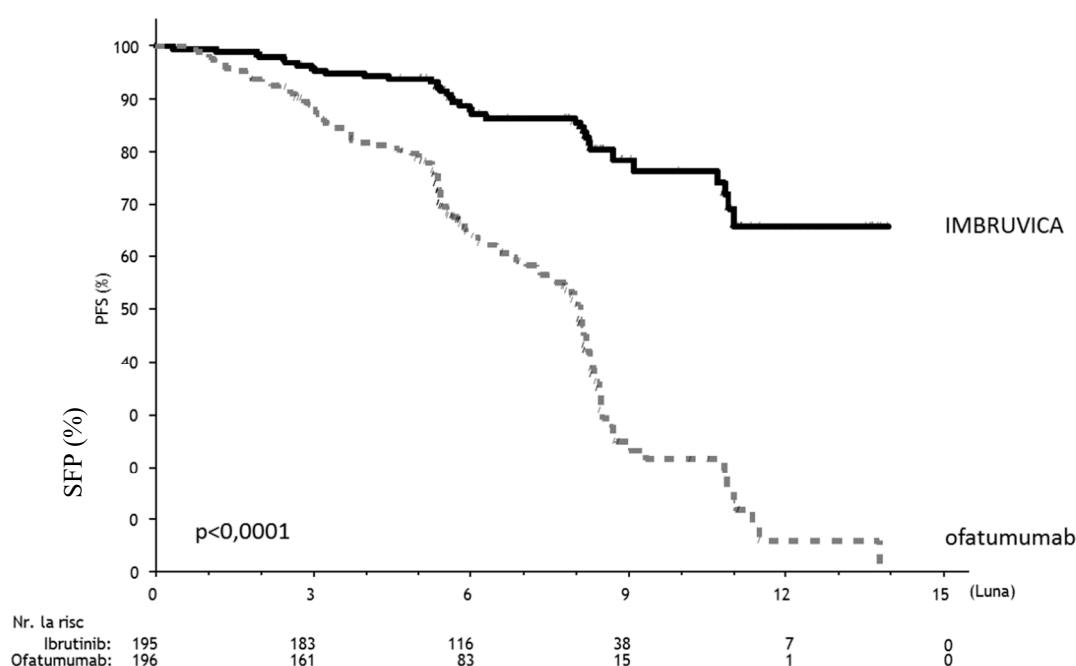
Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 9 luni

Eficacitatea a fost similară în rândul tuturor subgrupurilor examinate, inclusiv la pacienți cu și fără deleția 17p, un factor de stratificare pre-specificat (Tabelul 17).

Tabelul 17: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul PCYC-1112-CA)

	N	Rata de risc	Î 95%
Toți subiecții	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Da	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nu	264	0,194	(0,117; 0,323)
Boală refractară la analogi purinici			
Da	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nu	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vârsta			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Numărul de linii de terapii anterioare			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Încărcătura tumorală			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)
Rata de risc are la bază o analiză nestratificată			

Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 12.

Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul PCYC-1112- CA

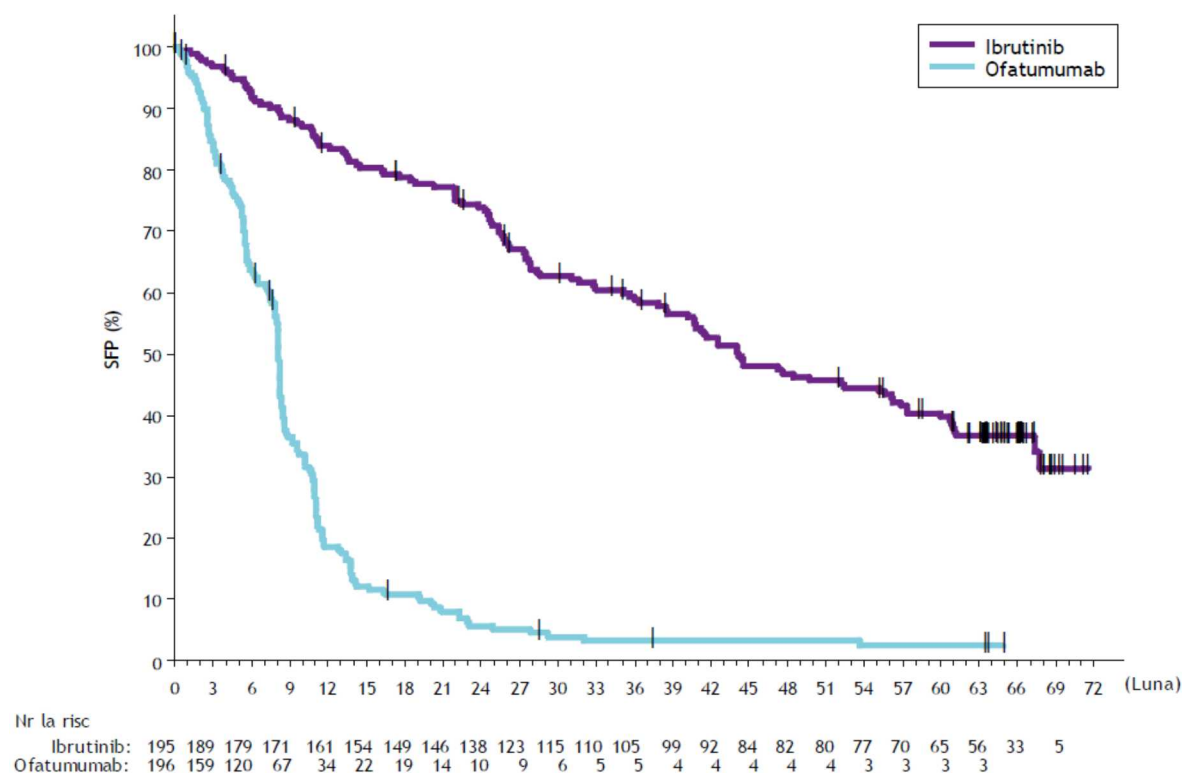
Analiza finală pentru o perioadă de urmărire de 65 de luni

Cu un timp median de urmărire de 65 de luni în studiul PCYC-1112-CA, s-a observat o reducere de 85% a riscului de deces sau progresie a bolii conform evaluării medicului investigator pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Mediana SFP evaluată de medicul investigator pe baza criteriilor IWCLL a fost de 44,1 luni [Î 95% (38, 47, 56,18)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA și, respectiv, de 8,1 luni [Î 95% (7,79, 8,25)] în brațul de tratament cu ofatumumab; HR=0,15 [Î 95% (0,11, 0,20)]. Curba Kaplan-Meier actualizată pentru SFP este prezentată în Figura 13. RRG evaluată de medicul investigator a fost de 87,7% în brațul IMBRUVICA în comparație cu 22,4% în brațul de tratament cu ofatumumab. La momentul analizei finale, 133 (67,9%) dintre cei 196 de subiecți randomizați inițial în brațul de tratament cu ofatumumab au trecut la tratamentul cu ibrutinib. Evaluarea medicului investigator arată că mediana SFP2 (timpul de la randomizare până la SFP după

prima terapie anti-neoplazică subsecventă) conform criteriilor IWCLL a fost de 65,4 luni [Î 95% (51,61, ne-estimat)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA și, respectiv, de 38,5 luni [Î 95% (19,98, 47,24)] în brațul de tratament cu ofatumumab; HR = 0,54 [Î 95% (0,41, 0,71)]. SG mediană a fost de 67,7 luni [Î 95% (61,0, ne-estimat)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA.

Efectul terapeutic al ibrutinib în studiul PCYC-1112-CA a fost constant la toți pacienții cu risc ridicat și del17p/mutația TP53, del 11q și/sau cu IGHV fără mutații.

Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul PCYC-1112- CA la analiza finală pentru o perioadă de urmărire de 65 de luni



Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu IMBRUVICA la pacienții tratați anterior pentru LLC au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, multicentric, dublu orb, pentru evaluarea tratamentului cu IMBRUVICA în asociere cu BR comparativ cu placebo + BR (Studiul CLL3001). Pacienții (n = 578) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie IMBRUVICA la doza de 420 mg pe zi, fie placebo în asociere cu BR până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Toți pacienții au primit BR timp de maximum șase cicluri de 28 zile. Doza de bendamustină a fost de 70 mg/m² administrată prin perfuzie i.v. timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și în doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua 1. Nouăzeci de pacienți randomizați să primească placebo + BR au fost trecuți pe tratament cu IMBRUVICA după confirmarea progresiei bolii de către IRC. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval, 31 - 86 de ani), 66% dintre pacienți aparțineau sexului masculin și 91% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Durata mediană de timp de la diagnostic a fost de 6 ani și numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 la 11 tratamente). La momentul inițial, 56% dintre pacienți aveau cel puțin o formațiune tumorală ≥ 5 cm, 26% dintre pacienți prezentau deleția 11q.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC conform criteriilor IWCLL. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul CLL3001 sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea la pacienți cu LLC (Studiul CLL3001)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA+BR N=289	Placebo+BR N=289
SFP^a		
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	13,3 (11,3, 13,9)
	HR = 0,203 [Î 95%: 0,150, 0,276]	
RRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR = 0,628 [Î 95%: 0,385, 1,024]	

Î = interval de încredere; HR = raport de risc; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Evaluată de IRC

^b Evaluată de IRC, RRG (răspuns complet, răspuns complet cu recuperare medulară incompletă, răspuns ganglionar parțial, răspuns parțial)

^c Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațe.

MW

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA în MW (limfom limfoplasmocitar secretor de IgM) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament, la 63 pacienți tratați anterior. Vârsta mediană a fost 63 ani (interval: 44 - 86 ani), 76% au fost bărbați, iar 95% au fost caucazieni. Toți pacienții au prezentat la momentul inițial un status al performanței ECOG 0 sau 1. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost 74 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 - 11 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,5 g/dl, iar 60% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină $\leq$ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA a fost administrată oral în doză de 420 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Obiectivul primar al acestui studiu a fost Rata răspunsului global RRG conform evaluării medicului investigator. Rata răspunsului global (RRG) și Durata răspunsului DR au fost evaluate cu ajutorul criteriilor adoptate de Al treilea workshop internațional de MW. Răspunsurile la IMBRUVICA sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 19: RRG și DR la pacienții cu MW

	Total (N=63)
RRG (%)	87,3
Î 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPFB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Valoarea mediană a DR, luni (interval)	NR (0,03+; 18,8+)

Î = interval de încredere; DR= durata răspunsului; NR = răspunsul nu a fost atins; RM = răspuns minor; RP = răspuns parțial; RPFB = răspuns parțial foarte bun; RRG = RM+RP+RPFB

Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 14,8 luni

Timpul median până la răspuns a fost 1,0 lună (interval: 0,7-13,4 luni).

Rezultatele de eficacitate au fost evaluate și de o IRC, demonstrând o RRG de 83%, cu o rată de 11% a RPFB și o rată de 51% a RP.

Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA în MW au fost evaluate suplimentar la pacienții cu MW netratată anterior sau tratată anterior în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, multicentric, dublu orb referitor la IMBRUVICA în asociere cu rituximab comparativ cu placebo în asociere cu rituximab (PCYC-1127-CA). Pacienții (n=150) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA 420 mg în fiecare zi, fie rituximab până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Rituximab a fost administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 1-4) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 17-20).

Vârsta mediană a fost de 69 de ani (interval: 36 - 89 de ani), 66% au fost bărbați și 79% au fost caucazieni. Nouăzeci și trei la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1 la momentul inițial, iar 7% dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Patruzeci și cinci la sută dintre pacienți nu fuseseră tratați anterior, iar 55% dintre pacienți fuseseră tratați anterior. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost de 52,6 luni (pacienți netratați anterior = 6,5 luni și pacienți tratați anterior = 94,3 luni). În rândul pacienților tratați anterior, numărul median al tratamentelor anterioare a fost de 2 (interval: 1-6 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,2 g/dl (interval: 0,6 – 8,3 g/dl), 63% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină $\leq$ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l), iar mutațiile MYD88 L265P erau prezente la 77% dintre pacienți, absente la 13% dintre pacienți, 9% dintre pacienți nefiind evaluabili pentru depistarea statusului mutațiilor.

La analiza primară, cu o urmărire mediană de 26,5 luni, o comisie independentă de evaluare (IRC) a evaluat valoarea riscului relativ de SFP la 0,20 [Î 95% (0,11, 0,38)]. Valorile riscului relativ de SFP pentru pacienții netratați anterior, pacienții tratați anterior și pacienții cu sau fără mutații MYD88 L265P au corespuns riscului relativ aferent SFP din populația ITT.

Au fost observate reacții legate de perfuzie de grad 3 sau 4 la 1% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+rituximab și la 16% dintre pacienții tratați cu placebo+rituximab.

Reacția de exacerbare tumorală sub forma creșterii IgM a apărut la 8,0% dintre subiecții din grupul tratat cu IMBRUVICA+rituximab și la 46,7% dintre subiecții din brațul tratat cu placebo+rituximab.

Analiza finală la urmărirea de 63 de luni

Cu o urmărire generală de 63 de luni, rezultatele eficacității, evaluate de un IRC în momentul analizei finale pentru PCYC-1127-CA sunt prezentate în Tabelul 20, iar curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 14. Raporturile riscului relativ t de SFP pentru pacienții netratați anterior (0,31 [Î 95% (0,14, 0,69)]) și pacienții tratați anterior (0,22 [Î 95% (0,11, 0,43)]) au corespuns riscului relativ aferent SFP din populația ITT.

Tabelul 20: Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1127-CA (Analiza finală*)

Criteriu final de evaluare	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Supraviețuire fără progresia bolii ^{a,b}		
Număr de evenimente (%)	22 (29)	50 (67)
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	20,3 (13,0, 27,6)
HR (Î 95%)	0,25 (0,15, 0,42)	
Valoarea p	<0,0001	
Timpul până la următorul tratament		
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,1 (11,1, 33,1)
HR (Î 95%)	0,1 (0,05, 0,21)	
Cel mai bun răspuns global (%)		
RC	1,3	1,3
RPFB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Rata răspunsului global ^c (RC, RPFB, RP, RM) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Rata răspunsului (RC, RPFB, RP) ^{c,d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+, 58,9+)	Nu a fost atinsă (4,6, 49,7+)
Rata îmbunătățirii constante a hemoglobinei ^{c,e} (%)	77,3	42,7

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; HR = raport de risc; RM = răspuns minor; RP = răspuns parțial; R=Rituximab; RPFB = răspuns parțial foarte bun

* Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 49,7 luni.

^a Evaluată de IRC.

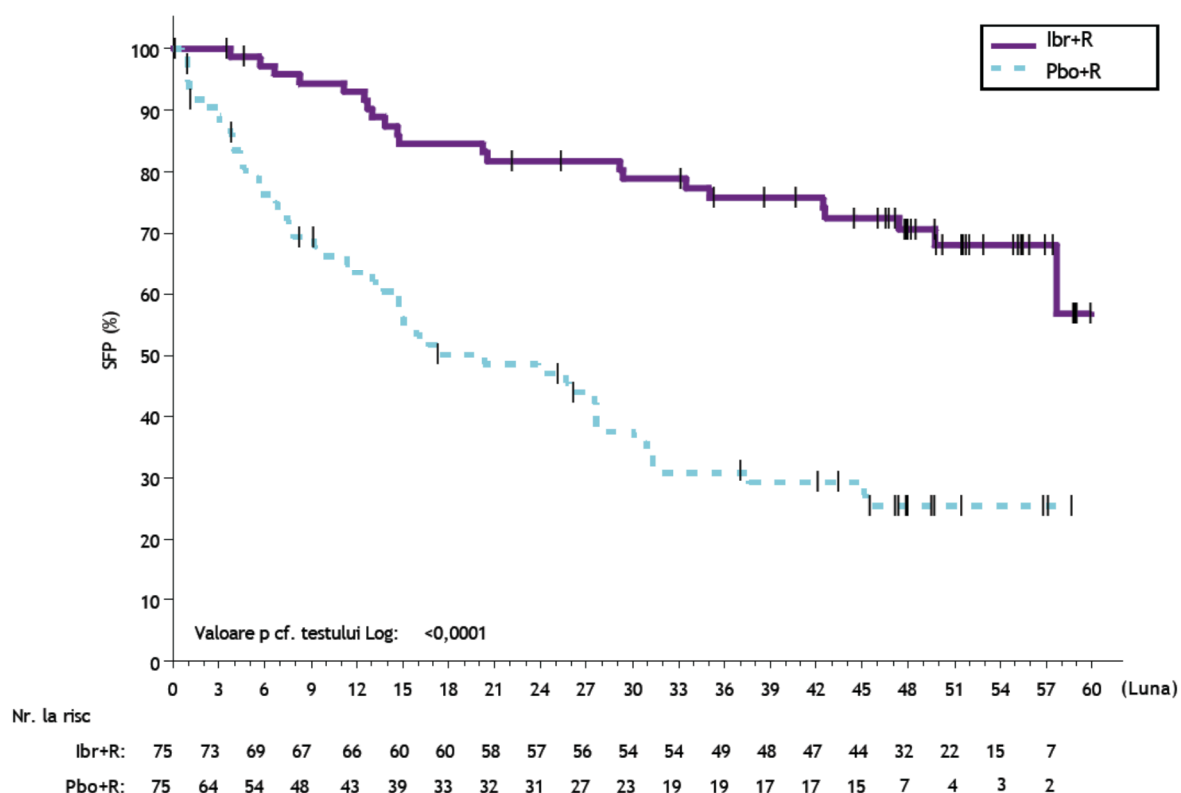
^b Estimările SFP pe 4 ani au fost 70,6% [Î 95% (58,1, 80,0)] în brațul IMBRUVICA + R comparativ cu 25,3% [Î 95% (15,3, 36,6)] în brațul placebo + R

^c Valoarea p asociată cu rata răspunsului a fost <0,0001.

^d Rata de răspuns a fost de 76% față de 41% la pacienții fără tratament și de 76% față de 22% la pacienții tratați anterior pentru brațul IMBRUVICA + R comparativ cu brațul placebo + R.

^e Definită ca o creștere ≥ 2 g/dl peste valoarea inițială indiferent care a fost aceasta sau o creștere până la >11 g/dl cu o îmbunătățire $\geq 0,5$ g/dl dacă valoarea inițială a fost ≤ 11 g/dl.

Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în studiul PCYC-1127-CA (Analiza finală)



Studiul PCYC-1127-CA a inclus un grup separat de monoterapie, care a cuprins 31 de pacienți cu MW tratată anterior, la care terapia cu rituximab a eșuat anterior și cărora li s-a administrat IMBRUVICA în monoterapie. Vârsta mediană a fost de 67 (interval: 47 - 90 de ani). Optzeci și unu la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1, iar 19% au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Numărul median de tratamente anterioare a fost 4 (interval: 1 - 7 tratamente). Cu un timp median al urmăririi de 61 de luni în cadrul studiului, rata de răspuns observată în brațul cu monoterapie din studiul PCYC 1127 CA, conform evaluării IRC, a fost de 77% (0% RC, 29% RPFB, 48% RP). Durata mediană a răspunsului a fost de 33 de luni (interval, 2,4 până la 60,2 luni +). Rata de răspuns globală conform evaluării IRC observată în brațul cu monoterapie a fost de 87% (0% CR, 29% RPFB, 48% RP, 10% RM). Durata medie a răspunsului general a fost de 39 de luni (interval, 2,07 până la 60,2 luni +).

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica IMBRUVICA în cazul pacienților copii și adulți tineri cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractar au fost evaluate într-un studiu de fază III, cu două părți, multicentric, în regim deschis (LYM3003) pentru IMBRUVICA în asociere fie cu o schemă de administrare cu rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etoposidă și dexametazonă (RICE), fie

cu o schemă de administrare cu rituximab, vincristină, ifosfamidă, carboplatină, idarubicină și dexametazonă (RVICI), ca tratament de fond.

Partea 1 a studiului (21 de pacienți cu vârsta între 3 și 17 ani) a evaluat doza care urma să fie utilizată în partea a doua (51 de pacienți cu vârsta între 3 și 19 ani) (vezi pct. 5.2).

În partea a doua a studiului, pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a primi fie IMBRUVICA 440 mg/m² zilnic (pacienții cu vârsta sub 12 ani) sau 329 mg/m² (pacienții în vârstă de 12 ani sau mai mult) cu tratament de fond, fie monoterapie de fond până la finalizarea a 3 cicluri de tratament, transplant, progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Obiectivul primar de superioritate pentru supraviețuire fără evenimente (SFE) nu a fost atins, ceea ce sugerează că nu există beneficii suplimentare ca urmare a adăugării ibrutinib la RICE sau RVICI (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării orale ibrutinib este absorbit rapid cu o medie a T_{max} între 1 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută în condiții de repaus alimentar ($n = 8$) a fost de 2,9% ($Î\ 90\% = 2,1 - 3,9$) și s-a dublat în contextul asocierii cu alimente. Farmacocinetica ibrutinib nu diferă semnificativ la pacienții cu diferite afecțiuni maligne cu celule B. Expunerea la ibrutinib crește proporțional cu doza până la 840 mg. ASC la starea de echilibru observată la pacienții cărora li s-a administrat o doză de 560 mg este (medie $\pm$ deviația standard) 953 ± 705 ng·h/ml. Administrarea ibrutinib în condiții de repaus alimentar a condus la o expunere de aproximativ 60% (ASC_{final}) comparativ fie cu 30 de minute înainte sau 30 de minute după (în prezența alimentelor) sau la 2 ore după un mic dejun hiperlipidic.

Ibrutinib prezintă o solubilitate dependentă de pH, solubilitatea fiind mai redusă la un pH mai ridicat. La subiecții sănătoși în stare de repaus alimentar cărora li s-a administrat o doză de 560 mg de ibrutinib după administrarea de omeprazol în doză de 40 mg o dată pe zi pe o perioadă de 5 zile, comparativ cu ibrutinib administrat singur, media geometrică a rapoartele ($Î\ 90\%$) au fost de 83% (68-102%), 92% (78-110%) și 38% (26-53%) pentru ASC_{0-24} , ASC_{final} și, respectiv C_{max} .

Distribuție

Legarea reversibilă a ibrutinib de proteinele plasmatice umane *in vitro* s-a realizat în proporție de 97,3%, indiferent de concentrație, în intervalul de 50 până la 1000 ng/ml. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru ($V_{d,ss}/F$) a fost de aproximativ 10000 l.

Metabolizare

Ibrutinib este metabolizat în principal de CYP3A4 rezultând un metabolit dihidrodiol cu o activitate inhibitorie față de BTK de aproximativ 15 ori mai scăzută decât cea a ibrutinib. Implicarea CYP2D6 în metabolizarea ibrutinib este aparent minimă.

Prin urmare, nu sunt necesare măsuri de precauție la pacienții cu diferite genotipuri CYP2D6.

Eliminare

Clearance-ul aparent (CL/F) este de aproximativ 1000 l/h. Timpul de înjumătățire al ibrutinib este de 4 până la 13 ore.

În urma administrării la subiecți sănătoși a unei singure doze orale de [¹⁴C]-ibrutinib marcat radioactiv, aproximativ 90% din radioactivitate a fost excretată în decurs de 168 ore, majoritatea (80%) fiind excretată în fecale și < 10% regăsindu-se în urină. Ibrutinib nemodificat a reprezentat aproximativ 1% din produsul de excreție marcat radioactiv în materiile fecale și a fost absent în urină.

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici

Farmacocinetica populațională a indicat faptul că vârsta nu influențează semnificativ clearance-ul ibrutinib din circulația plasmatică.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice indică faptul că expunerile la ibrutinib în cazul copiilor cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractar, în vârstă de 12 ani și mai mult care primesc o doză zilnică de 329 mg/m² și în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani care primesc o doză zilnică de 440 mg/m², s-au încadrat în general în intervalele de expunere observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat o doză zilnică de 560 mg.

Sex

Datele de farmacocinetică populațională au indicat că sexul nu influențează în mod semnificativ clearance-ul ibrutinib din circulația plasmatică.

Rasă

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a evalua efectul potențial al rasei asupra farmacocineticii ibrutinib.

Greutate corporală

Datele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că greutatea corporală (interval: 41-146 kg; valoarea medie (DS): 83 [19] kg) a avut un efect neglijabil asupra clearance-ului ibrutinib.

Insuficiență renală

Ibrutinib are un clearance renal minim; excreția urinară a metaboliților este de < 10% din doză. Până în prezent nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență renală. Nu există date la pacienți cu insuficiență renală severă sau la pacienți dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. S-a efectuat un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, fără neoplazii la care s-a administrat o singură doză de 140 mg de medicament, în condiții de repaus alimentar. Efectul insuficienței hepatice a diferit substanțial de la o persoană la alta, dar s-a observat o creștere a expunerii la ibrutinib (ASC_{valoarea finală}) în medie de 2,7, 8,2, și 9,8 ori la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n = 6, Child-Pugh clasa A), moderată (n = 10, Child-Pugh clasa B) și respectiv, severă (n = 8, Child-Pugh clasa C). De asemenea, fracțiunea liberă a ibrutinib, a crescut proporțional cu gradul de insuficiență hepatică, cu 3,0, 3,8 și 4,8% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu 3,3% în plasma subiecților sănătoși corespunzători din grupul de control din cadrul acestui studiu. Creșterea corespunzătoare a expunerii la ibrutinib liber (ASC_{valoarea finală} pentru fracțiunea liberă) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, se estimează a fi de 4,1, 9,8, și respectiv 13 ori (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu substraturi/inhibitori ai transportorilor

Studiile *in vitro* au indicat că ibrutinib nu este un substrat al gp-P și nici al altor transportori importanți, cu excepția OCT 2. Metabolitul dihidrodiol și ceilalți metaboliți sunt substraturi ai gp-P. Ibrutinib este un inhibitor al gp-P și BCRP *in vitro* (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Următoarele reacții adverse au fost observate în studii cu durată de 13 săptămâni la șobolani și câini. S-a constatat că ibrutinib induce efecte gastro-intestinale (scaune moi/diaree și/sau inflamație) și depleție limfoidă la șobolani și câini, cu un nivel la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) de 30 mg/kg și zi, la ambele specii. Pe baza expunerii medii (ASC) la doza clinică de 560 mg/zi, raporturile ASC au fost de 2,6 și 21 la valoarea NOAEL la șobolani masculi și femele, și respectiv de 0,4 și 1,8 la valoarea NOAEL la câini masculi și femele. La câine, valoarea nivelului la care se observă cel mai mic efect (LOEL) (60 mg/kg și zi) este de 3,6 ori (masculi) și de 2,3 ori (femele). La șobolani, la doze de ≥ 100 mg/kg administrate la șobolani masculi (de 2,6 ori marja de expunere a ASC) a fost observată atrofia moderată a celulelor acinare pancreatice (considerată eveniment advers) și nu a fost observată la femele, la doze de până la 300 mg/kg și zi (de 21,3 ori marja de expunere a ASC). La femelele de șobolan la care s-a administrat o doză ≥ 100 mg/kg și zi (de 20,3 ori marja de expunere a ASC) s-a observat o ușoară scădere a osului trabecular și cortical. Toate constatările gastro-intestinale, limfoide și osoase au revenit la normal în urma unor perioade de recuperare de 6-13

săptămâni. Constatările pancreatice au revenit parțial la normal în timpul unor perioade de recuperare comparabile.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate juvenilă.

Carcinogenitate/genotoxicitate

Ibrutinib nu a avut efect carcinogen într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoarece transgenic (Tg.rasH2) la doze de până la 2000 mg/kg/zi administrate oral, cu o marjă de expunere de aproximativ 23 de ori (la masculi) până la 37 de ori (la femele) mai mare a ASC pentru ibrutinib la om, la o doză zilnică de 560 mg.

Ibrutinib nu a prezentat proprietăți genotoxice în cadrul testelor pe celule bacteriene, de mamifere sau la șoareci.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La femele gestante de șobolan, administrarea de ibrutinib la o doză de 80 mg/kg și zi a fost asociată cu o pierdere crescută post-implantare și creșterea malformațiilor viscerale (inimă și vasele mari) și variații scheletice, cu o marjă a expunerii de 14 ori față de ASC identificat la pacienții tratați cu o doză zilnică de 560 mg. La o doză de ≥ 40 mg/kg și zi, ibrutinib a fost asociat cu scăderea greutății fetale (raport al ASC $\geq 5,6$, comparativ cu doza zilnică de 560 mg la pacienți). Prin urmare, valoarea NOAEL fetală a fost de 10 mg/kg și zi (de aproximativ 1,3 ori valoarea ASC a ibrutinib la o doză de 560 mg pe zi) (vezi pct. 4.6).

La femele de iepuri gestante, administrarea de ibrutinib în doză de 15 mg/kg/zi sau mai mare a fost asociată cu malformații scheletice (sternebre fuzionate), iar administrarea de ibrutinib în doză de 45 mg/kg/zi a fost asociată cu creșterea pierderilor post-implantare. Ibrutinib a cauzat malformații la iepuri, în doză de 15 mg/kg/zi (aproximativ de 2,0 ori mai mare decât expunerea (ASC) la pacienții cu LCM cărora li se administrează zilnic ibrutinib 560 mg și de 2,8 ori mai mare decât expunerea la pacienții cu LLC sau MW care primesc doze zilnice de ibrutinib de 420 mg). Prin urmare, expunerea fetală la care nu se observă efect toxic (NOAEL) a fost obținută cu doza de 5 mg/kg/zi (aproximativ 0,7 ori ASC pentru ibrutinib la doza zilnică de 560 mg) (vezi pct 4.6).

Fertilitate

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a capacității de reproducere la șobolani masculi sau femele până la doza maximă testată, 100 mg/kg/zi (HED 16 mg/kg/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu (E487)

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Cerneală tipografică

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.

Fiecare cutie conține un flacon a câte 90 sau 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 octombrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 140 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat 140 mg conține lactoză monohidrat 28 mg.

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 280 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat 280 mg conține lactoză monohidrat 56 mg.

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 420 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat 420 mg conține lactoză monohidrat 84 mg.

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 560 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat 560 mg conține lactoză monohidrat 112 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde de culoare galben-verzui spre verde (9 mm), gravate cu „ibr” pe o parte și „140” pe cealaltă parte.

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate

Comprimate ovale de culoare violet (cu lungimea de 15 mm și lățimea de 7 mm), gravate cu „ibr” pe o parte și „280” pe cealaltă parte.

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate

Comprimate ovale de culoare galben-verzui spre verde (cu lungimea de 17,5 mm și lățimea de 7,4 mm), gravate cu „ibr” pe o parte și „420” pe cealaltă parte.

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

Comprimate ovale de culoare galben spre portocaliu (cu lungimea de 19 mm și lățimea de 8,1 mm), gravate cu „ibr” pe o parte și „560” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IMBRUVICA în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (IMBRUVICA + R-CHOP), alternând cu R-DHAP (sau R-DHAox) fără IMBRUVICA, urmat de IMBRUVICA în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior, care pot fi eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu LCM recidivant sau refractar.

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior (vezi pct. 5.1).

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie. IMBRUVICA în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

LCM

Tratamentul pacienților adulți cu LCM netratat anterior

Doza recomandată în tratamentul LCM netratat anterior este de 560 mg ibrutinib (patru capsule) o dată pe zi (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Schema de administrare a IMBRUVICA în LCM netratat anterior

Tratament	Număr ciclu	Tratament	IMBRUVICA
Partea I*	1, 3, 5	IMBRUVICA în asociere cu R-CHOP [§]	În zilele 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Fără IMBRUVICA
Partea a II-a [±]		IMBRUVICA	Zilnic, timp de 24 de luni

R-CHOP= rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon; R-DHAP= rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină

* 6 cicluri; fiecare ciclu cuprinde 21 de zile.

[§]Pentru informații privind dozele de medicament, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al fiecărui medicament.

[#]Interschimbabil cu R-DHAox (rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină)[§].

[±]Tratamentul trebuie început după revenirea la normal a valorilor hemoleucogramei efectuate din sânge periferic. Se poate asocia rituximab conform recomandărilor ghidurilor naționale de tratament.

Tratamentul pacienților adulți cu LCM recidivant sau refractar

Doza recomandată în tratamentul LCM tratat anterior este de 560 mg ibrutinib (patru capsule) o dată pe zi, în monoterapie. Tratamentul cu IMBRUVICA în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

LLC și MW

Doza recomandată în tratamentul LLC sau MW, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg o dată pe zi (pentru detalii despre schemele de asociere, vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu IMBRUVICA în monoterapie sau în asociere cu terapie anti-CD20 trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, IMBRUVICA trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de IMBRUVICA plus venetoclax. Pentru informații complete în ceea ce privește dozele de venetoclax, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al venetoclax.

În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapie anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de terapia anti-CD20 dacă administrarea are loc în aceeași zi.

Ajustarea dozei

Inhibitorii moderați și puternici ai CYP3A4 cresc expunerea la ibrutinib (vezi pct. 4.4 și 4.5).

În cazul utilizării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 280 mg o dată pe zi.

În cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 140 mg o dată pe zi sau tratamentul trebuie întrerupt timp de până la 7 zile.

Terapia cu IMBRUVICA trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de toxicități non-hematologice de grad ≥ 3 , în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu IMBRUVICA la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Prima*	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A patra	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA
Toxicități hematologice de grad 4			

† Clasificarea pe baza Criteriilor Terminologice Comune pentru Evenimentele Adverse ale Institutului Național de Cancer (CTCEA-INC) sau a criteriilor Grupului Internațional de lucru privind Leucemia Limfatică Cronică (IWLLC) pentru toxicitățile hematologice în LLC/SLL.

* La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficiență cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A treia	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Aritmii cardiace de grad 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic [†]	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic [†]
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de grad 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

[†] Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului

Omiterea dozei

În cazul în care se omite administrarea dozei de IMBRUVICA la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să administreze comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată au fost tratați în cadrul studiilor clinice cu IMBRUVICA. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei peste 30 ml/min). Trebuie asigurată hidratarea, iar valoarea creatininei serice trebuie monitorizată periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IMBRUVICA se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții la care se efectuează dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. Într-un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, datele au arătat o creștere a expunerii la ibrutinib (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), doza recomandată este de 280 mg zilnic. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza recomandată este de 140 mg zilnic. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate la terapia cu IMBRUVICA și trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei după caz. Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice cu IMBRUVICA.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani întrucât eficacitatea nu a fost stabilită. Datele existente la momentul actual pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

IMBRUVICA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. IMBRUVICA nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilia (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții tratați cu IMBRUVICA este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente hemoragice

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de evenimente de sângerare, însoțite sau nu de trombocitopenie. Acestea includ evenimente de sângerare minore, cum ar fi contuzii, epistaxis și peteșii; și evenimente de sângerare majore, unele letale, inclusiv sângerare gastro-intestinală, hemoragie intracraniană și hematurie.

Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu IMBRUVICA.

Utilizarea fie a agenților anticoagulanți, fie a medicamentelor care inhibă funcția trombocitară (agenți antitrombocitari) concomitent cu IMBRUVICA crește riscul de sângerare majoră. Un risc mai mare de sângerare majoră a fost observat la administrarea de medicamente anticoagulante comparativ cu agenții antitrombocitari. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile administrării concomitente a medicamentelor anticoagulante sau a tratamentului antitrombocitar cu IMBRUVICA. Se va monitoriza pentru semne și simptome de sângerare.

Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.

Tratamentul cu IMBRUVICA ar trebui întrerupt timp de minimum 3 până la 7 zile pre- și post-operator, în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul hemoragic.

Mecanismul evenimentelor asociate hemoragiei nu este pe deplin înțeles. Nu s-au realizat studii la pacienți cu diateză hemoragică congenitală.

Leucostază

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de leucostază. Numărul mare de limfocite circulante (> 400000/mcl) poate conferi un risc crescut. Se va avea în vedere suspendarea temporară a tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Se va administra tratament suportiv, inclusiv hidratare și/sau citoreducție, după caz.

Ruptură splenică

În urma întreruperii tratamentului cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de ruptură splenică. Statusul bolii și dimensiunile splinei trebuie monitorizate cu atenție (de exemplu, prin examinări clinice, ultrasunete) atunci când tratamentul cu IMBRUVICA este întrerupt sau oprit. Pacienții care prezintă durere în abdomenul superior stâng sau durere iradiată la nivelul umărului trebuie evaluați și trebuie luat în considerare un diagnostic de ruptură splenică.

Infecții

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost observate infecții (inclusiv sepsis, sepsis neutropenic, infecții bacteriene, virale sau fungice). Unele dintre aceste infecții au fost asociate cu spitalizare și deces. Majoritatea pacienților cu infecții letale prezentau și neutropenie. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor, precum și în caz de valori anormale ale funcției hepatice, și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz. La pacienții care prezintă un risc crescut de infecții oportuniste trebuie luată în considerare profilaxia în concordanță cu standardul de îngrijire.

Au fost raportate cazuri de infecții fungice invazive, inclusiv cazuri de aspergiloză, criptococoză și infecții cu *Pneumocystis jirovecii*, în urma utilizării ibrutinib. Cazurile raportate de infecții fungice invazive au fost asociate cu evoluție letală.

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv cazuri letale, în urma utilizării ibrutinib în contextul unei terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente. Medicii trebuie să aibă în vedere LMP ca parte a diagnosticului diferențial la pacienți cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou instalate sau agravate. Dacă se suspectează LMP trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

Evenimente hepatice

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au apărut cazuri de hepatotoxicitate, reactivare a hepatitei B și cazuri de hepatită E, care pot fi cronice. Insuficiența hepatică, inclusiv evenimente letale, a apărut la pacienții tratați cu IMBRUVICA. Funcția hepatică și statusul hepatitei virale trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru modificări ale parametrilor funcției hepatice în timpul tratamentului. Așa cum este indicat clinic, încărcătura virală și testele serologice pentru hepatita infecțioasă trebuie efectuate conform ghidurilor medicale locale. Pentru pacienții diagnosticați cu evenimente hepatice, se va lua în considerare consultarea unui specialist în boli hepatice.

Citopenii

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate citopenii de grad de 3 sau 4 (neutropenie, trombocitopenie și anemie) apărute în urma tratamentului. Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de BPI. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru simptome pulmonare sugestive de BPI. În prezența simptomelor, se va întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA și BPI se va trata corespunzător. Dacă simptomele persistă, se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu IMBRUVICA și se vor respecta ghidurile de modificare a dozei.

Aritmii cardiace și insuficiență cardiacă

Cazuri grave și letale de aritmii cardiace și insuficiență cardiacă au survenit în cazul unor pacienți tratați cu IMBRUVICA. Pacienții cu vârstă înaintată, cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 sau cu comorbidități cardiace ar putea avea un risc mai mare de evenimente adverse printre care evenimente adverse cardiace letale. Au fost raportate fibrilație atrială, flutter atrial, tahiaritmie ventriculară și insuficiență cardiacă, îndeosebi în cazul pacienților cu infecții acute sau care asociau factori de risc ce includeau hipertensiune arterială, diabet zaharat sau istoric anterior de aritmie cardiacă.

O evaluare clinică adecvată a istoricului de afecțiuni cardiace și a funcției cardiace trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați atent pe perioada tratamentului pentru semne de deteriorare a funcției cardiace, care trebuie gestionate din punct de

vedere clinic. Se va lua în considerare completarea investigațiilor (de exemplu, ECG, ecografie cardiacă), în funcție de recomandări, la pacienții la care există suspiciuni de afecțiuni cardiovasculare.

În cazul pacienților cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiace, evaluați cu atenție balanța riscuri/beneficii înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA; pot fi luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

La pacienții care dezvoltă semne și/sau simptome de tahiaritmie ventriculară, administrarea IMBRUVICA trebuie întreruptă temporar și trebuie efectuată o evaluare aprofundată a raportului beneficiu clinic/risc înainte de eventuala reinițiere a tratamentului.

La pacienții cu fibrilație anterioară preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă, trebuie luate în considerare opțiuni terapeutice alternative la tratamentul cu IMBRUVICA. La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu IMBRUVICA trebuie efectuată o evaluare completă a riscului de evenimente tromboembolice. La pacienții cu risc crescut și în cazul în care alternativele la tratamentul cu IMBRUVICA nu sunt adecvate, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semnele și simptomele unei insuficiențe cardiace în timpul tratamentului cu IMBRUVICA. În unele dintre aceste cazuri, insuficiența cardiacă a dispărut sau s-a îmbunătățit după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de IMBRUVICA.

Accidente vasculare cerebrale

Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale, de accidente vasculare ischemice tranzitorii și de accidente vasculare cerebrale ischemice, inclusiv cazuri cu evoluție letală, la pacienți tratați cu IMBRUVICA, cu sau fără fibrilație atrială și/sau hipertensiune arterială concomitentă. Printre cazurile cu latență raportate, de la inițierea tratamentului cu IMBRUVICA și până la debutul afecțiunilor vasculare ischemice ale sistemului nervos central au trecut, în cele mai multe cazuri, de câteva luni (mai mult de 1 lună în 78 % din cazuri și mai mult de 6 luni în 44 % din cazuri) evidențiind necesitatea monitorizării regulate a pacienților (vezi pct. 4.4 Aritmie cardiacă și Hipertensiune arterială și pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală

În urma terapiei cu IMBRUVICA a fost raportat sindromul de liză tumorală (SLT). Pacienții care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament prezintă riscul apariției sindromului de liză tumorală. Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și adoptarea măsurilor corespunzătoare.

Cancerul cutanat de tip non-melanom

În studiile agregate de fază 3, randomizate, comparative, cancerul cutanat de tip non-melanom au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu IMBRUVICA decât la pacienții tratați cu comparatori. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a apărut la pacienții tratați cu IMBRUVICA (vezi pct 4.8). La pacienții cărora li se administrează IMBRUVICA se monitorizează periodic valorile tensiunii arteriale și se inițiază sau se ajustează corespunzător medicația antihipertensivă pe toată durata tratamentului cu IMBRUVICA.

Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH Haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Au fost raportate cazuri de HLH (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu IMBRUVICA. HLH este un sindrom care pune în pericol viața, cu activare imună patologică, caracterizat prin semne și simptome clinice de inflamație sistemică extremă. HLH se caracterizează prin febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, valori crescute ale feritinei serice și citopenie. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele HLH. Pacienții care prezintă manifestări precoce ale activării imune patologice trebuie evaluați imediat și se va lua în considerare diagnosticul de HLH.

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 concomitent cu IMBRUVICA poate determina creșterea expunerii la ibrutinib și în consecință apariția unui risc crescut de toxicitate. Dimpotrivă, administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate determina scăderea expunerii la IMBRUVICA și în consecință apariția unui risc de lipsă a eficacității. Prin urmare, atunci când este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă a IMBRUVICA cu inhibitori puternici și inductori puternici sau moderați ai CYP3A4, iar administrarea concomitentă trebuie luată în considerare doar atunci când eventualele beneficii depășesc clar riscurile posibile. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de toxicitate în urma tratamentului cu IMBRUVICA, în cazul în care trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5). Dacă trebuie utilizat un inductor al CYP3A4, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de lipsă de eficacitate a tratamentului cu IMBRUVICA.

Femei aflate la vârsta fertilă

În timpul tratamentului cu IMBRUVICA, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficientă (vezi pct. 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză, nu ar trebui să utilizeze acest medicament.

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ibrutinib este metabolizat în principal de enzima 3A4 (CYP3A4) a citocromului P450.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale ibrutinib

Utilizarea IMBRUVICA concomitent cu medicamente care inhibă puternic sau moderat CYP3A4 poate crește expunerea la ibrutinib și trebuie evitați inhibitorii puternici ai CYP3A4.

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor foarte puternic al CYP3A4, la 18 subiecți sănătoși în repaus alimentar a crescut expunerea (C_{max} și ASC) la ibrutinib de 29 și respectiv 24 de ori. Simulările ce au utilizat condiții de repaus alimentar au sugerat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 precum claritromicina pot crește ASC a ibrutinib de 14 ori. La pacienții cu afecțiuni maligne ale limfocitelor B la care se administrează IMBRUVICA împreună cu alimente, administrarea concomitentă a voriconazol, inhibitor puternic al CYP3A4, a crescut C_{max} de 6,7 ori și ASC de 5,7 ori. Trebuie evitați inhibitorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicină, telitromicină, itraconazol, nefazadonă, cobicistat, voriconazol și posaconazol). Dacă beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat și un inhibitor puternic al CYP3A4, se va scădea doza de IMBRUVICA la 140 mg pe durata administrării inhibitorului sau tratamentul cu IMBRUVICA se va întrerupe temporar (timp de 7 zile sau mai puțin). Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori moderați ai CYP3A4

La pacienții cu afecțiuni maligne ale limfocitelor B la care se administrează IMBRUVICA împreună cu alimente, administrarea concomitentă a eritromicinei, inhibitor al CYP3A4, a crescut C_{max} de 3,4 ori și ASC de 3,0 ori. Dacă este indicat un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, fluconazol, eritromicină, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaronă și dronedaronă), a se reduce doza de IMBRUVICA la 280 mg pe durata administrării inhibitorului. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori slabi ai CYP3A4

Simulările ce au utilizat condiții de repaus alimentar au sugerat că inhibitorii slabi ai CYP3A4 precum azitromicina și fluvoxamina pot crește ASC a ibrutinib cu până la 2 ori. Nu este necesară ajustarea dozei în asociere cu inhibitori slabi. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz.

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut ce conține inhibitori ai CYP3A4 la opt subiecți sănătoși a crescut expunerea la ibrutinib (C_{max} și ASC) de aproximativ 4 și, respectiv 2 ori. Consumul de grepfrut și portocale de Sevilla trebuie evitat în timpul tratamentului cu IMBRUVICA, deoarece acestea conțin inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ibrutinib

Administrarea IMBRUVICA în asociere cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile plasmatice ale ibrutinib.

Administrarea concomitentă cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, la 18 subiecți sănătoși în repaus alimentar a scăzut expunerea (C_{max} și ASC) la ibrutinib cu 92% și, respectiv 90%. Evitați utilizarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Preparatele pe bază de plante ce conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu IMBRUVICA deoarece pot scădea eficacitatea. Trebuie luată în considerare utilizarea unor substanțe terapeutice alternative, cu o capacitate inferioară de inducere a izoenzimei CYP3A4. În cazul în care beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat un inductor puternic sau moderat al CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru lipsa eficacității (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu IMBRUVICA, cu toate acestea pacienții trebuie monitorizați pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Ibrutinib prezintă o solubilitate dependentă de pH, solubilitatea fiind mai redusă la un pH mai mare. Un C_{max} mai redus al ibrutinib s-a observat la pacienții sănătoși în condiții de repaus alimentar cărora li s-a administrat o doză unică de 560 mg ibrutinib după administrarea de omeprazol în doză de 40 mg o dată pe zi timp de 5 zile (vezi pct. 5.2). Nu există dovezi că C_{max} mai redus ar avea semnificație clinică, iar medicamentele care cresc pH-ul gastric (de exemplu inhibitori ai pompei de protoni) au fost utilizați fără restricții în studiile clinice pivot.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de ibrutinib

Studiile *in vitro* au indicat că ibrutinib este un inhibitor al gp-P și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP). Deoarece nu sunt disponibile date clinice privind această interacțiune, nu se poate exclude posibilitatea inhibării de către ibrutinib a gp-P și a BCRP la nivel intestinal în urma unei doze terapeutice. Pentru a reduce la minimum potențialul de interacțiuni la nivelul tractului gastro-intestinal, substraturile gp-P sau BCRP cu un indice terapeutic oral îngust, cum sunt digoxina sau metotrexat, trebuie administrate la un interval de cel puțin 6 ore înainte sau după IMBRUVICA. De asemenea, ibrutinib poate inhiba BCRP la nivel hepatic și poate crește expunerea la medicamente supuse efluxului hepatic mediat de BCRP, cum este rosuvastatina.

În studii cu ibrutinib (420 mg) în asociere cu venetoclax (400 mg) administrate pacienților cu LLC, s-a observat o creștere a expunerii la venetoclax (de aproximativ 1,8 ori conform ASC) în comparație cu datele obținute în urma administrării venetoclax în monoterapie.

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă la pacienții cu celule maligne de tip B, o singură doză de ibrutinib de 560 mg nu a avut un efect clinic semnificativ asupra expunerii midazolamului substratului CYP3A4. În același studiu, 2 săptămâni de tratament cu o doză zilnică de 560 mg ibrutinib nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), substratului CYP3A4 midazolam și nici asupra substratului CYP2B6 bupropion.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Pe baza rezultatelor obținute la animale, IMBRUVICA poate dăuna fătului dacă este administrat femeilor gravide. Femeile trebuie să evite sarcina pe perioada tratamentului cu IMBRUVICA și timp de până la 3 luni după încheierea tratamentului. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu IMBRUVICA și încă trei luni după încheierea tratamentului.

Sarcina

IMBRUVICA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există date privind utilizarea IMBRUVICA la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ibrutinib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru copiii alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu IMBRUVICA.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a capacității de reproducere la șobolani masculi sau femele până la doza maximă testată, 100 mg/kg/zi (doza echivalentă la om [HED] 16 mg/kg/zi) (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind efectul ibrutinib asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IMBRUVICA are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

La unii pacienți tratați cu IMBRUVICA au fost raportate fatigabilitate, amețeli și astenie și acestea trebuie avute în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost diaree, neutropenie, dureri musculo-scheletice, hemoragie (de exemplu, echimoze), erupții cutanate tranzitorii, greață, trombocitopenie, artralgie și infecții ale tractului respirator superior. Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ($\geq 5\%$) au fost neutropenia, limfocitoza, trombocitopenia, hipertensiunea arterială și pneumonia.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu ibrutinib pentru afecțiuni maligne cu celule B și după punerea pe piață sunt enumerate mai jos fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și sunt grupate în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Rezumatul pentru afecțiuni maligne ale limfocitelor B

Profilul de siguranță are la bază date agregate de la un număr de 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA în cadrul a patru studii clinice de fază 2 și a opt studii randomizate de fază 3 și din experiența după punerea pe piață. Datele din studiul clinic TRIANGLE nu sunt incluse în datele cumulate și sunt prezentate separat, în Tabelul 3. Pacienților tratați în studiile clinice pentru LCM li s-a administrat IMBRUVICA în doză de 560 mg o dată pe zi, iar pacienților tratați în studiile clinice pentru LLC și MW li s-a administrat IMBRUVICA în doză de 420 mg o dată pe zi. Tuturor pacienților din studiile clinice li s-a administrat IMBRUVICA până la progresia bolii sau instalarea intoleranței cu excepția studiilor în cadrul cărora s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax în care

pacienții au primit tratament cu durată fixă (studiile CLL3011 și PCYC-1141-CA). Durata mediană a tratamentului cu IMBRUVICA în setul de date colectat a fost de 14,7 luni. Durata mediană a tratamentului pentru LLC/LLCM a fost de 14,7 luni (până la 52 de luni); LCM a fost de 11,7 luni (până la 28 de luni); MW a fost de 21,6 luni (până la 37 de luni).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în studiile clinice sau în perioada de urmărire de după punerea pe piață la pacienții cu diferite afecțiuni maligne cu celule B[†]

Aparate, sisteme, organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Grad ≥3 (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie* [#]	12	7
		Infecții ale căilor respiratorii superioare	21	1
		Infecții cutanate*	15	2
	Frecvente	Sepsis* [#]	43	3
		Infecții ale tractului urinar	9	1
		Sinuzită*	9	1
	Mai puțin frecvente	Infecții cu Cryptococcus*	<1	0
		Infecții cu Pneumocystis* [#]	<1	<1
		Infecții cu Aspergillus*	<1	<1
		Reactivare a hepatitei B [@]	<1	<1
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Cancer cutanat de tip non-melanom*	5	1
		Carcinom cu celule bazale	43	<1
		Carcinom cu celule scuamoase	1	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie*	39	31
		Trombocitopenie*	29	8
		Limfocitoză*	15	11
	Frecvente	Neutropenie febrilă	4	4
		Leucocitoză	4	4
	Rare	Sindrom de leucostază	<1	<1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Boală pulmonară interstițială* ^{#,}	2	<1
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie	9	1
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală	1	1
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli	12	<1
		Cefalee	19	1
	Frecvente	Neuropatie periferică*	7	<1
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral [#]	<1	<1
		Accident vascular ischemic tranzitoriu	<1	<1
		Accident vascular ischemic [#]	<1	<1
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încetșată	6	0
	Mai puțin frecvente	Hemoragie oculară [‡]	<1	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență cardiacă* ^{#,}	2	1
		Fibrilație atrială	8	4
	Mai puțin frecvente	Tahiaritmie ventriculară* ^{#,}	1	<1
		Stop cardiac [#]	<1	<1
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hemoragie* [#]	35	1
		Echimoze*	27	<1
		Hipertensiune arterială*	18	8
	Frecvente	Epistaxis	9	<1
		Peteșii	7	0
	Mai puțin frecvente	Hematom subdural [#]	1	<1

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	47	4
		Vărsături	15	1
		Stomatită*	17	1
		Greață	31	1
		Constipație	16	<1
		Dispepsie	11	<1
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică* [#]	<1	<1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*	34	3
	Frecvente	Urticarie	1	<1
		Eritem	3	<1
		Onicoclație	4	0
	Mai puțin frecvente	Angioedem	<1	<1
		Paniculită*	<1	<1
		Dermatoză neutrofilică *	<1	<1
		Granulom piogenic	<1	0
		Vasculită cutanată	<1	0
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson	<1	<1
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie	24	2
		Spasme musculare	15	<1
		Durere musculoscheletică*	36	3
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afecțiune renală acută [#]	<2	<1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie	19	1
		Edeme periferice	16	1
Investigații	Foarte frecvente	Valori ridicate ale creatininei serice	10	<1

† Frecvențele sunt rotunjite la cel mai apropiat număr întreg.

* Include termeni multipli privind reacțiile adverse.

‡ În unele cazuri asociate cu pierderea vederii.

Include evenimentele cu evoluție letală.

@ Pentru selecție a fost utilizat termenul de nivel inferior (LLT).

Rezumat pentru pacienții cu LCM netratat anterior, care erau eligibili pentru TACS

Profilul de siguranță are la bază datele obținute de la 265 de pacienți (din brațul cu IMBRUVICA) tratați cu IMBRUVICA în studiul clinic de fază III TRIANGLE. Pacienții au fost tratați cu IMBRUVICA, la doză de 560 mg, o dată pe zi, conform schemei de tratament din studiul clinic TRIANGLE (vezi pct. 5.1). Durata mediană a tratamentului a fost de 28,5 luni în brațul cu IMBRUVICA.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în brațul cu IMBRUVICA din studiul clinic TRIANGLE†

		N=265		
Aparate, sisteme, organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă	Toate gradele (%)	Grad ≥3 (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie* [#]	16	9
		Infecții cutanate*	12	3
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare	6	<1
		Sepsis*	2	2
		Infecții ale tractului urinar	6	<1
		Sinuzită*	6	1

	Mai puțin frecvente	Infecții cu Aspergillus*	1	<1
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Cancer cutanat de tip non-melanom*	1	<1
		Carcinom cu celule bazale	1	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*	69	61
		Neutropenie*	63	60
		Neutropenie febrilă	14	14
	Frecvente	Leucocitoză	3	1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Boală pulmonară interstițială*	5	1
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperuricemie	8	3
		Sindrom de liză tumorală*	3	3
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie periferică*	35	3
		Cefalee	11	1
	Frecvente	Amețeli	6	<1
	Mai puțin frecvente	Accident vascular ischemic tranzitoriu	1	0
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată	1	0
		Hemoragie oculară	<1	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilație atrială	10	4
		Insuficiență cardiacă*	2	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hemoragie*	14	2
		Hipertensiune arterială*	14	5
	Frecvente	Echimoze*	8	1
		Epistaxis	6	1
		Peteșii	3	0
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață	32	4
		Diaree	28	5
		Vărsături	18	4
		Stomatită*	11	2
		Constipație	17	<1
	Frecvente	Dispepsie	8	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*	23	2
	Frecvente	Eritem	5	0
		Onicoclazie	2	0
	Mai puțin frecvente	Urticarie	<1	0
		Angioedem	1	0
		Vasculită cutanată	<1	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Paniculită*	1	0
		Durere musculo-scheletică*	19	2
	Frecvente	Spasme musculare	9	1
		Artralgie	8	1
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Afecțiune renală acută	11	5
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie	22	2
	Frecvente	Edeme periferice	5	0
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori ridicate ale creatininei serice	16	1

† Frecvențele sunt rotunjite la cel mai apropiat număr întreg.

* Termeni care trebuie grupați.

Include evenimentele cu evoluție letală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea tratamentului și scăderea dozei din cauza reacțiilor adverse

Dintre cei 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru afecțiuni maligne cu celule B, 6% au întrerupt tratamentul în principal datorită reacțiilor adverse. Acestea au inclus pneumonie, fibrilație atrială, neutropenie, erupție cutanată tranzitorie, trombocitopenie și hemoragii. La aproximativ 8%

dintre pacienți au apărut reacții adverse care au condus la scăderea dozei. În studiul de fază III TRIANGLE, care a inclus 265 de pacienți cu LCM netratat anterior, eligibili pentru TACS, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost observată la 13% dintre pacienții din brațul cu IMBRUVICA. Acestea au inclus neutropenie, pneumonie, fibrilație atrială, afecțiune renală acută, diaree, erupție cutanată tranzitorie și boală pulmonară interstițială. La aproximativ 12% dintre pacienții din brațul cu IMBRUVICA au apărut reacții adverse care au condus la scăderea dozei.

Vârstnici

Dintre cei 1981 de pacienți tratați cu IMBRUVICA, 50% aveau vârsta de 65 de ani sau peste. Cazurile de pneumonie de grad 3 sau peste (11% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 *versus* 4% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani) și trombocitopenie (11% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 *versus* 5% dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani) au apărut mai frecvent la pacienții vârstnici tratați cu IMBRUVICA.

Siguranța pe termen lung

Au fost analizate datele privind siguranța pe termen lung pe o perioadă de 5 ani colectate de la 1284 de pacienți tratați cu IMBRUVICA (netratați anterior LLC/LLCM n = 162, LLC/LLCM recidivant/refractor n = 646, LCM recidivant/refractor n = 370 și MW n = 106). Durata mediană a tratamentului pentru LLC/LLCM a fost de 51 de luni (interval 0,2 până la 98 de luni), 70% și 52% dintre pacienți fiind tratați timp de peste 2 ani, respectiv 4 ani. Durata mediană a tratamentului pentru LCM a fost de 11 luni (interval, 0 până la 87 de luni), 31% și 17% dintre pacienți fiind tratați timp de peste 2 ani, respectiv 4 ani. Durata mediană a tratamentului pentru MW a fost de 47 de luni (interval, 0,3 până la 61 de luni), cu 78% și 46% dintre pacienți tratați mai mult de 2 ani și respectiv 4 ani. Profilul global cunoscut de siguranță al pacienților expuși la IMBRUVICA a rămas constant, exceptând o prevalență în creștere a hipertensiunii, nefiind identificate probleme noi de siguranță. Prevalența cazurilor de hipertensiune arterială de grad 3 sau mai mare a fost de 4% (anul 0-1), 7% (anul 1-2), 9% (anul 2-3), 9% (anul 3-4) și 9% (anul 4-5); incidența globală pentru perioada de 5 ani a fost de 11%.

Copii și adolescenți

Evaluarea privind siguranța se bazează pe datele dintr-un studiu de fază III cu IMBRUVICA în asociere fie cu o schemă de administrare cu rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etoposidă și dexametazonă (RICE), fie cu o schemă de administrare cu rituximab, vincristină, ifosfamidă, carboplatină, idarubicină și dexametazonă (RVIC), ca tratament de fond sau monoterapie de fond la pacienții copii și adulți tineri (cu vârsta între 3 și 19 ani), cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractor (vezi pct. 5.1). Nu au fost observate reacții adverse noi în cadrul acestui studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniști din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Există date limitate cu privire la efectele supradozajului cu IMBRUVICA. În studiul de fază I în care pacienților li s-au administrat doze de până la 12,5 mg/kg/zi (1400 mg/zi) nu s-a atins doza maximă tolerată. Într-un studiu separat, un subiect sănătos care a primit o doză de 1680 mg a prezentat creșteri reversibile de grad 4 ale enzimelor hepatice [aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT)]. Nu există un antidot specific pentru IMBRUVICA. Pacienții care au ingerat mai mult decât doza recomandată trebuie monitorizați îndeaproape și li se va administra tratamentul de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EL01.

Mecanism de acțiune

Ibrutinib este un inhibitor potent cu moleculă mică, al tirozin kinazei Bruton (BTK). Ibrutinib formează o legătură covalentă cu un reziduu de cisteină (Cys- 481) în situsul activ al BTK, ceea ce conduce la inhibarea susținută a activității enzimatice a BTK. BTK, un membru al familiei Tec kinazelor, este o importantă moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (BCR) și ale receptorilor citokinici. Calea BCR este implicată în patogenia mai multor afecțiuni maligne ale celulelor B, inclusiv în LCM, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL), limfomul folicular, și LLC. BTK are un rol esențial în semnalizarea prin intermediul receptorilor de suprafață ai celulelor B având ca rezultat activarea căilor necesare pentru traficul celulelor B, chemotaxie și adeziune. Studiile preclinice au demonstrat că ibrutinib inhibă eficient proliferarea celulelor B maligne și supraviețuirea *in vivo*, precum și migrarea celulelor și adeziunea substratului *in vitro*.

În cadrul modelelor tumorale preclinice, asocierea de ibrutinib și venetoclax a avut ca rezultat intensificarea procesului de apoptoză celulară și a activității anti-tumorale în comparație cu oricare dintre aceste medicamente administrate în monoterapie. Inhibarea activității enzimatice a BTK de către ibrutinib are ca efect dependența celulelor din LLC de BCL-2, o cale de supraviețuire celulară, în timp ce venetoclax inhibă calea BCL-2, declanșând astfel procesul de apoptoză.

Limfocitoză

După inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IMBRUVICA, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mcl}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei. Acest efect a fost de asemenea observat la aproximativ o treime dintre pacienții cu LCM recidivant sau refractar care au fost tratați cu IMBRUVICA. Această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și nu trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice. În ambele tipuri de boală, limfocitoza apare de obicei în primele luni de tratament cu IMBRUVICA și de obicei dispare într-un interval median de timp de 8,0 săptămâni la pacienții cu LCM și de 14 săptămâni la pacienții cu LLC. La unii pacienți a fost observată o creștere foarte mare a numărului de limfocite circulante (de exemplu, $> 400000/\text{mcl}$).

Limfocitoza nu a fost observată la pacienții cu MW tratați cu IMBRUVICA.

Agregarea plachetară *in vitro*

În cadrul unui studiu *in vitro*, ibrutinib a demonstrat inhibiția agregării plachetare indusă de collagen. Ibrutinib nu a prezentat o inhibiție semnificativă a agregării plachetare în condițiile utilizării altor agoniști ai agregării plachetare.

Efectul asupra intervalului QT/QTc și electrofiziologiei cardiace

Efectul administrării ibrutinib asupra intervalului QTc a fost evaluat la 20 de subiecți sănătoși, de sex masculin și feminin, în cadrul unui studiu aprofundat privind intervalul QT, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo și cu tratamente testate anterior. La utilizarea unei doze supratherapeutice de 1.680 mg, ibrutinib nu a prelungit intervalul QTc într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic. Limita superioară maximă a intervalului de încredere 90% bidirecțional, pentru diferențele medii ajustate la momentul inițial dintre ibrutinib și placebo, s-a situat sub valoarea de 10 ms. În cadrul aceluiași studiu, s-a observat o scurtare a duratei intervalului QTc dependentă de concentrație ($-5,3$ ms [I_{II} 90%: $-9,4, -1,1$] la o C_{max} de 719 ng/ml, după administrarea dozei supra-terapeutice de 1.680 mg).

Eficacitate și siguranță clinică

LCM

Asociere terapeutică la pacienți cu LCM netratat anterior, care erau eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienți cu LCM netratat anterior și care erau eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, în regim deschis, cu trei brațe (TRIANGLE). În studiul clinic TRIANGLE au fost randomizați 870 de pacienți într-un raport de 1:1:1 pentru a li se administra una din următoarele variante:

- Brațul cu IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi (zilele 1-19) în asociere cu R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5), alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi, timp de 2 ani;
- Brațul cu IMBRUVICA + TACS: IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi (zilele 1-19) în asociere cu R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5) alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de chimioterapie în doze mari și TACS, urmat de tratament cu IMBRUVICA 560 mg o dată pe zi, timp de 2 ani;
- Grupul cu TACS: R-CHOP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 1, 3, 5) alternând cu R-DHAP pe parcursul a trei cicluri cu durată de 21 de zile fiecare (ciclurile 2, 4, 6), ca tratament de inducție, urmat de chimioterapie în doze mari și TACS (brațul de control).

Analizele de eficacitate au fost efectuate pe baza a 809 pacienți din populația cu set complet de analiză (FAS), utilizând 3 perechi de comparație din cele 3 brațe de tratament: IMBRUVICA + TACS în comparație cu TACS; IMBRUVICA în comparație cu TACS; și IMBRUVICA + TACS în comparație cu IMBRUVICA. Populația FAS a inclus pacienți care fie și-au exprimat acordul explicit pentru includerea datelor lor în conformitate cu Regulamentul general al UE privind protecția datelor, fie erau decedați. Rezultatele prezentate sunt doar din brațul cu IMBRUVICA (N = 265) și din brațul cu TACS (N = 268).

Terapia de inducție cu R-CHOP (rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, ciclofosamidă în doză de 750 mg/m² în ziua 1, doxorubicină în doză de 50 mg/m² în ziua 1, vincristină în doză de 1,4 mg/m² până la o doză maximă de 2 mg în ziua 1 și prednison în doză de 100 mg în zilele 1-5) alternând cu R-DHAP (rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, dexametazonă în doză de 40 mg în zilele 1-4, Ara-C în doză de 2 g/m² de două ori pe zi, la 12 ore, în ziua 2, cisplatină în doză de 100 mg/m² (alternativ, oxaliplatină în doză de 130 mg/m²) în ziua 1 și G-CSF 5 μg/kg în ziua 6) a fost aceeași în toate cele 3 brațe de tratament. Terapia de întreținere cu rituximab a fost permisă în toate grupurile de tratament (59,7% în brațul cu IMBRUVICA; 62,5% în brațul cu TACS), în conformitate cu recomandările din ghidurile naționale de tratament.

Vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval: 27 până la 65 ani), 78% dintre pacienți aparțineau sexului masculin și 99% aparțineau rasei albe. Nouăzeci și opt la sută dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. La momentul inițial, 86% aveau boala în stadiul IV Ann Arbor, iar 57%, 28% și 15% dintre pacienți aveau un scor de risc scăzut, intermediar și, respectiv, ridicat, conform Indicelui de Prognostic Internațional pentru LCM (MIPI). Dintre pacienți, 11,6% prezentau la examenul histologic aspect blastic sau pleomorf. Expresia P53 a fost evaluată la 64,6% dintre pacienți; o expresie >50% a fost prezentă la 14,1% dintre acești pacienți. Indicele de proliferare Ki-67 a fost evaluat la 88,3% dintre pacienți, iar 32,9% dintre acești pacienți prezentau un indice de proliferare >30%.

Răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH) (2007). Criteriul final de evaluare primar a fost supraviețuirea fără eșec (SFE), definită ca intervalul de timp de la randomizare până la boală stabilă la sfârșitul chimio-imunoterapiei de inducție, progresia bolii sau deces de orice cauză, oricare dintre acestea survine primul.

Cu o perioadă mediană de urmărire în cadrul studiului de 54,9 luni, rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic TRIANGLE sunt prezentate în Tabelul 4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFE și SG sunt prezentate în Figurile 1 și, respectiv, 2.

Tabelul 4: Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu LCM netratat anterior (TRIANGLE) (populația FAS)

Criteriu final de evaluare	Braț cu IMBRUVICA N=268	Braț cu TACS N=269
<i>Supraviețuire fără eșec[±]</i>		
Număr de evenimente (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Boală stabilă la sfârșitul perioadei de inducție	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Progresia bolii	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Deces	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Mediană (Î 95%), luni	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Brațul cu IMBRUVICA în comparație cu brațul cu TACS HR (Î 98,33%) (valoarea p)*	0,639 (0,428, 0,953) (0,0068)	
<i>Supraviețuirea globală[§]</i>		
Număr de decese (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
Brațul cu IMBRUVICA în comparație cu brațul cu TACS HR (Î 95%) (valoarea p)*	0,522 (0,341, 0,799) (0,0023)	
<i>Rata răspunsului global (%)[§]</i> (Î 95%)	258 (96,3%) (93,3%, 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%, 95,1%)
<i>Rata RC (%)[§]</i> (Î 95%)	180 (67,2%) (61,2%, 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%, 70,4%)

SFE = supraviețuire fără eșec; NE = nu poate fi estimat; HR = raport de risc (bazat pe modelul de regresie Cox nestratificat); RR = risc relativ; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; FAS = set final de analiză

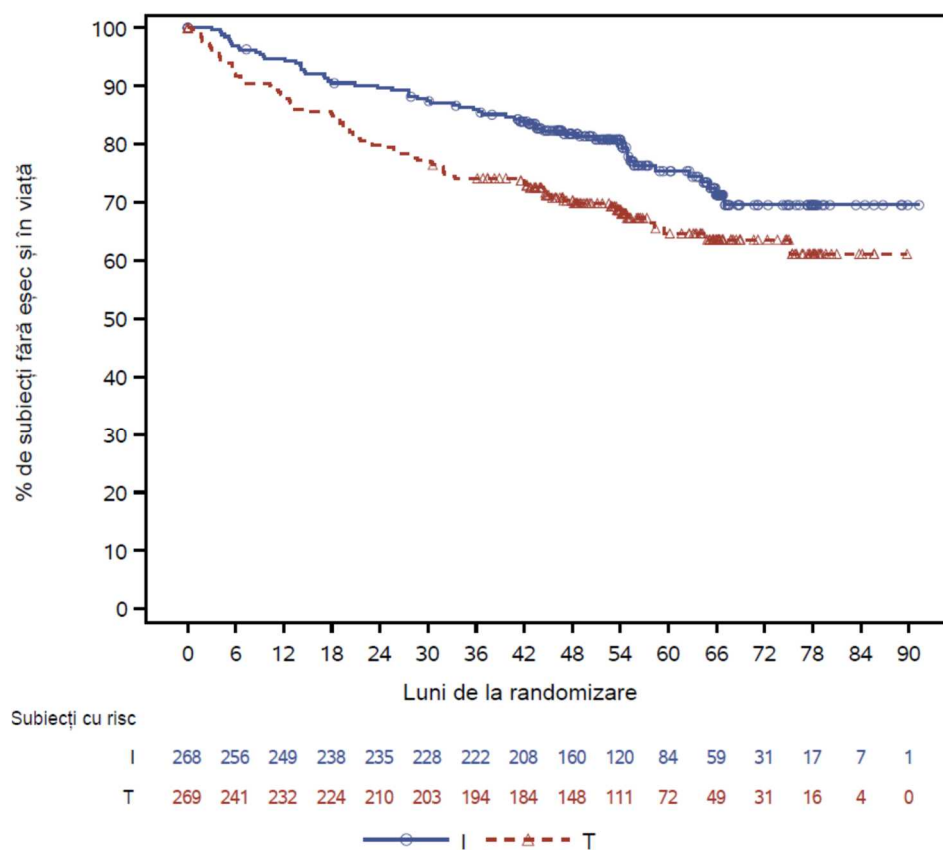
[±]Rezultatele privind SFE nu sunt controlate pentru eroarea de tip 1, deoarece aceste analize sunt derivate din analize suplimentare efectuate în scopul înregistrării.

*Valorile p bilaterale se obțin din testul log-rank nestratificat; valorile p au fost testate pe baza valorii p<0,0167

[§]Rezultatele prezentate sunt obținute în urma unei analize descriptive

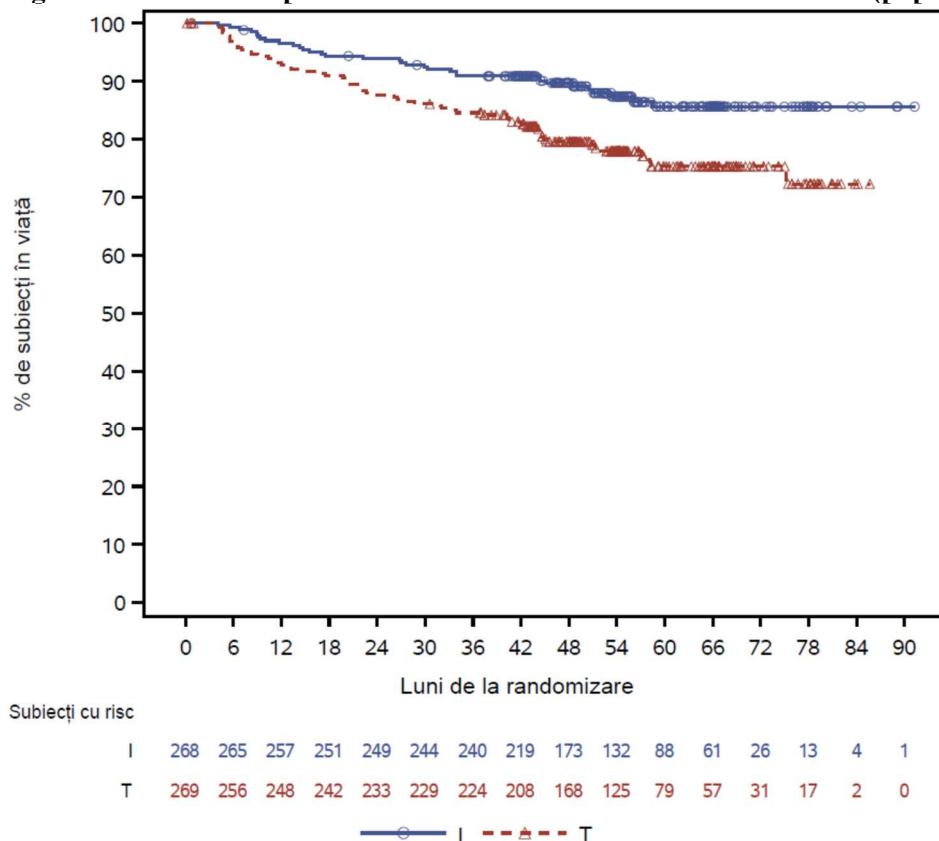
Rezultatele cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii (SPF) au indicat o reducere cu 37% a riscului de deces sau progresie a bolii în brațul IMBRUVICA comparativ cu brațul TACS.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a Supraviețuirii fără eșec evaluată conform Rețelei Europene de LCM (European MCL Network) în cadrul studiului clinic TRIANGLE (populație FAS)*



* I = IMBRUVICA; T = TACS

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a SG[§] în studiul clinic TRIANGLE (populație FAS)*



*I=IMBRUVICA; T=TACS

§Rezultatele prezentate sunt obținute în cadrul unei analize descriptive

Pacienți cu LCM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară Monoterapie

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu LCM recidivant sau refractar au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază II, deschis, multicentric (PCYC-1104-CA) desfășurat la 111 pacienți. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 40-84 ani), 77% pacienți aparțineau sexului masculin, iar 92% aparțineau rasei albe. Pacienții cu status de performanță ECOG 3 sau peste au fost excluși din studiu. Mediana intervalului de timp de la diagnostic a fost de 42 luni, iar numărul mediu de tratamente anterioare a fost de 3 (interval: 1-5 tratamente), inclusiv 35% cu chimioterapie anterioară cu doze mari, 43% cu terapie anterioară cu bortezomib, 24% cu lenalidomidă, iar 11% cu transplant anterior de celule stem autolog sau alogen. La momentul inițial, 39% dintre pacienți prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 49% aveau un scor de risc ridicat calculat prin Indicele de Prognostic Internațional simplificat pentru LCM (MIPI), iar 72% aveau boală avansată (implicare extraganglionară și/sau afectare a măduvei osoase) la selecție.

IMBRUVICA a fost administrat pe cale orală, la doza de 560 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH). Obiectivul primar în acest studiu a fost rata răspunsului global (RRG) evaluată de investigator. Răspunsurile la IMBRUVICA sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: RRG și DR la pacienții cu LCM recidivant sau refractar (studiul PCYC-1104-CA)

	Total N=111
RRG (%)	67,6
Î 95% (%)	(58,0, 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Valoarea mediană a DR (RC+RP) (luni)	17,5 (15,8, NR)
Valoarea mediană de timp până la răspunsul inițial, luni (interval)	1,9 (1,4-13,7)
Valoarea mediană de timp până la RC, luni (interval)	5,5 (1,7- 11,5)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; RRG = rata răspunsului global;

RP = răspuns parțial; NR = răspunsul nu a fost atins

Datele privind eficacitatea au fost evaluate suplimentar de către o Comisie Independentă de Evaluare (IRC) demonstrând o RRG de 69%, cu o rată de 21% a RC și o rată de 48% a RP. Comisia a estimat mediana DR la 19,6 luni.

Răspunsul global la tratamentul cu IMBRUVICA a fost independent de tratamentul anterior inclusiv bortezomib și lenalidomidă sau de factorii subiacenți de risc /prognostic, încărcătură tumorală ridicată, sex sau vârstă.

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu IMBRUVICA au fost demonstrate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, ce a înrolat 280 pacienți cu LCM care au primit cel puțin un tratament anterior (Studiul MCL3001). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament fie cu IMBRUVICA pe cale orală la doza de 560 mg o dată pe zi timp de 21 zile, fie cu temsirolimus intravenos la doza de 175 mg în zilele 1, 8, 15 din primul ciclu, urmat de 75 mg în zilele 1, 8, 15 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 zile. Tratamentul în ambele brațe a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval, 34; 88 ani), 74% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 87% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Timpul median de la diagnosticare a fost de 43 de luni, iar mediana numărului de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 până la 9 tratamente), inclusiv 51% cu chimioterapie anterioară în doze mari, 18% cu tratament anterior cu bortezomib, 5% cu tratament anterior cu lenalidomidă și 24% cu transplant anterior de celule stem. La momentul inițial, 53% dintre pacienți prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 21% aveau scor de risc ridicat calculat prin MIPI simplificat, 60% aveau afecțiune extraganglionară și 54% prezentau afectarea măduvei osoase la selecție.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH). Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul MCL3001 sunt prezentate în Tabelul 6 și curba Kaplan Meier pentru SFP în Figura 3.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu LCM recidivant sau refractar (Studiul MCL3001)

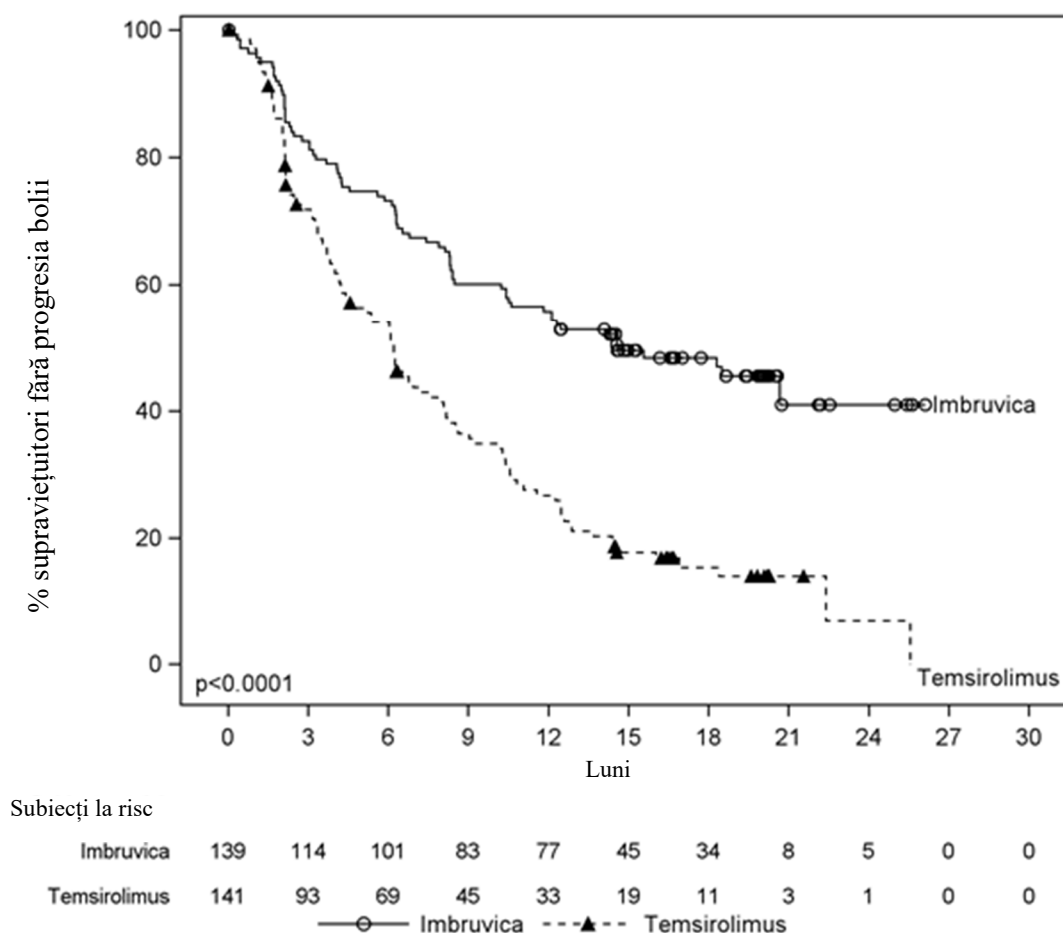
Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
SFP^a		
Valoarea mediană a SFP (Î 95), (luni)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [Î 95%: 0,32, 0,58]	
RRG (%)	71,9	40,4
Valoarea p	p < 0,0001	

NE = nu poate fi estimată; HR = raport de risc; Î = interval de încredere; RRG = rata răspunsului global; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Evaluată de IRC.

O proporție mai mică dintre pacienții tratați cu ibrutinib au prezentat o agravare clinic semnificativă a simptomelor de limfom comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (27% comparativ cu 52%) și agravarea simptomelor a intervenit mai lent la pacienții tratați cu ibrutinib comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul MCL3001



LLC

Pacienți netratați anterior pentru LLC

Monoterapie

Un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis (PCYC-1115-CA) pentru evaluarea tratamentului cu IMBRUVICA comparativ cu clorambucil a fost efectuat la pacienți cu LLC netratați anterior, cu vârsta de 65 de ani sau peste. La pacienții cu vârsta între 65 și 70 de ani trebuia să fie prezentă cel puțin o comorbiditate care să excludă utilizarea chimio-imunoterapiei de primă linie cu fludarabină, ciclofosamidă și rituximab. Pacienții ($n = 269$) au fost randomizați în raport de 1: 1 pentru a primi fie IMBRUVICA 420 mg pe zi, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, fie clorambucil la o doză inițială de 0,5 mg/kg în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile timp de maxim 12 cicluri, fiind permise creșteri individuale ale dozei până la 0,8 mg/kg, în funcție de tolerabilitatea fiecărui pacient. După confirmarea progresiei bolii, pacienții tratați cu clorambucil puteau să treacă la tratamentul cu ibrutinib.

Vârsta mediană a fost de 73 de ani (interval, 65 până la 90 de ani), 63% au fost pacienți de sex masculin, iar 91% erau caucazieni. Nouăzeci și unu la sută dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1 la momentul inițial, iar 9% au avut un status de performanță ECOG de 2. Studiul a inclus 269 pacienți cu LLC. La momentul inițial, 45% aveau un stadiu clinic avansat (Stadiul Rai III sau IV), 35% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră ≥ 5 cm, 39% prezentau anemie la momentul inițial, 23% prezentau trombocitopenie la momentul inițial, 65% aveau valori crescute ale $\beta 2$ microglobulinei > 3500 mcg/l, 47% aveau un ClCr < 60 ml/min, 20% dintre pacienți prezentau

del11q, 6% dintre pacienți prezentau deleția 17p/mutația proteinei tumorale 53 (TP53), iar 44% dintre pacienți aveau regiunea variabilă a lanțului greu de imunoglobulină (IGHV) fără mutații.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic semnificativă cu 84% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Analiza supraviețuirii globale (SG) a demonstrat, de asemenea, o reducere statistic semnificativă cu 84% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1115-CA sunt prezentate în Tabelul 7, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în Figurile 4 și, respectiv 5.

La populația ITT s-a observat o îmbunătățire constantă, statistic semnificativă a valorii trombocitelor sau hemoglobinei în favoarea ibrutinib comparativ cu clorambucil. La pacienții cu citopenii inițiale, îmbunătățirea hematologică de durată a fost astfel: trombocite 77,1% comparativ cu 42,9%; hemoglobină 84,3% comparativ cu 45,5% pentru ibrutinib și, respectiv, clorambucil.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC-1115-CA

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=136	Clorambucil N=133
SFP ^a		
Număr de evenimente (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,9 (14,1, 22,0)
HR (Î 95%)	0,161 (0,091, 0,283)	
RRG ^a (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valoarea p	< 0,0001	
SG ^b		
Număr de decese (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (Î 95%)	0,163 (0,048, 0,558)	

Î = interval de încredere; HR = raport de risc; RC = răspuns complet; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial

^a Evaluată de IRC, mediana perioadei de urmărire 18,4 luni;

^b Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațele de tratament. $p < 0,005$ pentru SG.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în studiul PCYC-1115-CA

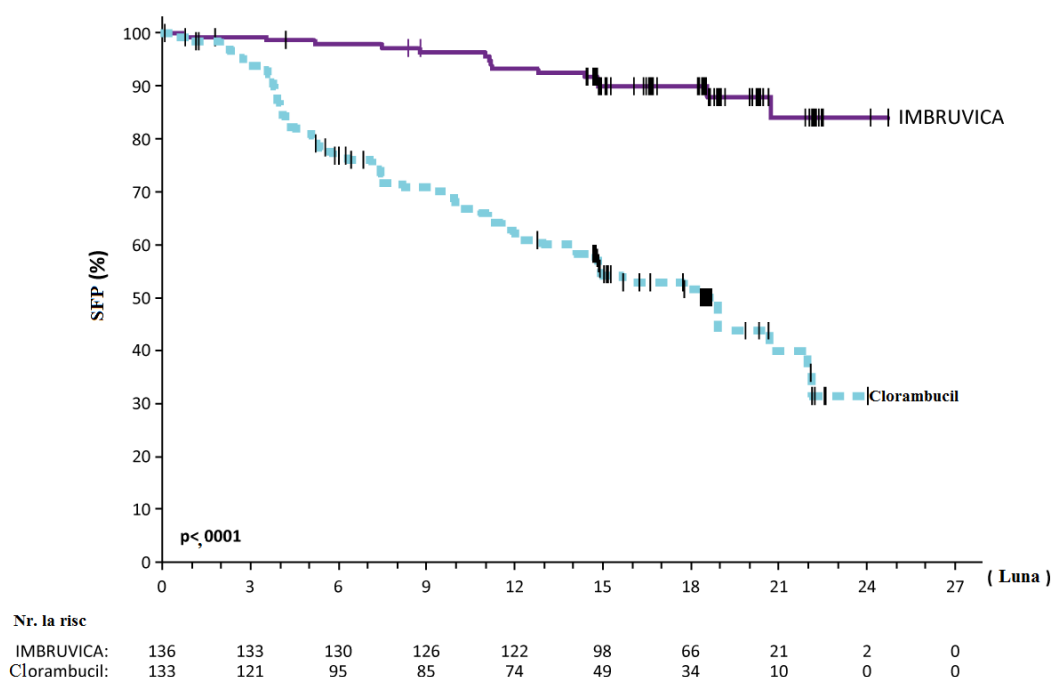
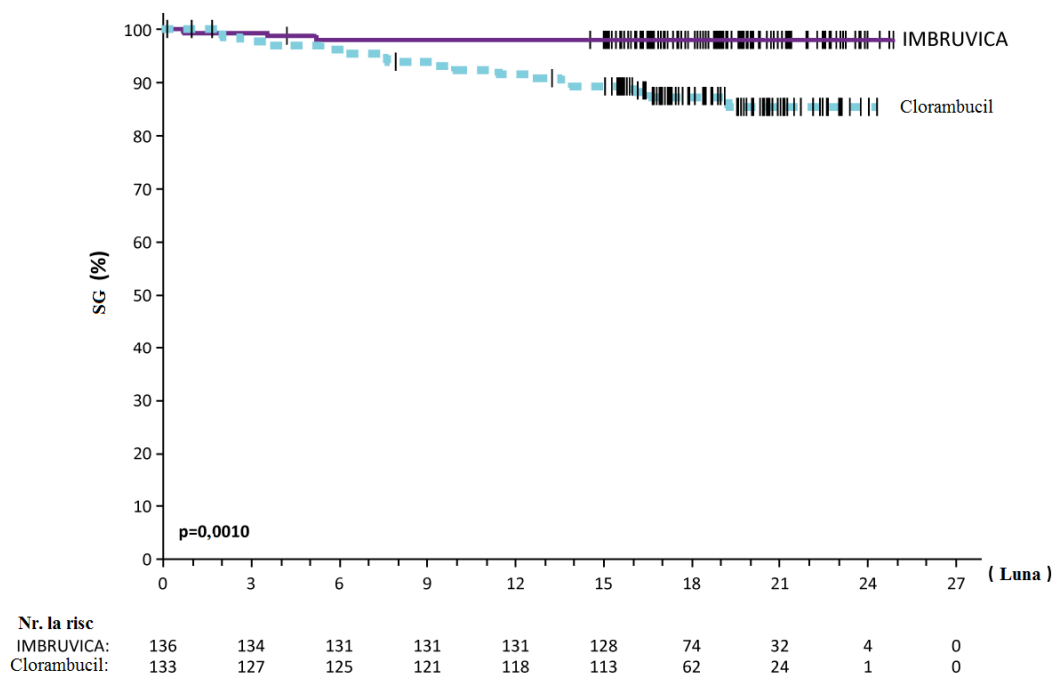


Figura 5: Curba Kaplan-Meier pentru SG (Populația ITT) în studiul PCYC-1115-CA

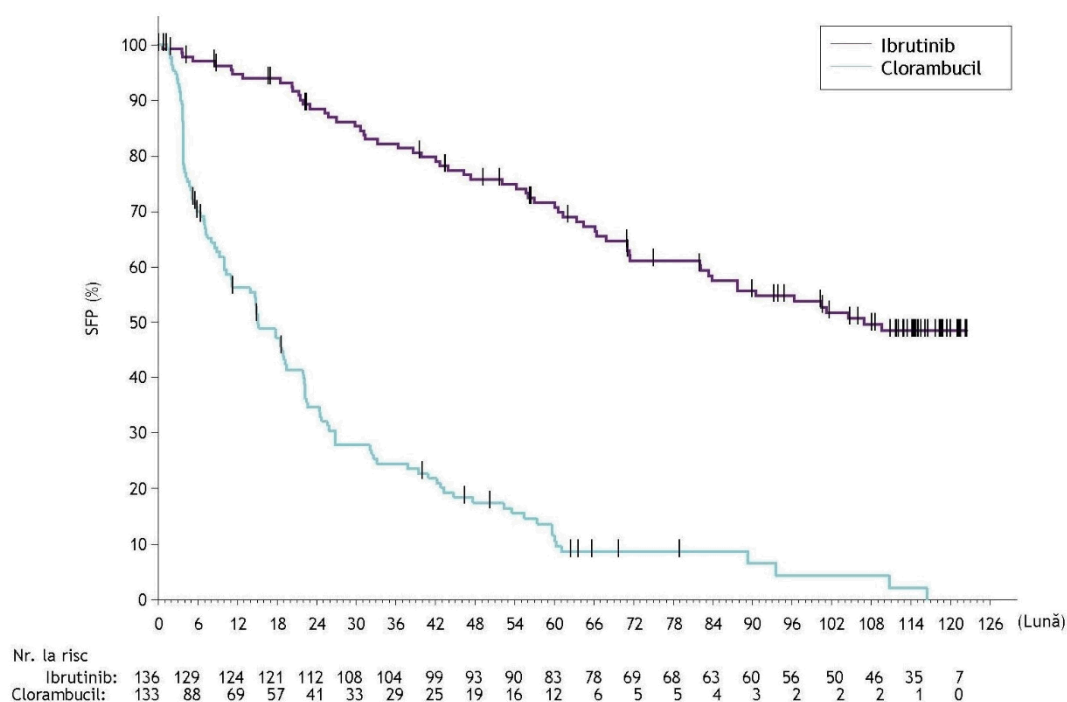


Efectul terapeutic al ibrutinib în studiul PCYC-1115-CA a fost constant la toți pacienții de mare risc cu del17p/ mutația TP53, del 11q și/sau cu IGHV fără mutații.

Analiza finală la o perioadă mediană de urmărire de > 9 ani (115 luni)

Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 115 luni în studiul PCYC-1115-CA și studiul său de extensie, s-a observat o reducere cu 85% a riscului de deces sau de progresie a bolii conform evaluării medicului investigator pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Mediana SFP evaluată de medicul investigator în brațul de tratament cu IMBRUVICA a fost de 107 luni și de 15 luni în brațul de tratament cu clorambucil; (HR=0,155 [Î 95% (0,110, 0,220)]). Curba Kaplan-Meier actualizată pentru SFP este prezentată în Figura 6. O îmbunătățire a RRG a fost menținută în brațul de tratament cu ibrutinib (91,2%) în comparație cu brațul de tratament cu clorambucil (36,8%). Rata răspunsului complet (RC și CRi) în brațul de tratament cu IMBRUVICA a crescut de la 11% la 36% între analiza primară și închiderea studiului. Estimarea de referință Kaplan-Meier pentru SG la 108 luni a fost 68% în brațul de tratament cu IMBRUVICA.

Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în Studiul PCYC-1115-CA cu o urmărire de 115 luni



Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu LLC/LLS netratată anterior au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric (PCYC-1130-CA) referitor la IMBRUVICA în asociere cu obinutuzumab comparativ cu clorambucil în asociere cu obinutuzumab. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste sau cu vârsta mai mică de 65 de ani, cu afecțiuni medicale concomitente, funcție renală afectată stabilită pe baza nivelului clearance-ului creatininei <70 ml/min, sau prezența mutației del17p/TP53. Pacienții (n=229) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA 420 mg în fiecare zi până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile fie clorambucil în doză de 0,5 mg/kg în Zilele 1 și 15 din fiecare ciclu de 28 de zile timp de 6 cicluri. În ambele brațe, pacienții au primit 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg).

Vârsta mediană a fost 71 de ani (interval: 40 - 87 de ani), 64% erau bărbați, iar 96% erau caucazieni. Toți pacienții aveau un status al performanței ECOG 0 (48%) sau 1-2 (52%) la momentul inițial. La momentul inițial, 52% dintre pacienți aveau un stadiu clinic avansat (Stadiul Rai III sau IV), 32% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră (≥ 5 cm), 44% prezentau anemie la momentul inițial, 22% prezentau trombocitopenie la momentul inițial, 28% aveau un ClCr < 60 ml/min, iar valoarea mediană a Scorului mediu de evaluare a comorbidității în geriatrie (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) a fost 4 (interval: 0-12). La momentul inițial, 65% dintre pacienți prezentau LLC/LLS cu factori de risc ridicat [del17p/mutația TP53 (18%), del11q (15%) sau IGHV fără mutații (54%)].

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic semnificativă cu 77% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 31 de luni, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab și a fost de 19 luni în brațul de tratament cu clorambucil+obinutuzumab. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1130-CA sunt prezentate în Tabelul 8, iar curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 7.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC-1130-CA

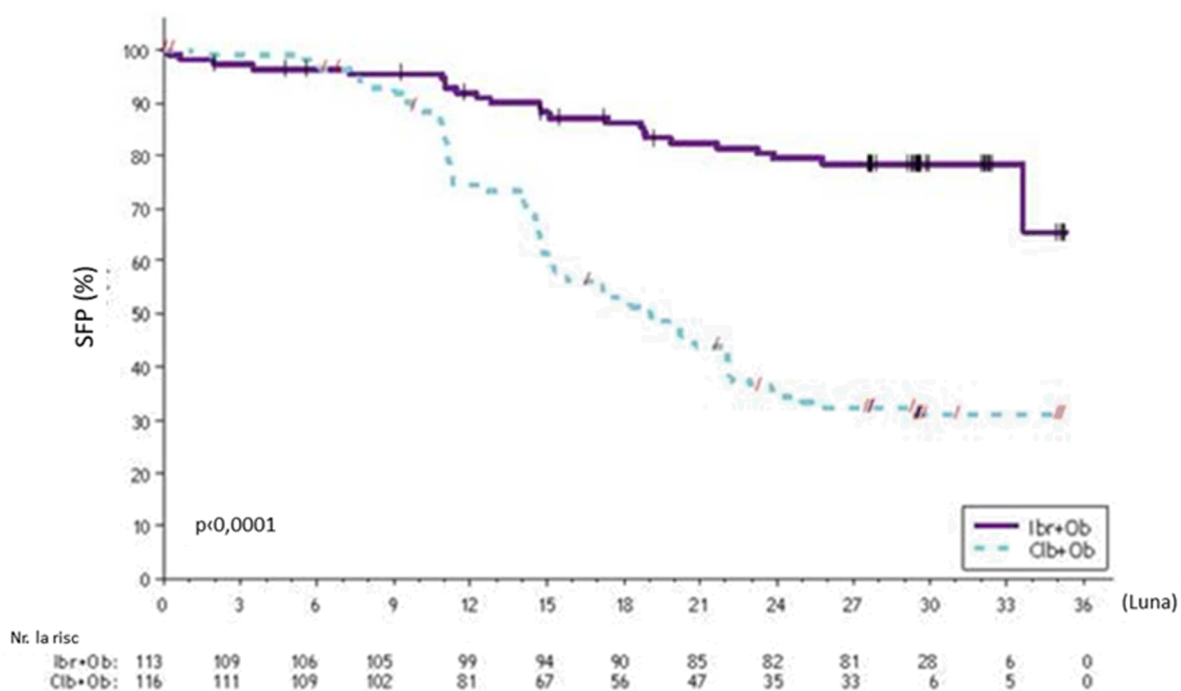
Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Clorambucil+Obinutuzumab N=116
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Număr de evenimente (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (ÎÎ 95%), luni	Nu a fost atinsă	19,0 (15,1, 22,1)
HR (ÎÎ 95%)	0,23 (0,15, 0,37)	
Rata răspunsului global^a (%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP ^c	69,0	65,5

CI = interval de încredere; HR = raport de risc; RC= răspuns complet; RP = răspuns parțial.

^a Evaluată de IRC.

^b Include 1 pacient din brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^c RP = RP+nRP.

Figura 7: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) din studiul PCYC-1130-CA

Efectul terapeutic al ibrutinib a fost constant la toți pacienții cu risc ridicat de LLC/LLS (cu del 17p/mutația TP53, del 11q sau cu IGHV fără mutații), cu HR SFP de 0,15 [ÎÎ 95% (0,09, 0,27)], conform Tabelului 9. Estimările ratei SFP pe 2 ani pentru populația de pacienți cu risc ridicat de LLC/LLS au fost de 78,8% [ÎÎ 95% (67,3, 86,7)] și de 15,5% [ÎÎ 95% (8,1, 25,2)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab și, respectiv, în brațul de tratament cu clorambucil+obinutuzumab.

Tabelul 9: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul PCYC-1130-CA)

	N	Rata de risc	ÎÎ 95%
Toți subiecții	229	0,231	0,145, 0,367
Risc ridicat (del17p/TP53/del11q/IGHV fără mutații)			
Da	148	0,154	0,087, 0,270
Nu	81	0,521	0,221, 1,231

Del17p/TP53			
Da	41	0,109	0,031, 0,380
Nu	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Altele	162	0,302	0,176, 0,520
IGHV fără mutații			
Da	123	0,150	0,084, 0,269
Nu	91	0,300	0,120, 0,749
Vârsta			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Încărcătura tumorală			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Stadiul Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG per CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Rata de risc are la bază o analiză nestratificată

Reacții legate de perfuzie de orice grad au fost observate la 25% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și la 58% dintre pacienții tratați cu clorambucil+obinutuzumab. Reacții legate de perfuzie de grad 3 sau mai mare sau grave au fost observate la 3% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și 9% și pacienți tratați cu clorambucil+obinutuzumab.

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu CLL sau SLL netratate anterior au fost evaluate în continuare în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază III (E1912) al IMBRUVICA în combinație cu rituximab (IR) *versus* fludarabina standard, ciclofosfamidă, și chimioimunoterapie rituximab (FCR). Studiul a inclus pacienți netratați anterior cu CLL sau SLL care aveau 70 de ani sau mai puțin. Pacienții cu del17p au fost excluși din studiu. Pacienții (n = 529) au fost randomizați 2: 1 pentru a primi fie IR sau FCR. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Fludarabina a fost administrată la o doză de 25 mg/m², iar ciclofosfamidă a fost administrată în doză de 250 mg/m², ambele în zilele 1, 2 și 3 ale ciclurilor 1-6. Rituximab a fost inițiat în ciclul 2 pentru brațul IR și în ciclul 1 pentru brațul FCR și a fost administrat în doză de 50 mg/m² în ziua 1 a primului ciclu, 325 mg/m² în ziua 2 a primului ciclu și 500 mg/m² în prima zi din 5 cicluri ulterioare, pentru un total de 6 cicluri. Fiecare ciclu a fost de 28 de zile.

Vârsta mediană a fost de 58 de ani (interval: 28-70 ani), 67% au fost bărbați, iar 90% caucazieni. Toți pacienții au avut un nivel de performanță ECOG inițial de 0 sau 1 (98%) sau 2 (2%). La momentul inițial, 43% dintre pacienții erau Stadiul III sau IV Rai și 59% dintre pacienții care au prezentat CLL/SLL cu factori de risc ridicat (mutație TP53 [6%], del11q [22%] sau IGHV fără mutații [53%]).

Cu o durată mediană a monitorizării de 37 de luni, rezultatele privind eficacitatea pentru studiul E1912 sunt prezentate în Tabelul 10. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP, evaluate după criteriile IWCLL și OS sunt prezentate în Figurile 8 și, respectiv, 9.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea în Studiul E1912

Criteriul final de evaluare	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamidă, și Rituximab (FCR) N=175
Supraviețuire fără progresia bolii		

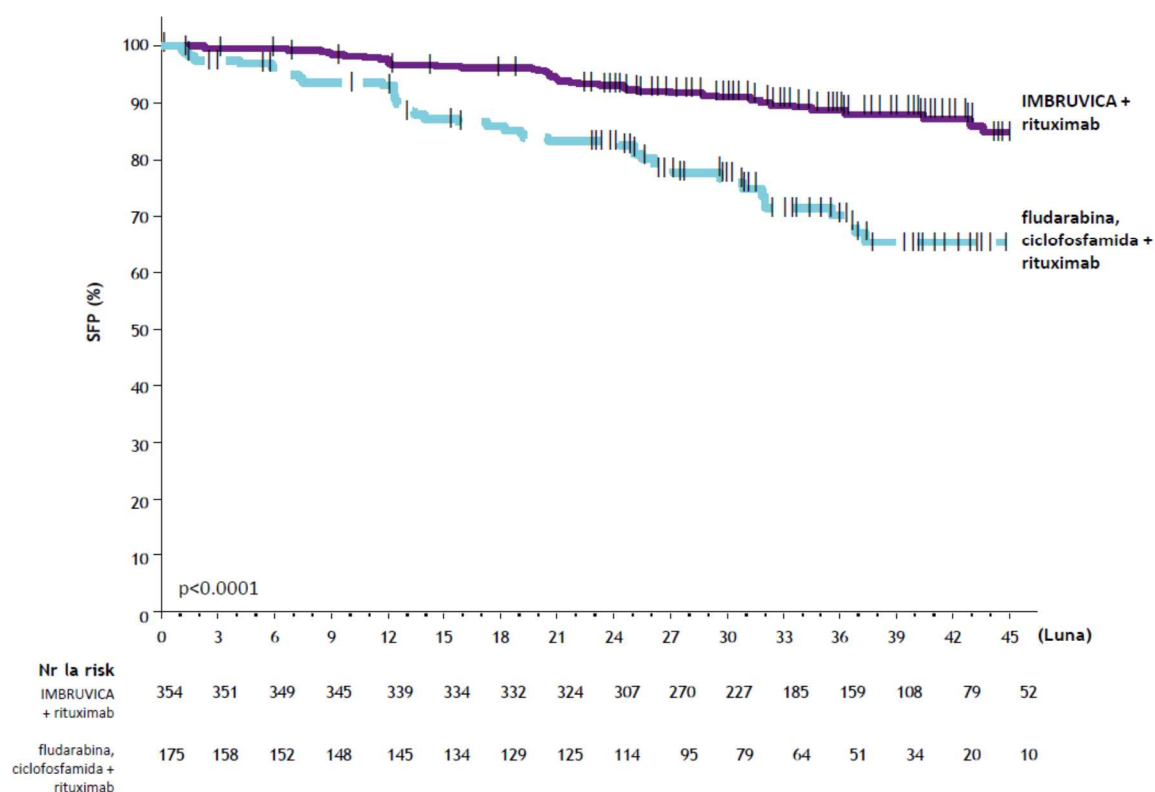
Număr de evenimente (%)	41 (12)	44 (25)
Evoluția bolii	39	38
Evenimente de deces	2	6
Valoarea mediană (Î 95%), luni	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (Î 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valoare-P ^a	<0,0001	
Supraviețuirea generală		
Număr de decese (%)	4 (1)	10 (6)
HR (Î 95%)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-valoare ^a	0,0007	
Rata răspunsului global ^b (%)	96,9	85,7

^a Valoarea p provine dintr-un test log-rank nestratificat.

^b Evaluat de investigator.

HR = raport de risc; NE = nu poate fi estimat

Figura 8: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul E1912



Efectul terapeutic al ibrutinib a fost constant la toți pacienții CLL / SLL cu risc ridicat (mutație TP53, del11q sau IGHV fără mutații), cu SFP HR de 0,23 [Î 95% (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, așa cum este prezentat în Tabelul 11. Rata estimativă SFP de 3 ani pentru pacienții CLL / SLL cu risc ridicat a fost de 90,4% [Î 95% (85,4; 93,7)] și 60,3% [Î 95% (46,2; 71,8)] în brațele IR și FCR.

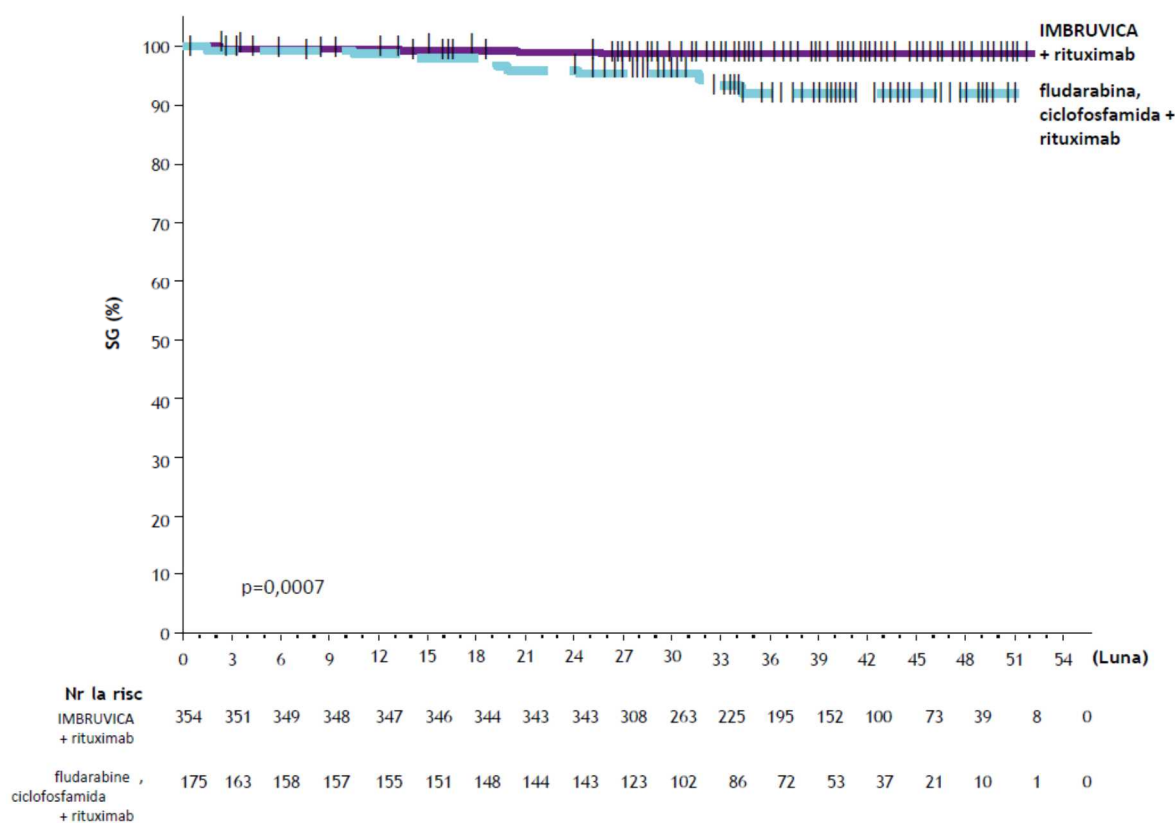
Tabelul 11: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul E1912)

	N	Rata de risc	Î 95%
Toți subiecții	529	0,340	0,222; 0,522
Risc ridicat (TP53/del11q/IGHV fără mutații)			
Da	313	0,231	0,132; 0,404
Nu	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Da	117	0,199	0,088; 0,453

Nu	410	0,433	0,260; 0,722
IGHV fără mutații			
Da	281	0,233	0,129; 0,421
Nu	112	0,741	0,276; 1,993
Încărcătura tumorală			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Stadializare Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Rata de risc are la bază o analiză nestratificată

Figura 9: Curba Kaplan-Meier pentru SG (populația ITT) în Studiul E1912



Terapie combinată cu durată fixă

Siguranța și eficacitatea terapiei cu durată fixă cu IMBRUVICA în combinație cu venetoclax *versus* clorambucil în combinație cu obinutuzumab, la pacienți cu LLC cărora nu li s-a administrat anterior un tratament, au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, deschis (CLL3011). Studiul a înrolat pacienți cu LLC care nu au primit anterior un tratament, cu vârsta de cel puțin 65 ani și pacienți adulți cu vârsta < 65 ani, cu scor CIRS (Scor mediu de evaluare a comorbidității) >6 și ClCr ≥30 ml/minut și <70 ml/minut. Pacienții care prezentau deleție 17p sau mutație TP53 cunoscută au fost excluși. Pacienții (n = 211) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, fie clorambucil în asociere cu obinutuzumab. Pacienților din brațul cu IMBRUVICA plus venetoclax li s-a administrat IMBRUVICA în monoterapie timp de 3 cicluri, urmate ulterior de 12 cicluri de IMBRUVICA în asociere cu venetoclax (incluzând un program de titrare a dozei cu durată de 5 săptămâni). Fiecare ciclu a fost de 28 de zile. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg zilnic. Venetoclax a fost administrat zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200

mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic. Pacienților randomizați în brațul cu clorambucil plus obinutuzumab li s-au administrat 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab a fost administrat în doză de 1000 mg în Zilele 1, 8 și 15 din Ciclul 1. În Ciclurile 2-6, s-a administrat doza de 1000 mg obinutuzumab în Ziua 1. Clorambucil a fost administrat în doză de 0,5 mg/kgc în zilele 1 și 15 ale Ciclurilor 1-6. Pacienții cu progresie a bolii confirmată conform criteriilor IWCLL după încheierea oricăreia dintre schemele cu durată fixă au putut fi tratați cu IMBRUVICA în monoterapie.

Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval: 47-93 ani), 58% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 96% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (35%), 1 (53%) sau 2 (12%). La momentul inițial, 18% dintre pacienți prezentau LLC cu deleție 11q, iar 52% prezentau IGHV fără mutații.

La evaluarea inițială a riscului de sindrom de liză tumorală, 25% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. După administrarea inițială de IMBRUVICA în monoterapie pe parcursul a 3 cicluri, 2% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. Volumul tumoral crescut a fost definit ca fiind orice ganglion cu dimensiuni ≥ 10 cm sau orice ganglion cu dimensiuni ≥ 5 cm și limfocitoză în valoare absolută $\geq 25 \times 10^9/l$.

Cu o durată medie a monitorizării de 28 luni în cadrul studiului, rezultatele legate de eficacitate obținute în Studiul CLL3011, evaluate de IRC conform criteriilor IWCLL, sunt prezentate în Tabelul 12, curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 10, iar ratele de negativare ale BRM (boală reziduală minimă) sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 12: Rezultate privind eficacitatea în Studiul CLL3011

Criteriul final de evaluare ^a	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105
Supraviețuire fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Valoare mediană (Î 95%), luni	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (Î 95%)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valoarea-P ^b	<0,0001	
Rata răspunsului complet (%)^c	38,7	11,4
Î 95%	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Valoarea-P ^d	<0,0001	
Rata răspunsului global (%)^e	86,8	84,8
Î 95%	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Pe baza evaluării IRC

^b Valoarea p provine dintr-un test log-rank stratificat

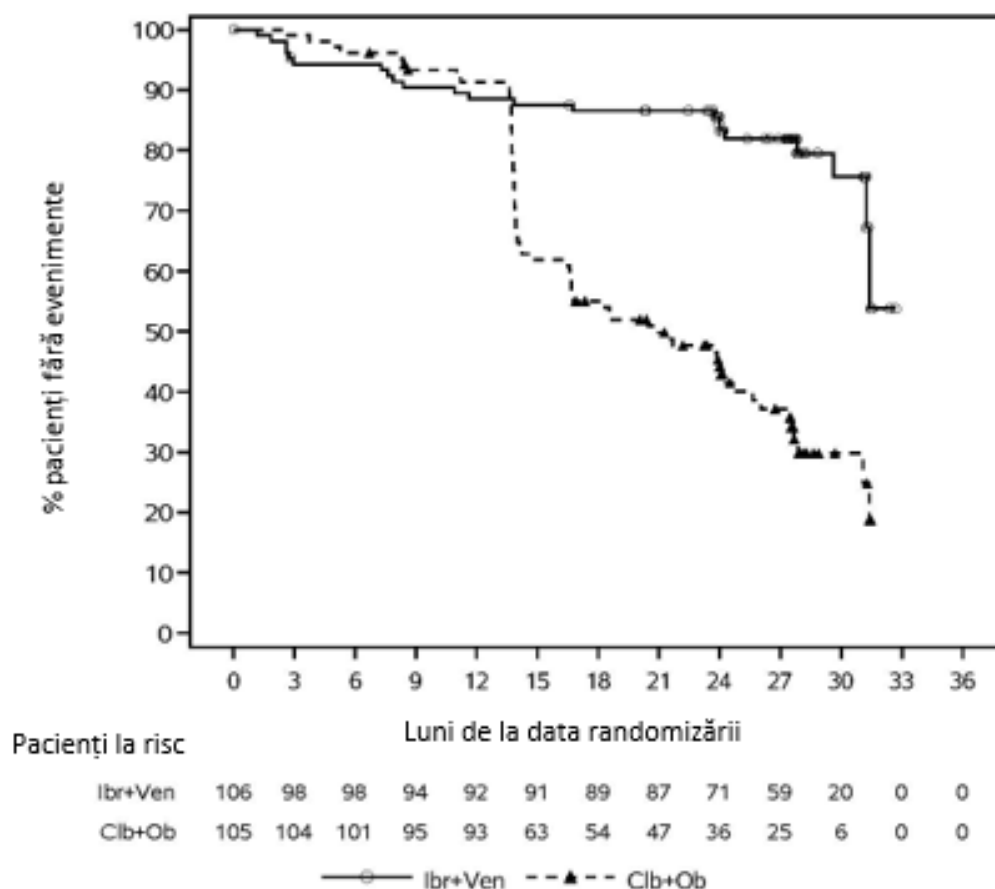
^c Include 3 pacienți din brațul cu IMBRUVICA + venetoclax cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^d Valoarea p provine dintr-un test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel

^e Răspuns global = RC+CRi+nRP+RP

RC = răspuns complet; CRi = răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase; HR = raport de risc; NE = nu poate fi estimat; nRP = răspuns ganglionar parțial; RP = răspuns parțial.

Figura 10: Curba Kaplan-Meier a Supraviețuirii fără progresia bolii (populație ITT) la pacienții cu LLC în Studiul CLL3011



Efectele tratamentului cu IMBRUVICA plus venetoclax au fost constante în cadrul populației cu LLC cu risc crescut (mutație TP53, deleție 11q sau IGHV fără mutații), cu HR al SFP de 0,23 [Î 95% (0,13, 0,41)].

Datele legate de supraviețuirea globală nu au fost definitive. Pe parcursul unei durate mediane a monitorizării de 28 luni, nu au existat diferențe semnificative între brațele de tratament, cu un număr total de 23 decese: 11 (10,4%) în cadrul brațului cu IMBRUVICA plus venetoclax și 12 (11,4%) în cadrul brațului cu clorambucil plus obinutuzumab, cu HR al SG de 1,048 [Î 95% (0,454, 2,419)]. După o perioadă suplimentară de 6 luni de urmărire, 11 (10,4%) și 16 (15,2%) decese au fost raportate în cadrul brațului cu IMBRUVICA plus venetoclax și, respectiv, al brațului cu clorambucil plus obinutuzumab, cu HR al SG de 0,760 [Î 95% (0,352, 1,642)].

Tabelul 13: Ratele de negativare ale Bolii reziduale minime în Studiul CLL3011

	Test NGS ^a		Citometrie în flux ^b	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucil + Obinutuzumab N=105
Rata de negativare a BRM				
Măduvă osoasă, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
Î 95%	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Valoarea-P	<0.0001			
Sânge periferic, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)

Î 95%	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Rata de negativare a BRM la trei luni de la încheierea tratamentului				
Măduvă osoasă, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
Î 95%	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Sânge periferic, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
Î 95%	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Valoarea p provine dintr-un test chi-square Cochran-Mantel-Haenszel. Valoarea p a ratei de negativare a BRM la nivelul măduvei osoase evaluată prin NGS a constituit analiza primară a BRM.

^a Pe baza unei valori prag de 10^{-4} utilizând teste de secvențiere de generație nouă (clonoSEQ)

^b BRM a fost evaluată prin intermediul citometriei în flux din sânge periferic sau din măduvă osoasă în laboratorul central. Statusul negativ a fost definit ca <1 celulă LLC la 10000 leucocite ($<1 \times 10^4$).

Î = interval de încredere; NGS = secvențiere de generație nouă

La 12 luni de la încheierea tratamentului, rata de negativare a BRM la nivelul sângelui periferic a fost de 49,1% (52/106) evaluată prin test NGS și, respectiv, 54,7% (58/106) evaluată prin citometrie în flux, la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, iar la momentul temporal echivalent, a fost de 12,4% (13/105) evaluată prin test NGS și de 16,2% (17/105) evaluată prin citometrie în flux, la pacienții cărora li s-a administrat clorambucil plus obinutuzumab.

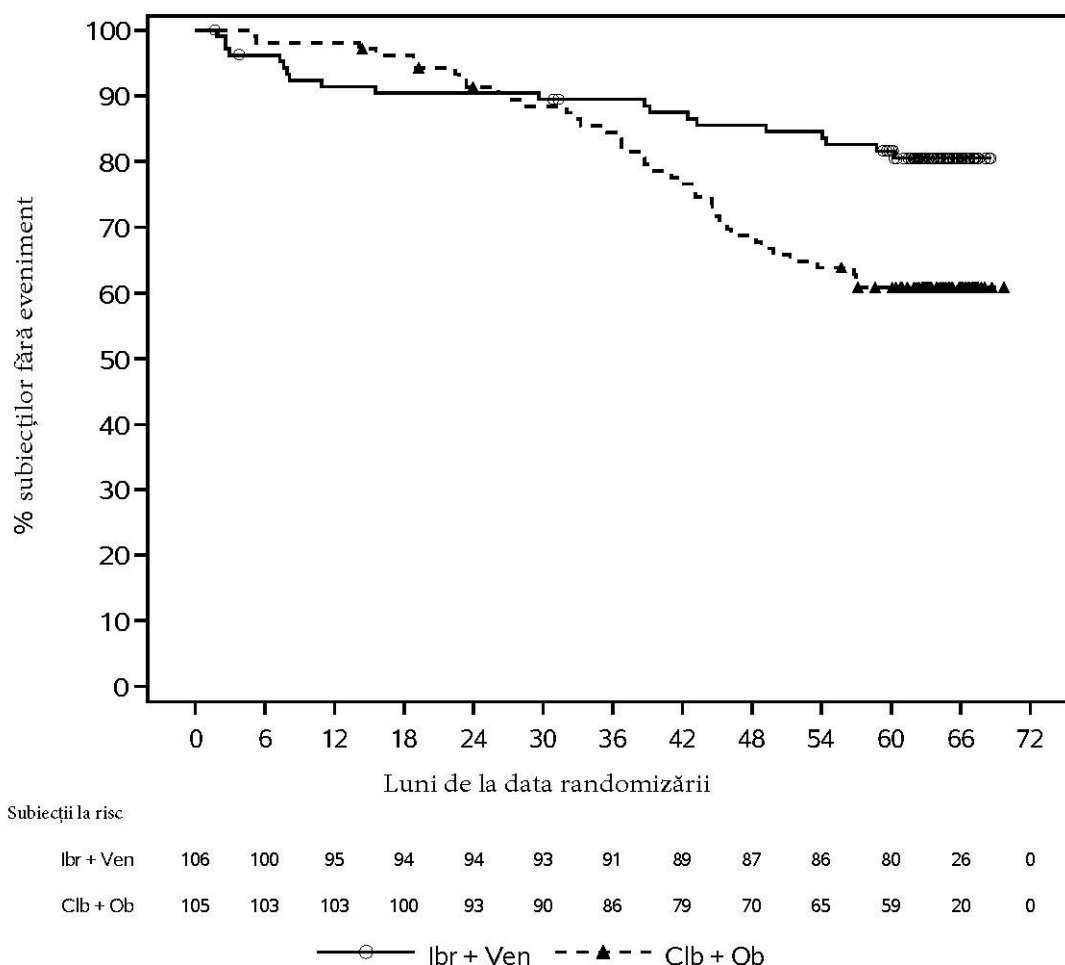
S-a raportat prezența SLT în cazul a 6 pacienți cărora li s-a administrat clorambucil plus obinutuzumab și nu au fost raportate cazuri de SLT la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax.

Perioada mediană de urmărire de 64 de luni

Cu o perioadă mediană de urmărire de 64,0 luni în studiul CLL3011 a fost observată o reducere cu 73% a riscului de deces sau de progresie a bolii la pacienții aflați în brațul de tratament cu IMBRUVICA, conform evaluării investigatorului. Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,267 [Î 95% (0,182, 0,393), p nominal<0,0001, fără eroare de tip 1 controlată]. În brațul de tratament cu IMBRUVICA și venetoclax au fost 20 decese (18,9%), iar în brațul de tratament cu clorambucil și obinutuzumab, 40 de decese (38,1%), corespunzând unui HR de 0,462 (Î 95%: 0,269, 0,791, p nominal=0,039, fără eroare de tip 1 controlată). Perioada medie până la următorul tratament nu a fost atinsă pentru brațul de tratament IMBRUVICA și venetoclax și a fost de 65 de luni pentru brațul de tratament cu clorambucil și obinutuzumab (HR=0,233, Î 95%: 0,130, 0,416), cu un procent de 15,1% dintre pacienți în brațul de tratament cu IMBRUVICA și venetoclax și un procent de 43,8% dintre pacienți în brațul de tratament cu clorambucil și obinutuzumab care au inițiat ulterior un tratament anticanceros.

Curba Kaplan Meier pentru SG este prezentată în Figura 11.

Figura 11: Curba Kaplan Meier pentru SG (Populația ITT) la pacienții cu LLC/SLL în Studiul CLL3011 cu perioadă de urmărire de 64 de luni



Siguranța și eficacitatea tratamentului cu durată fixă cu IMBRUVICA în asociere cu venetoclax, la pacienți cu LLC cărora nu li se administrase anterior tratament, au fost evaluate suplimentar într-o cohortă în cadrul unui studiului de fază II, multicentric, cu 2 cohorte (PCYC-1142-CA). Studiul a înrolat pacienți cu LLC cărora nu li s-a administrat anterior un tratament cu vârstă ≤ 70 ani. Studiul a înrolat 323 pacienți, dintre care 159 pacienți au fost înrolați pentru a li se administra tratamentul cu durată fixă constând din 3 cicluri de IMBRUVICA în monoterapie, urmate de 12 cicluri de IMBRUVICA în asociere cu venetoclax (incluzând un program de titrare a dozei cu durată de 5 săptămâni). Fiecare ciclu a cuprins 28 de zile. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg zilnic. Venetoclax a fost administrat zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic. Pacienții cu progresie a bolii confirmată conform criteriilor IWCLL după încheierea schemei de tratament cu durată fixă au putut fi tratați din nou cu IMBRUVICA în monoterapie.

Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 33-71 ani), 67% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 92% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (69%) sau 1 (31%). La momentul inițial, 13% dintre pacienți prezentau deleție 17p, 18% deleție 11q, 17% deleție 17p/mutație TP53, 56% IGHV fără mutații, iar 19% cariotip complex. La evaluarea inițială a riscului de sindrom de liză tumorală, 21% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut.

După administrarea inițială de IMBRUVICA în monoterapie pe parcursul a 3 cicluri, 1% dintre pacienți prezentau volum tumoral crescut. Volumul tumoral crescut a fost definit ca fiind orice

ganglion cu dimensiuni ≥ 10 cm sau orice ganglion cu dimensiuni ≥ 5 cm și limfocitoză în valoare absolută $\geq 25 \times 10^9/l$.

Cu o durată medie a monitorizării de 28 luni în cadrul studiului, rezultatele legate de eficacitate obținute în Studiul PCYC-1142-CA, evaluate de IRC conform criteriilor IWCLL, sunt prezentate în Tabelul 14, iar ratele de negativare ale BRM (boală reziduală minimă) sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 14: Rezultate privind eficacitatea în Studiul PCYC 1142-CA (Cohorta cu durată fixă)

Criteriul final de evaluare ^a	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Fără deleție 17p (N=136)	Toți (N=159)
Rata răspunsului global, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Rata răspunsului complet, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
Î 95% (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Durata mediană a RC, luni (interval) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a Pe baza evaluării IRC

^b Răspuns global = RC+CRi+nRP+RP

^c Include 3 pacienți cu răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase (CRi).

^d Semnul grafic ‘+’ reprezintă o observație cenzurată

RC = răspuns complet; CRi = răspuns complet și recuperare incompletă a măduvei osoase; HR = raport de risc; NE = nu poate fi estimat; nRP = răspuns ganglionar parțial; RP = răspuns parțial.

Tabelul 15: Ratele de negativare ale Bolii reziduale minime în Studiul PCYC 1142-CA (Cohorta cu durată fixă)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Fără deleție 17p (N=136)	Toți (N=159)
Rata de negativare a BRM		
Măduvă osoasă, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
Î 95%	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Sânge periferic, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
Î 95%	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Rata de negativare a BRM la trei luni de la încheierea tratamentului		
Măduvă osoasă, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
Î 95%	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Sânge periferic, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
Î 95%	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

BRM a fost evaluată prin intermediul citometriei în flux din sânge periferic sau din măduvă osoasă în laboratorul central.

Statusul negativ a fost definit ca <1 celulă LLC la 10000 leucocite ($<1 \times 10^4$).

Î = interval de încredere

La pacienții cu deleție 17p/mutație TP53 (n=27) din studiul PCYC-1142-CA, rata răspunsului global pe baza evaluării IRC a fost de 96,3%; rata răspunsului complet a fost de 55,6%, iar durata mediană a răspunsului complet nu a fost îndeplinită (interval: 4,3-22,6 luni). Rata de negativare a BRM la pacienții cu deleție 17p/mutație TP53, la 3 luni de la încheierea tratamentului, la nivelul măduvei osoase și în sângele periferic a fost de 40,7% și, respectiv, 59,3%.

Nu a fost raportate cazuri de SLT la pacienții cărora li s-a administrat IMBRUVICA în asociere cu venetoclax.

Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea administrării IMBRUVICA la pacienți cu LLC au fost demonstrate în cadrul unui studiu necontrolat și într-un studiu randomizat, controlat. Studiul multicentric, deschis (PCYC-1102-CA) a inclus 51 pacienți cu LLC recidivantă sau refractară, cărora li s-a administrat 420 mg o dată pe zi. IMBRUVICA a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta

mediană a fost de 68 ani (interval: 37-82 ani), mediana de timp de la diagnostic a fost de 80 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 4 (interval: între 1 și 12 tratamente), inclusiv 92,2% cu tratament anterior cu un analog nucleozidic, 98,0% cu terapie anterioară cu rituximab, 86,3% cu un agent alchilant, 39,2% cu terapie anterioară cu bendamustină și 19,6% cu ofatumumab. La momentul inițial, 39,2% dintre pacienți erau Stadiul IV Rai, 45,1% prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 35,3% prezentau deleția 17p, iar 31,4% prezentau deleția 11q.

RRG a fost evaluată de investigatori și IRC conform criteriilor IWCLL 2008. Cu o durată mediană a urmăririi de 16,4 luni, RRG stabilită de IRC pentru cei 51 de pacienți recidivanți sau refractari a fost de 64,7% (ÎI 95%: 50,1%; 77,6%), toate fiind răspunsuri parțiale (RP). RRG inclusiv RP cu limfocitoză a fost de 70,6%. Durata mediană de timp până la răspuns a fost de 1,9 luni. Durata răspunsului (DR) a variat între 3,9 și 24,2+ luni. Mediana DR nu s-a atins.

Un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază III pentru evaluarea IMBRUVICA comparativ cu ofatumumab (PCYC-1112-CA) a fost efectuat la pacienți cu LLC recidivantă sau refractară. Pacienții (n = 391) au fost randomizați în raport de 1:1 să li se administreze fie IMBRUVICA 420 mg pe zi, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, sau ofatumumab până la 12 doze (300/2000 mg). În urma progresiei, cincizeci și șapte dintre pacienții randomizați pentru ofatumumab au trecut în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 30-88 ani), 68% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 90% aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Durata mediană de timp de la diagnostic a fost de 91 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 la 13 tratamente). La momentul inițial, 58% dintre pacienți aveau cel puțin o formațiune tumorală ≥ 5 cm. Treizeci și doi la sută dintre pacienți prezentau deleția 17p (50% dintre pacienți având deleția 17p/mutația TP53), 24% prezentau deleția 11q, iar 47% prezentau IGHV fără mutații.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC), conform criteriilor IWCLL a indicat o scădere semnificativă statistic de 78% a riscului de deces sau de progresie a bolii la pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Analiza privind SG a demonstrat o scădere semnificativă statistic de 57% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Rezultatele privind eficacitatea din studiul PCYC-1112-CA sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Rezultate privind eficacitatea la pacienți cu LLC (Studiul PCYC-1112-CA)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Valoarea mediană a SFP	Nu a fost atinsă	8,1 luni
	HR = 0,215 [ÎI 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR = 0,434 [ÎI 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [ÎI 95%: 0,216; 0,695] ^c	
RRG ^{d,e} (%)	42,6	4,1
RRG inclusiv RP cu limfocitoză ^d (%)	62,6	4,1

HR = raport de risc; ÎI = interval de încredere; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial

^a Mediana SG nu a fost atinsă pentru ambele brațe de tratament. $p < 0,005$ pentru SG.

^b Pacienții randomizați pentru ofatumumab au fost cenzurați atunci când au început tratamentul cu IMBRUVICA, dacă era cazul.

^c Analiza de sensibilitate în care pacienții transferați din brațul de tratament cu ofatumumab nu au fost cenzurați la data administrării primei doze de IMBRUVICA.

^d Conform IRC. Pentru confirmarea răspunsului a fost necesară repetarea investigațiilor CT.

^e Toate RP atinse; $p < 0,0001$ pentru RRG.

Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 9 luni

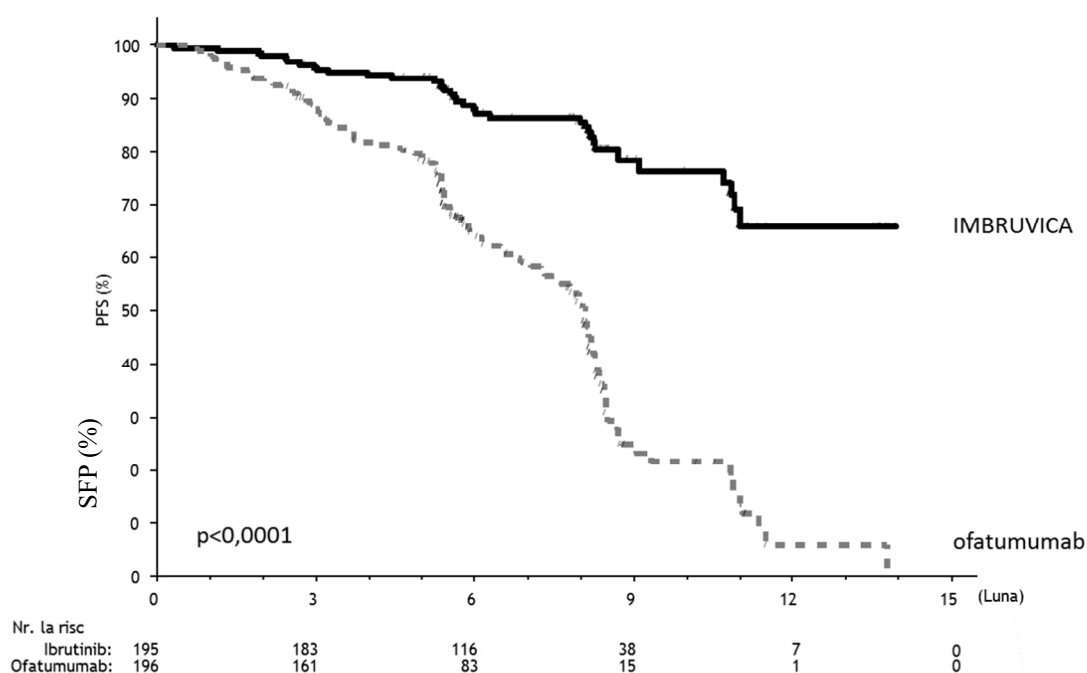
Eficacitatea a fost similară în rândul tuturor subgrupurilor examinate, inclusiv la pacienți cu și fără deleția 17p, un factor de stratificare pre-specificat (Tabelul 17).

Tabelul 17: Analiza pe subgrupuri privind SFP (Studiul PCYC-1112-CA)

	N	Rata de risc	Î 95%
Toți subiecții	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Da	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nu	264	0,194	(0,117; 0,323)
Boală refractară la analogi purinici			
Da	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nu	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vârsta			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Numărul de linii de terapii anterioare			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Încărcătura tumorală			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Rata de risc are la bază o analiză nestratificată

Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 12.

Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul PCYC-1112- CA

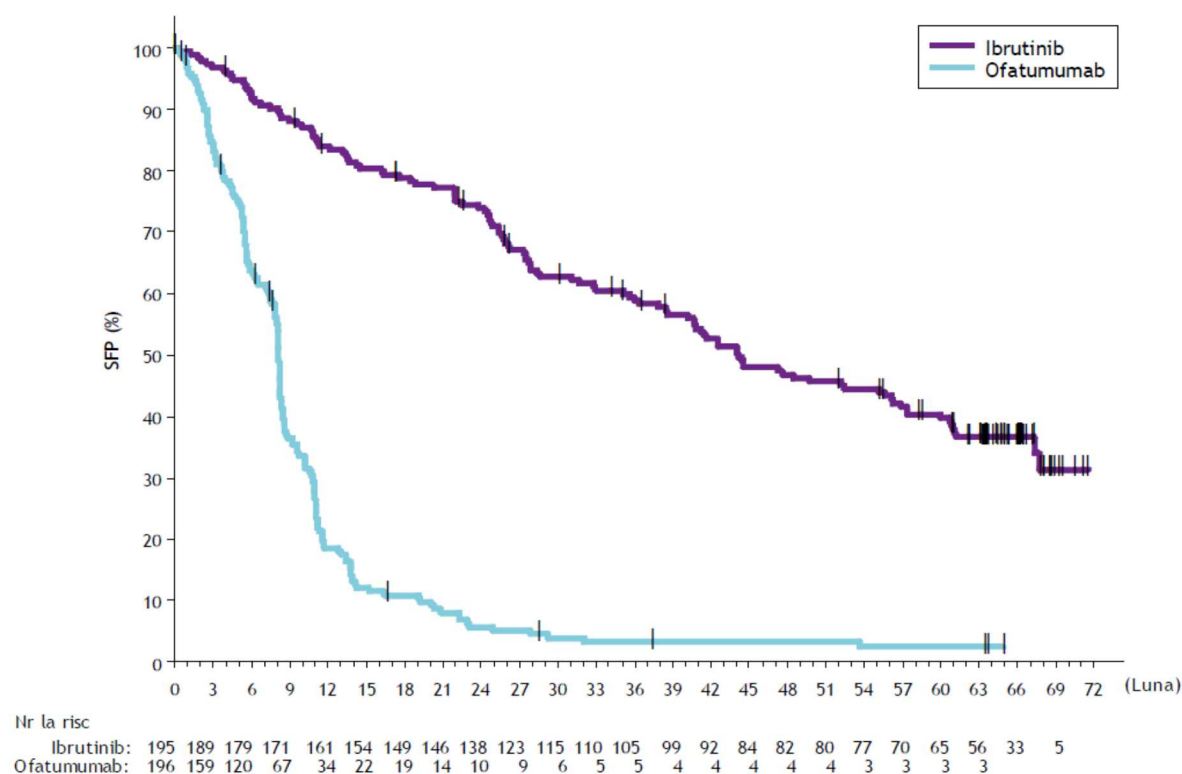
Analiza finală pentru o perioadă de urmărire de 65 de luni

Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 65 de luni în studiul PCYC-1112-CA, s-a observat o reducere de 85% a riscului de deces sau progresie a bolii conform evaluării medicului investigator pentru pacienții din brațul de tratament cu IMBRUVICA. Mediana SFP evaluată de medicul investigator pe baza criteriilor IWCLL a fost de 44,1 luni [Î 95% (38, 47, 56,18)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA și, respectiv, de 8,1 luni [Î 95% (7,79, 8,25)] în brațul de tratament cu ofatumumab; HR=0,15 [Î 95% (0,11, 0,20)]. Curba Kaplan-Meier actualizată pentru SFP este prezentată în Figura 13. RRG evaluată de medicul investigator a fost de 87,7% în brațul IMBRUVICA în comparație cu 22,4% în brațul de tratament cu ofatumumab. La momentul analizei finale, 133 (67,9%) dintre cei 196 de subiecți randomizați inițial în brațul de tratament cu ofatumumab au trecut la tratamentul cu ibrutinib. Evaluarea medicului investigator arată că mediana SFP2 (timpul de la

randomizare până la SFP după prima terapie anti-neoplazică subsecventă) conform criteriilor IWCLL a fost de 65,4 luni [II 95% (51,61, ne-estimat)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA și, respectiv, de 38,5 luni [II 95% (19,98, 47,24)] în brațul de tratament cu ofatumumab; HR = 0,54 [II 95% (0,41, 0,71)]. SG mediană a fost de 67,7 luni [II 95% (61,0, ne-estimat)] în brațul de tratament cu IMBRUVICA.

Efectul terapeutic al ibrutinib în studiul PCYC-1112-CA a fost constant la toți pacienții cu risc ridicat și cu del17p/ mutația TP53, del 11q și/sau cu IGHV fără mutații.

Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (populația ITT) în Studiul PCYC-1112- CA la analiza finală pentru o perioadă de urmărire de 65 de Luni



Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu IMBRUVICA la pacienții tratați anterior pentru LLC au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, multicentric, dublu orb, pentru evaluarea tratamentului cu IMBRUVICA în asociere cu BR comparativ cu placebo + BR (Studiul CLL3001). Pacienții (n = 578) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie IMBRUVICA la doza de 420 mg pe zi, fie placebo în asociere cu BR până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Toți pacienții au primit BR timp de maximum șase cicluri de 28 zile. Doza de bendamustină a fost de 70 mg/m² administrată prin perfuzie i.v. timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și în doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua 1. Nouăzeci de pacienți randomizați să primească placebo + BR au fost trecuți pe tratament cu IMBRUVICA după confirmarea progresiei bolii de către IRC. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval, 31 - 86 de ani), 66% dintre pacienți aparțineau sexului masculin și 91% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Durata mediană de timp de la diagnostic a fost de 6 ani și numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 la 11 tratamente). La momentul inițial, 56% dintre pacienți aveau cel puțin o formațiune tumorală ≥ 5 cm, 26% dintre pacienți prezentau deleția 11q.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC conform criteriilor IWCLL. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul CLL3001 sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea la pacienți cu LLC (Studiul CLL3001)

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA + BR N=289	Placebo + BR N=289
SFP^a		
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	13,3 (11,3, 13,9)
	HR = 0,203 [Î 95%: 0,150, 0,276]	
RRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR = 0,628 [Î 95%: 0,385, 1,024]	

Î = interval de încredere; HR = raport de risc; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Evaluată de IRC

^b Evaluată de IRC, RRG (răspuns complet, răspuns complet cu recuperare medulară incompletă, răspuns ganglionar parțial, răspuns parțial)

^c Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațe.

MW

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA în MW (limfom limfoplasmocitar secretor de IgM) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament, la 63 pacienți tratați anterior. Vârsta mediană a fost 63 ani (interval: 44 - 86 ani), 76% au fost bărbați, iar 95% au fost caucazieni. Toți pacienții au prezentat la momentul inițial un status al performanței ECOG 0 sau 1. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost 74 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 - 11 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,5 g/dl, iar 60% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină $\leq$ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA a fost administrată oral în doză de 420 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Obiectivul primar al acestui studiu a fost Rata răspunsului global RRG conform evaluării medicului investigator. Rata răspunsului global (RRG) și Durata răspunsului DR au fost evaluate cu ajutorul criteriilor adoptate de Al treilea workshop internațional de MW. Răspunsurile la IMBRUVICA sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 19: RRG și DR la pacienții cu MW

	Total (N=63)
RRG (%)	87,3
Î 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPFB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Valoarea mediană a DR, luni (interval)	NR (0,03+; 18,8+)

Î = interval de încredere; DR= durata răspunsului; NR = răspunsul nu a fost atins; RM = răspuns minor; RP = răspuns parțial; RPFB = răspuns parțial foarte bun; RRG = RM+RP+RPFB

Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 14,8 luni

Timpul median până la răspuns a fost 1,0 lună (interval: 0,7-13,4 luni).

Rezultatele de eficacitate au fost evaluate și de o IRC, demonstrând o RRG de 83%, cu o rată de 11% a RPFB și o rată de 51% a RP.

Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA în MW au fost evaluate suplimentar la pacienții cu MW netratată anterior sau tratată anterior în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, multicentric, dublu orb referitor la IMBRUVICA în asociere cu rituximab comparativ cu placebo în asociere cu rituximab (PCYC-1127-CA). Pacienții (n=150) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA 420 mg în fiecare zi fie rituximab până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate. Rituximab a fost administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 1-4) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 17-20).

Vârsta mediană a fost de 69 de ani (interval: 36 - 89 de ani), 66% au fost bărbați și 79% au fost caucazieni. Nouăzeci și trei la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1 la momentul inițial, iar 7% dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Patruzeci și cinci la sută dintre pacienți nu fuseseră tratați anterior, iar 55% dintre pacienți fuseseră tratați anterior. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost de 52,6 luni (pacienți netratați anterior = 6,5 luni și pacienți tratați anterior = 94,3 luni). În rândul pacienților tratați anterior, numărul median al tratamentelor anterioare a fost de 2 (interval: 1-6 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,2 g/dl (interval: 0,6 – 8,3 g/dl), 63% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină $\leq$ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l), iar mutațiile MYD88 L265P erau prezente la 77% dintre pacienți, absente la 13% dintre pacienți, 9% dintre pacienți nefiind evaluabili pentru depistarea statusului mutațiilor.

La analiza primară, cu o urmărire mediană de 26,5 luni, o comisie independentă de evaluare (IRC) a evaluat valoarea riscului relativ de SFP la 0,20 [Î 95% (0,11, 0,38)]. Valorile riscului relativ legate de SFP pentru pacienții netratați anterior, pacienții tratați anterior și pacienții cu sau fără mutații MYD88 L265P au corespuns riscului relativ aferent SFP din populația ITT.

Au fost observate reacții legate de perfuzie de grad 3 sau 4 la 1% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+rituximab și la 16% dintre pacienții tratați cu placebo+rituximab.

Reacția de exacerbare tumorală sub forma creșterii IgM a apărut la 8,0% dintre subiecții din grupul tratat cu IMBRUVICA+rituximab și la 46,7% dintre subiecții din brațul tratat cu placebo+rituximab.

Analiza finală la urmărirea de 63 de luni

Cu o urmărire generală de 63 de luni, rezultatele eficacității, evaluate de un IRC în momentul analizei finale pentru PCYC-1127-CA sunt prezentate în Tabelul 20, iar curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 14. Raporturile riscului relativ de SFP pentru pacienții netratați anterior (0,31 [Î 95% (0,14, 0,69)]) și pacienții tratați anterior (0,22 [Î 95% (0,11, 0,43)]) au corespuns riscului relativ aferent SFP din populația ITT.

Tabelul 20: Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1127-CA (Analiza finală*)

Criteriu final de evaluare	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Supraviețuire fără progresia bolii ^{a,b}		
Număr de evenimente (%)	22 (29)	50 (67)
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	20,3 (13,0, 27,6)
HR (Î 95%)	0,25 (0,15, 0,42)	
Valoarea p	<0,0001	
Timpul până la următorul tratament		
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,1 (11,1, 33,1)
HR (Î 95%)	0,1 (0,05, 0,21)	
Cel mai bun răspuns global (%)		
RC	1,3	1,3
RPFB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Rata răspunsului global ^c (RC, RPFB, RP, RM) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Rata răspunsului (RC, RPFB, RP) ^{c,d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+, 58,9+)	Nu a fost atinsă (4,6, 49,7+)
Rata îmbunătățirii constante a hemoglobinei ^{c,e} (%)	77,3	42,7

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; HR = raport de risc; RM = răspuns minor; RP = răspuns parțial; R=Rituximab; RPFB = răspuns parțial foarte bun

* Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 49,7 luni.

^a Evaluată de IRC.

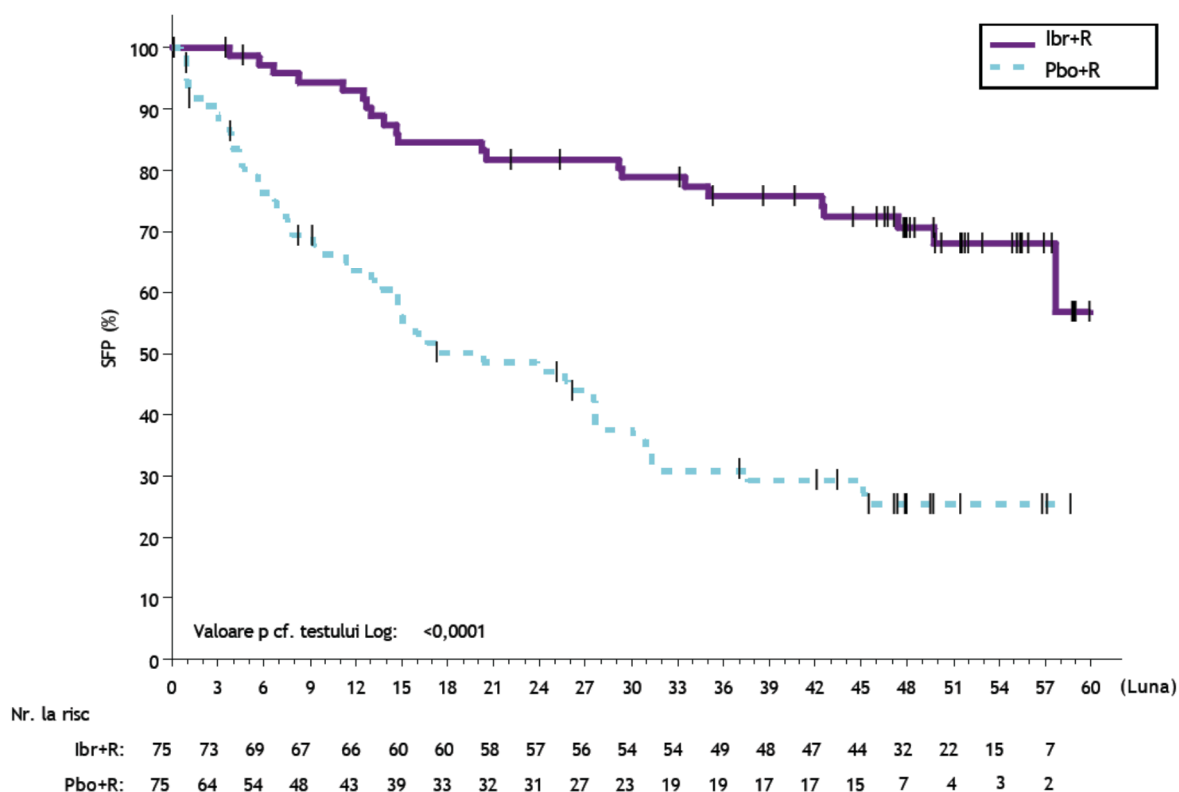
^b Estimările SFP pe 4 ani au fost 70,6% [Î 95% (58,1, 80,0)] în brațul IMBRUVICA + R comparativ cu 25,3% [Î 95% (15,3, 36,6)] în brațul placebo + R

^c Valoarea p asociată cu rata răspunsului a fost <0,0001.

^d Rata de răspuns a fost de 76% față de 41% la pacienții fără tratament și de 76% față de 22% la pacienții tratați anterior pentru brațul IMBRUVICA + R comparativ cu brațul placebo + R.

^e Definită ca o creștere ≥ 2 g/dl peste valoarea inițială indiferent care a fost aceasta sau o creștere până la >11 g/dl cu o îmbunătățire $\geq 0,5$ g/dl dacă valoarea inițială a fost ≤ 11 g/dl.

Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru SFP (Populația ITT) în studiul PCYC-1127-CA (Analiza finală)



Studiul PCYC-1127-CA a inclus un grup separat de monoterapie, care a cuprins 31 de pacienți cu MW tratată anterior, la care terapia cu rituximab a eșuat anterior și cărora li s-a administrat IMBRUVICA în monoterapie. Vârsta mediană a fost de 67 (interval: 47 - 90 de ani). Optzeci și unu la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1, iar 19% au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Numărul median de tratamente anterioare a fost 4 (interval: 1 - 7 tratamente). Cu un timp median al urmăririi de 61 de luni în cadrul studiului, rata de răspuns observată în brațul cu monoterapie din studiul PCYC 1127 CA, conform evaluării IRC, a fost de 77% (0% RC, 29% RPFB, 48% RP). Durata mediană a răspunsului a fost de 33 de luni (interval, 2,4 până la 60,2 luni +). Rata de răspuns globală conform evaluării IRC observată în brațul cu monoterapie a fost de 87% (0% CR, 29% RPFB, 48% RP, 10% RM). Durata medie a răspunsului general a fost de 39 de luni (interval, 2,07 până la 60,2 luni +).

Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica IMBRUVICA în cazul pacienților copii și adulți tineri cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractar au fost evaluate într-un studiu de fază III, cu două părți, multicentric, în regim deschis (LYM3003) pentru IMBRUVICA în asociere fie cu o schemă de administrare cu rituximab, ifosfamidă, carboplatină, etoposidă și dexametazonă (RICE), fie

cu o schemă de administrare cu rituximab, vincristină, ifosfamidă, carboplatină, idarubicină și dexametazonă (RVICI), ca tratament de fond.

Partea 1 a studiului (21 de pacienți cu vârsta între 3 și 17 ani) a evaluat doza care urma să fie utilizată în partea a doua (51 de pacienți cu vârsta între 3 și 19 ani) (vezi pct. 5.2).

În partea a doua a studiului, pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a primi fie IMBRUVICA 440 mg/m² zilnic (pacienții cu vârsta sub 12 ani) sau 329 mg/m² (pacienții în vârstă de 12 ani sau mai mult) cu tratament de fond, fie monoterapie de fond până la finalizarea a 3 cicluri de tratament, transplant, progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Obiectivul primar de superioritate pentru supraviețuire fără evenimente (SFE) nu a fost atins, ceea ce sugerează că nu există beneficii suplimentare ca urmare a adăugării ibrutinib la RICE sau RVICI (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării orale ibrutinib este absorbit rapid cu o medie a T_{max} între 1 și 2 ore. Biodisponibilitatea absolută în condiții de repaus alimentar ($n = 8$) a fost de 2,9% ($Î\ 90\% = 2,1 - 3,9$) și s-a dublat în contextul asocierii cu alimente. Farmacocinetica ibrutinib nu diferă semnificativ la pacienții cu diferite afecțiuni maligne cu celule B. Expunerea la ibrutinib crește proporțional cu doza până la 840 mg. ASC la starea de echilibru observată la pacienții cărora li s-a administrat o doză de 560 mg este (medie $\pm$ deviația standard) 953 ± 705 ng·h/ml. Administrarea ibrutinib în condiții de repaus alimentar a condus la o expunere de aproximativ 60% (ASC_{final}) comparativ fie cu 30 de minute înainte sau 30 de minute după (în prezența alimentelor) sau la 2 ore după un mic dejun hiperlipidic.

Ibrutinib prezintă o solubilitate dependentă de pH, solubilitatea fiind mai redusă la un pH mai ridicat. La subiecții sănătoși în stare de repaus alimentar cărora li s-a administrat o doză de 560 mg de ibrutinib după administrarea de omeprazol în doză de 40 mg o dată pe zi pe o perioadă de 5 zile, comparativ cu ibrutinib administrat singur, media geometrică a rapoartele ($Î\ 90\%$) au fost de 83% (68-102%), 92% (78-110%) și 38% (26-53%) pentru ASC_{0-24} , ASC_{final} și, respectiv C_{max} .

Distribuție

Legarea reversibilă a ibrutinib de proteinele plasmatice umane *in vitro* s-a realizat în proporție de 97,3%, indiferent de concentrație, în intervalul de 50 până la 1000 ng/ml. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru ($V_{d,ss}/F$) a fost de aproximativ 10000 l.

Metabolizare

Ibrutinib este metabolizat în principal de CYP3A4 rezultând un metabolit dihidrodiol cu o activitate inhibitorie față de BTK de aproximativ 15 ori mai scăzută decât cea a ibrutinib. Implicarea CYP2D6 în metabolizarea ibrutinib este aparent minimă.

Prin urmare, nu sunt necesare măsuri de precauție la pacienții cu diferite genotipuri CYP2D6.

Eliminare

Clearance-ul aparent (CL/F) este de aproximativ 1000 l/h. Timpul de înjumătățire al ibrutinib este de 4 până la 13 ore.

În urma administrării la subiecți sănătoși a unei singure doze orale de [¹⁴C]-ibrutinib marcat radioactiv, aproximativ 90% din radioactivitate a fost excretată în decurs de 168 ore, majoritatea (80%) fiind excretată în fecale și < 10% regăsindu-se în urină. Ibrutinib nemodificat a reprezentat aproximativ 1% din produsul de excreție marcat radioactiv în materiile fecale și a fost absent în urină.

Categorii speciale de pacienți

Vârșnici

Farmacocinetica populațională a indicat faptul că vârsta nu influențează semnificativ clearance-ul ibrutinib din circulația plasmatică.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice indică faptul că expunerile la ibrutinib în cazul copiilor cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature recidivat sau refractar, în vârstă de 12 ani și mai mult care primesc o doză zilnică de 329 mg/m² și în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani care primesc o doză zilnică de 440 mg/m², s-au încadrat în general în intervalele de expunere observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat o doză zilnică de 560 mg.

Sex

Datele de farmacocinetică populațională au indicat că sexul nu influențează în mod semnificativ clearance-ul ibrutinib din circulația plasmatică.

Rasă

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a evalua efectul potențial al rasei asupra farmacocineticii ibrutinib.

Greutate corporală

Datele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că greutatea corporală (interval: 41-146 kg; medie (DS): 83 [19] kg) a avut un efect neglijabil asupra clearance-ului ibrutinib.

Insuficiență renală

Ibrutinib are un clearance renal minim; excreția urinară a metaboliților este de < 10% din doză. Până în prezent nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență renală. Nu există date la pacienți cu insuficiență renală severă sau la pacienți dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. S-a efectuat un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, fără neoplazii la care s-a administrat o singură doză de 140 mg de medicament, în condiții de repaus alimentar. Efectul insuficienței hepatice a diferit substanțial de la o persoană la alta, dar s-a observat o creștere a expunerii la ibrutinib (ASC_{valoarea finală}) în medie de 2,7, 8,2, și 9,8 ori la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n = 6, Child-Pugh clasa A), moderată (n = 10, Child-Pugh clasa B) și respectiv, severă (n = 8, Child-Pugh clasa C). De asemenea, fracțiunea liberă a ibrutinib, a crescut proporțional cu gradul de insuficiență hepatică, cu 3,0, 3,8 și 4,8% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu 3,3% în plasma subiecților sănătoși corespunzători din grupul de control din cadrul acestui studiu. Creșterea corespunzătoare a expunerii la ibrutinib liber (ASC_{valoarea finală} pentru fracțiunea liberă) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, se estimează a fi de 4,1, 9,8, și respectiv 13 ori (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu substraturi/inhibitori ai transportorilor

Studiile *in vitro* au indicat că ibrutinib nu este un substrat al gp-P și nici al altor transportori importanți, cu excepția OCT 2. Metabolitul dihidrodiol și ceilalți metaboliți sunt substraturi ai gp-P. Ibrutinib este un inhibitor al gp-P și BCRP *in vitro* (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Următoarele reacții adverse au fost observate în studii cu durată de 13 săptămâni la șobolani și câini. S-a constatat că ibrutinib induce efecte gastro-intestinale (scaune moi/diaree și/sau inflamație) și depleție limfoidă la șobolani și câini, cu un nivel la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) de 30 mg/kg și zi, la ambele specii. Pe baza expunerii medii (ASC) la doza clinică de 560 mg/zi, raporturile ASC au fost de 2,6 și 21 la valoarea NOAEL la șobolani masculi și femele, și respectiv de 0,4 și 1,8 la valoarea NOAEL la câini masculi și femele. La câine, valoarea nivelului la care se observă cel mai mic efect (LOEL) (60 mg/kg și zi) este de 3,6 ori (masculi) și de 2,3 ori (femele). La șobolani, la doze de ≥ 100 mg/kg administrate la șobolani masculi (de 2,6 ori marja de expunere a ASC) a fost observată atrofia moderată a celulelor acinare pancreatice (considerată eveniment advers) și nu a fost observată la femele, la doze de până la 300 mg/kg și zi (de 21,3 ori marja de expunere a ASC). La femelele de șobolan la care s-a administrat o doză ≥ 100 mg/kg și zi (de 20,3 ori marja de expunere a ASC) s-a observat o ușoară scădere a osului trabecular și cortical. Toate constatările gastro-intestinale, limfoide și osoase au revenit la normal în urma unor perioade de recuperare de 6-13

săptămâni. Constatările pancreatice au revenit parțial la normal în timpul unor perioade de recuperare comparabile.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate juvenilă.

Carcinogenitate/genotoxicitate

Ibrutinib nu a avut efect carcinogen într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoarece transgenic (Tg.rasH2) la doze de până la 2000 mg/kg/zi administrate oral, cu o marjă de expunere de aproximativ 23 de ori (la masculi) până la 37 de ori (la femele) mai mare a ASC pentru ibrutinib la om, la o doză zilnică de 560 mg.

Ibrutinib nu a prezentat proprietăți genotoxice în cadrul testelor pe celule bacteriene, de mamifere sau la șoareci.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La femele gestante de șobolan, administrarea de ibrutinib la o doză de 80 mg/kg și zi a fost asociată cu o pierdere crescută post-implantare și creșterea malformațiilor viscerale (inimă și vasele mari) și variații scheletice, cu o marjă a expunerii de 14 ori față de ASC identificat la pacienții tratați cu o doză zilnică de 560 mg. La o doză de ≥ 40 mg/kg și zi, ibrutinib a fost asociat cu scăderea greutății fetale (raport al ASC $\geq 5,6$, comparativ cu doza zilnică de 560 mg la pacienți). Prin urmare, valoarea NOAEL fetală a fost de 10 mg/kg și zi (de aproximativ 1,3 ori valoarea ASC a ibrutinib la o doză de 560 mg pe zi) (vezi pct. 4.6).

La femele de iepuri gestante, administrarea de ibrutinib în doză de 15 mg/kg/zi sau mai mare a fost asociată cu malformații scheletice (sternebre fuzionate), iar administrarea de ibrutinib în doză de 45 mg/kg/zi a fost asociată cu creșterea pierderilor post-implantare. Ibrutinib a cauzat malformații la iepuri, în doză de 15 mg/kg/zi (aproximativ de 2,0 ori mai mare decât expunerea (ASC) la pacienții cu LCM cărora li se administrează zilnic ibrutinib 560 mg și de 2,8 ori mai mare decât expunerea la pacienții cu LLC sau MW care primesc doze zilnice de ibrutinib de 420 mg). Prin urmare, expunerea fetală la care nu se observă efect toxic (NOAEL) a fost obținută cu doza de 5 mg/kg/zi (aproximativ 0,7 ori ASC pentru ibrutinib la doza zilnică de 560 mg) (vezi pct 4.6).

Fertilitate

Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau a capacității de reproducere la șobolani masculi sau femele până la doza maximă testată, 100 mg/kg/zi (HED 16 mg/kg/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă
Laurilsulfat de sodiu (E487)

Învelișul filmat

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate și IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate

Macrogol
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate

Macrogol

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

Macrogol

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Două blistere din clorură de polivinil (PVC) laminate cu policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)/ aluminiu cu 7 comprimate filmate fiecare, într-un ambalaj de tip portofel din carton. Fiecare cutie conține 2 ambalaje de tip portofel (28 de comprimate filmate).

Două blistere din clorură de polivinil (PVC) laminate cu policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)/ aluminiu cu 5 comprimate filmate fiecare, într-un ambalaj de tip portofel din carton. Fiecare cutie conține 3 ambalaje de tip portofel (30 de comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate

EU/1/14/945/007 – 28 de comprimate (2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate)

EU/1/14/945/008 – 30 de comprimate (3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate)

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate

EU/1/14/945/009 – 28 de comprimate (2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate)

EU/1/14/945/010 – 30 de comprimate (3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate)

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate

EU/1/14/945/011 – 28 de comprimate (2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate)

EU/1/14/945/005 – 30 de comprimate (3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate)

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

EU/1/14/945/012 – 28 de comprimate (2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate)

EU/1/14/945/006 – 30 de comprimate (3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 octombrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

IMBRUVICA capsule

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

IMBRUVICA comprimate filmate

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 140 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 140 mg capsule
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ibrutinib 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

imbruvica

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 140 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 140 mg capsule
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține ibrutinib 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

90 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 140 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 140 MG COMPRIMATE (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Administrare orală

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D**18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 140 MG COMPRIMATE (30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Când luați un comprimat, completați ziua din săptămână sau data în spațiul furnizat.

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D
--

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU COMPRIMATE DE 140 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 140 mg comprimate
ibrutinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 280 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 280 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 280 MG COMPRIMATE (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate
Ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 280 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Administrare orală

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D**18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 280 MG COMPRIMATE (30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 280 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Când luați un comprimat, completați ziua din săptămână sau data în spațiul furnizat.

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D
--

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU COMPRIMATE DE 280 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 280 mg comprimate
ibrutinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 420 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 420 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 420 MG COMPRIMATE (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 420 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Administrare orală

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D**18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 420 MG COMPRIMATE (30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 420 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Când luați un comprimat, completați ziua din săptămână sau data în spațiul furnizat.

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D
--

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU COMPRIMATE DE 420 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 420 mg comprimate
ibrutinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 560 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 560 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 560 MG COMPRIMATE (28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 560 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Administrare orală

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D**18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**PORTOFEL 560 MG COMPRIMATE (30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate
ibrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ibrutinib 560 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Când luați un comprimat, completați ziua din săptămână sau data în spațiul furnizat.

Deschideți ambalajul. Împingeți comprimatul din partea opusă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentele neutilizate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/945/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. COD UNIC DE IDENTIFICARE – COD DE BARE 2D
--

18. COD UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CU COMPRIMATE DE 560 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMBRUVICA 560 mg comprimate
ibrutinib

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

IMBRUVICA 140 mg capsule ibrutinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMBRUVICA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați IMBRUVICA
3. Cum să luați IMBRUVICA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMBRUVICA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IMBRUVICA și pentru ce se utilizează

Ce este IMBRUVICA

IMBRUVICA este un medicament pentru tratamentul cancerului ce conține substanța activă ibrutinib. Aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein-kinază.

Pentru ce se utilizează IMBRUVICA

Se utilizează în tratamentul următoarelor tipuri de cancer de sânge la adulți:

- Limfom cu celule de manta (LCM), un tip de cancer care afectează ganglionii limfatici. IMBRUVICA se utilizează la pacienții netratați anterior pentru LCM și la care ar fi potrivit transplantul de celule stem din sânge sau în cazul în care boala a revenit sau nu a răspuns la tratament.
- Leucemie limfocitară cronică (LLC), un tip de cancer care afectează globulele albe numite limfocite și care implică și ganglionii limfatici. IMBRUVICA se utilizează la pacienții netratați anterior pentru LLC sau atunci când boala a revenit sau nu a răspuns la tratament.
- Macroglobulinemia Waldenström (MW), un tip de cancer care afectează globulele albe ale sângelui numite limfocite. Se folosește la pacienții netratați anterior pentru MW sau pentru situațiile în care boala a revenit sau nu a răspuns la tratament sau la pacienții pentru care chimioterapia administrată împreună cu un anticorp nu reprezintă o terapie adecvată.

Cum acționează IMBRUVICA

În LCM, LLC și MW, IMBRUVICA acționează prin blocarea tirozin kinazei Bruton, o proteină din organism care ajută celulele canceroase să crească și să supraviețuiască. Blocând această proteină, IMBRUVICA ajută la distrugerea și scăderea numărului de celule canceroase. De asemenea, încetinește agravarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați IMBRUVICA

Nu luați IMBRUVICA

- dacă sunteți alergic la ibrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă luați un medicament pe bază de plante care conține sunătoare, utilizat pentru depresie. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați IMBRUVICA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut vreodată vânătăi sau sângerări neobișnuite sau dacă luați orice medicamente sau suplimente care cresc riscul de sângerare (vezi „**IMBRUVICA împreună cu alte medicamente**“)
- dacă aveți bătăi neregulate ale inimii sau antecedente de bătăi neregulate ale inimii sau insuficiență cardiacă severă sau dacă resimțiți oricare dintre următoarele: dificultăți la respirație, stare de slăbiciune, amețeli, stare de confuzie, leșin sau senzație de leșin, dureri toracice sau umflarea picioarelor
- dacă aveți probleme hepatice, inclusiv dacă ați avut sau aveți o infecție cu virusul hepatitei B (o infecție a ficatului)
- dacă aveți tensiune arterială mare
- dacă ați suferit recent orice intervenție chirurgicală, în special în cazul în care acest lucru ar putea afecta absorbția alimentelor sau medicamentelor la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă aveți planificată orice intervenție chirurgicală, medicul dumneavoastră vă poate cere să nu luați IMBRUVICA pentru o scurtă perioadă de timp (între 3 până la 7 zile) înainte și după intervenția dumneavoastră chirurgicală.
- dacă aveți probleme cu rinichii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte sau în timp ce luați acest medicament (vezi "**Reacții adverse posibile**").

Când luați IMBRUVICA, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau dacă altcineva observă la dumneavoastră: pierderea memoriei, dificultate în gândire, dificultate la mers sau pierderea vederii – acestea pot fi cauzate de o infecție cerebrală foarte rară dar gravă care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă - LMP).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau dacă altcineva observă la dumneavoastră: amorțeală sau slăbiciune apărută brusc la nivelul membrelor (în special pe o parte a corpului), apariția bruscă a confuziei, probleme de vorbire sau de înțelegere, pierderea vederii, dificultate la mers, pierderea echilibrului sau lipsa coordonării, dureri de cap severe apărute brusc fără cauză cunoscută. Acestea pot fi semne și simptome de accident vascular cerebral.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați durere în partea stângă superioară a abdomenului, durere sub coaste în partea stângă sau la nivelul umărului stâng (acestea pot fi simptome de ruptură de splină) după ce nu mai luați IMBRUVICA.

Efecte la nivelul inimii

Tratamentul cu IMBRUVICA vă poate afecta inima, mai ales dacă suferiți deja de o afecțiune a inimii, cum ar fi afectarea ritmului inimii, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, sau dacă aveți diabet zaharat sau sunteți în vârstă. Efectele ar putea fi severe și ar putea conduce la deces, inclusiv moarte subită. Funcția inimii dumneavoastră va fi verificată înainte de începerea tratamentului și în cursul tratamentului cu IMBRUVICA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă simțiți întreruperi ale respirației sau dacă aveți dificultăți la respirație în momentul în care vă întindeți, umflare la nivelul labelor picioarelor, gleznelor și picioarelor și slăbiciune/oboseală în timpul tratamentului cu IMBRUVICA - acestea pot fi semne de insuficiență cardiacă.

Infecții

În timpul tratamentului cu IMBRUVICA puteți suferi infecții virale, bacteriene sau fungice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți febră, frisoane, senzație de slăbiciune, confuzie, dureri la nivelul corpului, simptome de răceală sau gripă, senzație de oboseală sau dificultăți la respirație, îngălbenire a pielii sau a ochilor (icter). Acestea pot fi semne ale unei infecții.

Limfohistiocitoză hemofagocitară

Au existat rapoarte rare despre creșterea riscului de activare excesivă a leucocitelor asociate cu inflamația (limfohistiocitoză hemofagocitară), care poate fi letală dacă nu este diagnosticată și tratată din timp. În cazul în care prezentați mai multe simptome, cum ar fi febră, ganglioni umflați, vânătăi sau erupții pe piele, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Analize și evaluări înainte și în timpul tratamentului

Sindromul de liză tumorală (SLT): în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice ca urmare a descompunerii rapide a celulelor canceroase. Acest lucru poate conduce la modificări ale funcției renale, ritm anormal al inimii sau convulsii. Medicul dumneavoastră sau altcineva din echipa medicală poate decide să vă facă analize de sânge pentru a verifica dacă aveți SLT.

Limfocitoză: În primele săptămâni de tratament, analizele de laborator pot indica o creștere a numărului de globule albe (numite „limfocite”) din sângele dumneavoastră. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni. Acest lucru nu înseamnă neapărat agravarea cancerului de sânge de care suferiți. Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul celulelor sanguine înainte sau în timpul tratamentului și, în cazuri rare, poate fi nevoie să vă prescrie un alt medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru interpretarea rezultatelor analizelor.

Evenimente hepatice: medicul dumneavoastră vă va efectua câteva analize de sânge, pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corect sau dacă aveți o infecție hepatică, cunoscută sub numele de hepatită virală, sau dacă hepatita B a redevenit activă, ceea ce ar putea fi fatal.

Copii și adolescenți

IMBRUVICA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

IMBRUVICA împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, medicamente pe bază de plante și suplimente alimentare. Acest lucru se datorează faptului că IMBRUVICA poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al IMBRUVICA.

IMBRUVICA vă poate face să sângerați mai ușor. Acest lucru înseamnă că trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care cresc riscul de sângerare. Acestea includ:

- acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofen sau naproxen
- medicamente pentru subțierea sângelui, cum ar fi warfarina, heparina sau alte medicamente împotriva formării cheagurilor de sânge
- suplimente care pot crește riscul de sângerare, cum ar fi uleiul de pește, vitamina E sau semințele de in.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua IMBRUVICA.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente - Efectele IMBRUVICA sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați IMBRUVICA împreună cu oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente numite antibiotice pentru tratarea infecțiilor bacteriene - claritromicină, telitromicină, ciprofloxacină, eritromicină sau rifampicină

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice – posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol sau voriconazol
- medicamente pentru tratamentul infecției HIV - ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir sau fosamprenavir
- medicamente folosite pentru a preveni greața și vărsăturile asociate chimioterapiei - aprepitant
- medicamente pentru tratamentul depresiei - nefazodonă
- medicamente numite inhibitori kinazici pentru tratamentul altor tipuri de cancer - crizotinib sau imatinib
- medicamente numite blocante ale canalelor de calciu pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau durerilor în piept - diltiazem sau verapamil
- medicamente numite statine pentru scăderea colesterolului - rosuvastatina
- medicamente pentru inimă/antiaritmice - amiodaronă sau dronedarona
- medicamente pentru prevenirea crizelor convulsive sau pentru tratamentul epilepsiei sau medicamente pentru a trata o afecțiune dureroasă a feței numită nevralgie de trigemen – carbamazepină sau fenitoină.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua IMBRUVICA.

Dacă luați digoxină, un medicament administrat pentru probleme cardiace, sau metotrexat, un medicament utilizat în tratamentul altor tipuri de cancer și pentru reducerea activității sistemului imunitar (de exemplu, în artrita reumatoidă sau psoriazis) trebuie să-l luați cu cel puțin 6 ore înainte sau după administrarea IMBRUVICA.

IMBRUVICA împreună cu alimente

Nu luați Imbruvica cu grepfrut sau portocale de Sevilla (portocale amare) - aceasta include consumul acestora ca atare, sub formă de suc sau administrarea unui supliment ce poate conține aceste fructe. Acest lucru se datorează faptului că acestea pot crește cantitatea de IMBRUVICA din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. IMBRUVICA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există nicio informație cu privire la siguranța administrării IMBRUVICA la femeile gravide.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă foarte eficientă de contracepție în timpul și până la trei luni după tratamentul cu IMBRUVICA pentru a evita să rămână gravide în timpul tratamentului cu IMBRUVICA.

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.
- Nu alăptați în timp ce luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se poate să vă simțiți obosit sau amețit după ce luați IMBRUVICA, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje sau echipamente.

IMBRUVICA conține sodiu

IMBRUVICA conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați IMBRUVICA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Limfom cu celule de manta (LCM)

Doza recomandată de IMBRUVICA este de patru capsule (560 mg), o dată pe zi.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/ macroglobulinemia Waldenström (MW)

Doza recomandată de IMBRUVICA este de trei capsule (420 mg), o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

Cum să luați acest medicament

- Luați capsulele pe cale orală (pe gură), cu un pahar cu apă.
- Luați capsulele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți capsulele întregi. Nu le deschideți, nu le rupeți și nu le mestecați.

Dacă luați mai mult IMBRUVICA decât trebuie

Dacă luați mai mult IMBRUVICA decât trebuie, adresați-vă imediat medicului sau mergeți imediat la un spital. Luați capsulele și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați IMBRUVICA

- Dacă uitați să luați o doză, o puteți lua în aceeași zi, cât mai repede posibil, iar a doua zi veți relua programul obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală când trebuie să luați doza următoare.

Dacă încetați să luați IMBRUVICA

Nu opriți tratamentul cu acest medicament decât dacă medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea cu acest medicament:

Nu mai luați IMBRUVICA și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

erupție la nivelul pielii, cu zone denivelate și însoțită de mâncărimi, dificultate la respirație, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului - s-ar putea să aveți o reacție alergică la acest medicament.

Adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru afecțiuni maligne ale limfocitelor B:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră, frisoane, dureri la nivelul corpului, senzație de oboseală, simptome asemănătoare unei răceli sau gripei, dificultate la respirație - acestea ar putea fi semne ale unei infecții (virale, bacteriene sau fungice). Acestea pot include infecții la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare), plămânilor sau pielii
- prezența de sânge în stomac, intestin, scaun sau urină, menstruație abundentă sau sângerare care nu poate fi oprită, provocată de o rană
- învinețire sau tendință crescută spre învinețire
- afte la nivelul gurii
- senzație de amețală

- dureri de cap
- constipație
- greață sau vărsături (senzație sau stare de rău)
- indigestie
- diaree, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze un tratament de înlocuire pentru lichide și săruri sau un alt medicament
- erupție pe piele
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- dureri de spate sau dureri articulare
- crampe, dureri sau spasme musculare
- febră
- număr mic de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocite), număr foarte mic de celule albe în sânge – evidențiate la analizele de sânge
- creșterea numărului sau proporției de celule albe în sânge - evidențiate la analizele de sânge
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor
- tensiune arterială mare
- nivel crescut de creatinină în sânge.

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- infecții severe în întregul organism (septicemie)
- infecții ale tractului urinar
- sângerare nazală, pete mici, de culoare roșie sau violet cauzate de sângerări sub piele
- insuficiență cardiacă
- lipsa unor bătaii ale inimii, puls slab sau neregulat, amețeală, dificultăți la respirație, disconfort la nivelul pieptului (simptome legate de probleme ale ritmului bătăilor inimii)
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită de febră (neutropenie febrilă)
- cancer de piele de tip non-melanom, cel mai frecvent cancer de piele cu celule scuamoase și cu celule bazale
- vedere încețoșată
- înroșire a pielii
- inflamație la nivel pulmonar ce poate cauza leziuni permanente
- valori crescute de acid uric în sânge (observat la analizele de sânge), care poate cauza gută
- rupere a unghiilor
- urticarie
- afecțiune a rinichilor cu debut brusc
- slăbiciune, amorțeală, furnicăături sau dureri în mâini sau picioare sau în alte părți ale corpului (neuropatie periferică).

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- insuficiență hepatică, inclusiv cazuri care pot determina decesul
- infecții fungice severe
- „reactivarea” hepatitei B (dacă ați avut hepatită B în trecut, aceasta poate reapărea)
- sângerare la suprafața creierului
- confuzie, dureri de cap cu vorbire neinteligibilă (nedeslușită) sau senzație de leșin - acestea ar putea fi semne de hemoragie internă gravă la nivelul creierului
- în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice în sânge, ca urmare a distrugerii rapide a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală)
- reacții alergice, uneori grave, care pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultate la înghițire sau la respirație, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie)
- inflamare a țesutului adipos subcutanat
- episod temporar de scădere a funcției cerebrale sau neurologice, determinat de lipsa alimentării cu sânge, accident vascular cerebral
- sângerări la nivelul ochiului (în unele cazuri asociate cu pierderea vederii)
- stop cardiac (inima nu mai bate)

- bătăi rapide anormale ale inimii
- ulcerații dureroase la nivelul pielii (pyoderma gangrenosum) sau pete roșii, proeminente și dureroase la nivelul pielii, febră și creștere a numărului leucocitelor (acestea pot fi semne ale unei dermatoze neutrofilice febrile acute sau sindrom Sweet)
- umflătură mică și roșie pe piele, care poate sângera cu ușurință (granulom piogenic)
- vase de sânge inflamate la nivelul pielii, care pot determina o erupție trecătoare pe piele (vasculită cutanată).

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

- un număr foarte crescut de globule albe, ceea ce poate face celulele să se adune
- erupție severă pe piele însoțită de bășici și exfolierea pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson).

Pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru LCM netratat anterior

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr mic de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocite), număr foarte mic de celule albe în sânge – evidențiate la analizele de sânge
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită de febră (neutropenie febrilă)
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- diaree, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze un tratament de înlocuire pentru lichide și săruri sau un alt medicament
- afte la nivelul gurii
- constipație
- febră
- febră, frisoane, dureri la nivelul corpului, senzație de oboseală, simptome asemănătoare unei răceli sau gripei, dificultate la respirație - acestea ar putea fi semne ale unei infecții (virale, bacteriene sau fungice). Acestea pot include infecții la nivelul plămânilor sau pielii
- nivel crescut de creatinină în sânge
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- slăbiciune, amorțeală, furnicăături sau dureri în mâini sau picioare sau în alte părți ale corpului (neuropatie periferică)
- dureri de cap
- afecțiune a rinichilor cu debut brusc
- erupție pe piele
- prezență de sânge în stomac, intestin, scaun sau urină, menstruație abundentă sau sângerare care nu poate fi oprită, provocată de o rană
- tensiune arterială mare.

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- creștere a numărului de celule albe
- infecții la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare)
- lipsa unor bătăi ale inimii, puls slab sau neregulat, amețeală, dificultăți la respirație, disconfort la nivelul pieptului (simptome legate de probleme ale ritmului bătăilor inimii)
- insuficiență cardiacă
- indigestie
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor
- inflamație la nivelul plămânilor, care poate cauza leziuni permanente
- infecții severe în întregul organism (septicemie)
- infecții ale tractului urinar
- valoare crescută de acid uric în sânge (observată la analizele de sânge), care poate cauza gută
- în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice în sânge, ca urmare a distrugerii rapide a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală)
- crampe, dureri sau spasme musculare

- dureri de spate sau dureri articulare
- cancer de piele de tip non-melanom, incluzând cancer de piele cu celule bazale
- senzație de amețelă
- înroșire a pielii
- rupere a unghiilor
- urticarie
- învinețire sau tendință crescută spre învinețire
- sângerare nazală, pete mici, de culoare roșie sau violet cauzate de sângerări sub piele.

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- vedere încețoșată
- infecții fungice severe
- sângerări la nivelul ochiului
- episod temporar de scădere a funcției cerebrale sau neurologice, determinat de lipsa alimentării cu sânge, accident vascular cerebral
- reacții alergice, uneori grave, care pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultate la înghițire sau la respirație, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie)
- vase de sânge inflamate la nivelul pielii, care pot determina o erupție trecătoare pe piele (vasculită cutanată)
- inflamare a țesutului adipos de sub piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IMBRUVICA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IMBRUVICA

- Substanța activă este ibrutinib. Fiecare capsulă conține ibrutinib 140 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microcristalină și lauril sulfat de sodiu (E487)
 - învelișul capsulei: gelatină și dioxid de titan (E171)
 - cerneala tipografică: shellac, oxid negru de fer (E172) și propilenglicol (E1520).

Cum arată IMBRUVICA și conținutul ambalajului

IMBRUVICA sunt capsule albe, opace, având inscripționat cu cerneală neagră pe una din fețe „ibr 140 mg“.

Capsulele sunt furnizate într-un flacon de plastic cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 90 sau 120 de capsule. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate
IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate
ibrutinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMBRUVICA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați IMBRUVICA
3. Cum să luați IMBRUVICA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMBRUVICA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IMBRUVICA și pentru ce se utilizează

Ce este IMBRUVICA

IMBRUVICA este un medicament pentru tratamentul cancerului ce conține substanța activă ibrutinib. Aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein-kinază.

Pentru ce se utilizează IMBRUVICA

Se utilizează în tratamentul următoarelor tipuri de cancer de sânge la adulți:

- Limfom cu celule de manta (LCM), un tip de cancer care afectează ganglionii limfatici. IMBRUVICA se utilizează la pacienții netratați anterior pentru LCM și la care ar fi potrivit transplantul de celule stem din sânge sau în cazul în care boala a revenit sau nu a răspuns la tratament.
- Leucemie limfocitară cronică (LLC), un tip de cancer care afectează globulele albe numite limfocite și care implică și ganglionii limfatici. IMBRUVICA se utilizează la pacienții netratați anterior pentru LLC sau atunci când boala a revenit sau nu a răspuns la tratament.
- Macroglobulinemia Waldenström (MW), un tip de cancer care afectează globulele albe ale sângelui numite limfocite. Se folosește la pacienții netratați anterior pentru MW sau pentru situațiile în care boala a revenit sau nu a răspuns la tratament sau la pacienții pentru care chimioterapia administrată împreună cu un anticorp nu reprezintă o terapie adecvată.

Cum acționează IMBRUVICA

În LCM, LLC și MW, IMBRUVICA acționează prin blocarea tirozin kinazei Bruton, o proteină din organism care ajută celulele canceroase să crească și să supraviețuiască. Blocând această proteină, IMBRUVICA ajută la distrugerea și scăderea numărului de celule canceroase. De asemenea, încetinește agravarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați IMBRUVICA

Nu luați IMBRUVICA

- dacă sunteți alergic la ibrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă luați un medicament pe bază de plante care conține sunătoare, utilizat pentru depresie. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați IMBRUVICA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut vreodată vânătăi sau sângerări neobișnuite sau dacă luați orice medicamente sau suplimente care cresc riscul de sângerare (vezi „**IMBRUVICA împreună cu alte medicamente**“)
- dacă aveți bătăi neregulate ale inimii sau antecedente de bătăi neregulate ale inimii sau insuficiență cardiacă severă sau dacă resimțiți oricare dintre următoarele: dificultăți la respirație, stare de slăbiciune, amețeli, stare de confuzie, leșin sau senzație de leșin, dureri toracice sau umflarea picioarelor
- dacă aveți probleme hepatice, inclusiv dacă ați avut sau aveți o infecție cu virusul hepatitei B (o infecție a ficatului)
- dacă aveți tensiune arterială mare
- dacă ați suferit recent orice intervenție chirurgicală, în special în cazul în care acest lucru ar putea afecta absorbția alimentelor sau medicamentelor la nivelul stomacului sau intestinelor
- dacă aveți planificată orice intervenție chirurgicală, medicul dumneavoastră vă poate cere să nu luați IMBRUVICA pentru o scurtă perioadă de timp (3 până la 7 zile) înainte și după intervenția dumneavoastră chirurgicală.
- dacă aveți probleme cu rinichii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte sau în timp ce luați acest medicament (vezi "**Reacții adverse posibile**").

Când luați IMBRUVICA, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau dacă altcineva observă la dumneavoastră: pierderea memoriei, dificultate în gândire, dificultate la mers sau pierderea vederii – acestea pot fi cauzate de o infecție cerebrală foarte rară dar gravă care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă - LMP).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau dacă altcineva observă la dumneavoastră: amorțeală sau slăbiciune apărută brusc la nivelul membrelor (în special pe o parte a corpului), apariția bruscă a confuziei, probleme de vorbire sau de înțelegere, pierderea vederii, dificultate la mers, pierderea echilibrului sau lipsa coordonării, dureri de cap severe apărute brusc fără cauză cunoscută. Acestea pot fi semne și simptome de accident vascular cerebral.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați durere în partea stângă superioară a abdomenului, durere sub coaste în partea stângă sau la nivelul umărului stâng (acestea pot fi simptome de ruptură de splină) după ce nu mai luați IMBRUVICA.

Efecte la nivelul inimii

Tratamentul cu IMBRUVICA vă poate afecta inima, mai ales dacă suferiți deja de o afecțiune a inimii, cum ar fi afectarea ritmului inimii, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, sau dacă aveți diabet zaharat sau sunteți în vârstă. Efectele ar putea fi severe și ar putea conduce la deces, inclusiv moarte subită. Funcția inimii dumneavoastră va fi verificată înainte de începerea tratamentului și în cursul tratamentului cu IMBRUVICA. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă simțiți întreruperi ale respirației sau dacă aveți dificultăți la respirație în momentul în care vă întindeți, umflare la nivelul labelor picioarelor, gleznelor și picioarelor și slăbiciune/oboseală în timpul tratamentului cu IMBRUVICA - acestea pot fi semne de insuficiență cardiacă.

Infecții

În timpul tratamentului cu IMBRUVICA puteți suferi infecții virale, bacteriene sau fungice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți febră, frisoane, senzație de slăbiciune, confuzie, dureri la nivelul corpului, simptome de răceală sau gripă, senzație de oboseală sau dificultăți la respirație, îngălbenire a pielii sau a ochilor (icter). Acestea pot fi semne ale unei infecții.

Limfohistiocitoză hemofagocitară

Au existat rapoarte rare despre creșterea riscului de activare excesivă a leucocitelor asociate cu inflamația (limfohistiocitoză hemofagocitară), care poate fi letală dacă nu este diagnosticată și tratată din timp. În cazul în care prezentați mai multe simptome, cum ar fi febră, ganglioni umflați, vânătăi sau erupții pe piele, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Analize și evaluări înainte și în timpul tratamentului

Sindromul de liză tumorală (SLT): în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice ca urmare a descompunerii rapide a celulelor canceroase. Acest lucru poate conduce la modificări ale funcției renale, ritm anormal al inimii sau convulsii. Medicul dumneavoastră sau altcineva din echipa medicală poate decide să vă facă analize de sânge pentru a verifica dacă aveți SLT.

Limfocitoză: În primele săptămâni de tratament, analizele de laborator pot indica o creștere a numărului de globule albe (numite „limfocite”) din sângele dumneavoastră. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni. Acest lucru nu înseamnă neapărat agravarea cancerului de sânge de care suferiți. Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul celulelor sanguine înainte sau în timpul tratamentului și, în cazuri rare, poate fi nevoie să vă prescrie un alt medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru interpretarea rezultatelor analizelor.

Evenimente hepatice: medicul dumneavoastră vă va efectua câteva analize de sânge pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corect sau dacă aveți o infecție hepatică, cunoscută sub numele de hepatită virală, sau dacă hepatita B a redevenit activă, ceea ce ar putea fi fatal.

Copii și adolescenți

IMBRUVICA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

IMBRUVICA împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, medicamente pe bază de plante și suplimente alimentare. Acest lucru se datorează faptului că IMBRUVICA poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al IMBRUVICA.

IMBRUVICA vă poate face să sângerați mai ușor. Acest lucru înseamnă că trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care cresc riscul de sângerare. Acestea includ:

- acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofen sau naproxen
- medicamente pentru subțierea sângelui, cum ar fi warfarina, heparina sau alte medicamente împotriva formării cheagurilor de sânge
- suplimente care pot crește riscul de sângerare, cum ar fi uleiul de pește, vitamina E sau semințele de in.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua IMBRUVICA.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente - Efectele IMBRUVICA sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați IMBRUVICA împreună cu oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente numite antibiotice pentru tratarea infecțiilor bacteriene - claritromicină, telitromicină, ciprofloxacina, eritromicină sau rifampicină

- medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice – posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol sau voriconazol
- medicamente pentru tratamentul infecției HIV - ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir sau fosamprenavir
- medicamente folosite pentru a preveni greața și vărsăturile asociate chimioterapiei - aprepitant
- medicamente pentru tratamentul depresiei - nefazodonă
- medicamente numite inhibitori kinazici pentru tratamentul altor tipuri de cancer - crizotinib sau imatinib
- medicamente numite blocante ale canalelor de calciu pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau durerilor în piept - diltiazem sau verapamil
- medicamente numite statine pentru scăderea colesterolului - rosuvastatina
- medicamente pentru inimă/antiaritmice - amiodaronă sau dronedarona
- medicamente pentru prevenirea crizelor convulsive sau pentru tratamentul epilepsiei sau medicamente pentru a trata o afecțiune dureroasă a feței numită nevralgie de trigemen – carbamazepină sau fenitoină.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua IMBRUVICA.

Dacă luați digoxină, un medicament administrat pentru probleme cardiace, sau metotrexat, un medicament utilizat în tratamentul altor tipuri de cancer și pentru reducerea activității sistemului imunitar (de exemplu, în artrita reumatoidă sau psoriazis) trebuie să-l luați cu cel puțin 6 ore înainte sau după administrarea IMBRUVICA.

IMBRUVICA împreună cu alimente

Nu luați Imbruvica cu grepfrut sau portocale de Sevilla (portocale amare) - aceasta include consumul acestora ca atare, sub formă de suc sau administrarea unui supliment ce poate conține aceste fructe. Acest lucru se datorează faptului că acestea pot crește cantitatea de IMBRUVICA din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. IMBRUVICA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există nicio informație cu privire la siguranța administrării IMBRUVICA la femeile gravide.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă foarte eficientă de contracepție în timpul și până la trei luni după tratamentul cu IMBRUVICA pentru a evita să rămână gravide în timpul tratamentului cu IMBRUVICA.

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.
- Nu alăptați în timp ce luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se poate să vă simțiți obosit sau amețit după ce luați IMBRUVICA, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje sau echipamente.

IMBRUVICA conține lactoză

IMBRUVICA conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

IMBRUVICA conține sodiu

IMBRUVICA conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați IMBRUVICA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Limfom cu celule de manta (LCM)

Doza recomandată de IMBRUVICA este de 560 mg o dată pe zi.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/ macroglobulinemia Waldenström (MW)

Doza recomandată de IMBRUVICA este de 420 mg, o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

Cum să luați acest medicament

- Luați comprimatele pe cale orală (pe gură), cu un pahar cu apă.
- Luați comprimatele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi. Nu le rupeți și nu le mestecați.

Dacă luați mai mult IMBRUVICA decât trebuie

Dacă luați mai mult IMBRUVICA decât trebuie, adresați-vă imediat medicului sau mergeți imediat la un spital. Luați comprimatele și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați IMBRUVICA

- Dacă uitați să luați o doză, o puteți lua în aceeași zi, cât mai repede posibil, iar a doua zi veți relua programul obișnuit de administrare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală când trebuie să luați doza următoare.

Dacă încetați să luați IMBRUVICA

Nu opriți tratamentul cu acest medicament decât dacă medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea cu acest medicament:

Nu mai luați IMBRUVICA și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

erupție la nivelul pielii, cu zone denivelate și însoțită de mâncărimi, dificultate la respirație, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului - s-ar putea să aveți o reacție alergică la acest medicament.

Adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru afecțiuni maligne ale limfocitelor B:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră, frisoane, dureri la nivelul corpului, senzație de oboseală, simptome asemănătoare unei răceli sau gripei, dificultate la respirație - acestea ar putea fi semne ale unei infecții (virale, bacteriene sau fungice). Acestea pot include infecții la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare), plămânilor sau pielii

- prezența de sânge în stomac, intestin, scaun sau urină, menstruație abundentă sau sângerare care nu poate fi oprită, provocată de o rană
- învinețire sau tendință crescută spre învinețire
- afte la nivelul gurii
- senzație de amețală
- dureri de cap
- constipație
- greață sau vărsături (senzație sau stare de rău)
- indigestie
- diaree, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze un tratament de înlocuire pentru lichide și săruri sau un alt medicament
- erupție pe piele
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- dureri de spate sau dureri articulare
- crampe, dureri sau spasme musculare
- febră
- număr mic de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocite) sau număr foarte mic de celule albe în sânge – evidențiate la analizele de sânge
- creștere a numărului sau proporției de celule albe în sânge - evidențiate la analizele de sânge
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor.
- tensiune arterială mare
- nivel crescut de „creatinină” în sânge.

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- infecții severe în întregul organism (septicemie)
- infecții ale tractului urinar
- sângerare nazală, pete mici, de culoare roșie sau violet cauzate de sângerări sub piele
- insuficiență cardiacă
- lipsa unor bătaii ale inimii, puls slab sau neregulat amețală, scurtare a respirației, disconfort la nivelul pieptului (simptome legate de probleme de ritm ale inimii)
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită de febră (neutropenie febrilă)
- cancer de piele de tip non-melanom, cel mai frecvent cancer de piele cu celule scuamoase și cu celule bazale
- vedere încețoșată
- înroșire a pielii
- urticarie
- inflamație la nivel pulmonar ce poate cauza leziuni permanente
- valori crescute de „acid uric” în sânge (observat la analizele de sânge), care poate cauza gută
- rupere a unghiilor
- afecțiune a rinichilor cu debut brusc
- slăbiciune, amorțeală, furnicături sau dureri în mâini sau picioare sau în alte părți ale corpului (neuropatie periferică).

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- insuficiență hepatică, inclusiv cazuri care pot determina decesul
- infecții fungice severe
- „reactivarea” hepatitei B (dacă ați avut hepatită B în trecut, aceasta poate reapărea)
- sângerare la suprafața creierului
- confuzie, dureri de cap cu vorbire neinteligibilă (nedeslușită) sau senzație de leșin - acestea ar putea fi semne de hemoragie internă gravă la nivelul creierului
- în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice în sânge, ca urmare a distrugerii rapide a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală)
- reacții alergice, uneori grave, care pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultate la înghițire sau la respirație, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie)

- inflamare a țesutului adipos subcutanat
- episod temporar de scădere a funcției cerebrale sau neurologice, determinat de lipsa alimentării cu sânge, accident vascular cerebral
- sângerări la nivelul ochiului (în unele cazuri asociate cu pierderea vederii)
- stop cardiac (inima nu mai bate)
- bătaii rapide anormale ale inimii
- ulcerații dureroase la nivelul pielii (pyoderma gangrenosum) sau pete roșii, proeminente și dureroase la nivelul pielii, febră și creștere a numărului leucocitelor (acestea pot fi semne ale unei dermatoze neutrofilice febrile acute sau sindrom Sweet)
- umflătură mică și roșie pe piele, care poate sângera cu ușurință (granulom piogenic)
- vase de sânge inflamate la nivelul pielii, care pot determina o erupție trecătoare pe piele (vasculită cutanată).

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

- un număr foarte crescut de globule albe, ceea ce poate face celulele să se adune
- erupție severă pe piele însoțită de bășici și exfolierea pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson).

Pacienți tratați cu IMBRUVICA pentru LCM netratat anterior

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr mic de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocite), număr foarte mic de celule albe în sânge – evidențiate la analizele de sânge
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită de febră (neutropenie febrilă)
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături)
- diaree, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze un tratament de înlocuire pentru lichide și săruri sau un alt medicament
- afte la nivelul gurii
- constipație
- febră
- febră, frisoane, dureri la nivelul corpului, senzație de oboseală, simptome asemănătoare unei răceli sau gripei, dificultate la respirație - acestea ar putea fi semne ale unei infecții (virale, bacteriene sau fungice). Acestea pot include infecții la nivelul plămânilor sau pielii
- nivel crescut de creatinină în sânge
- dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- slăbiciune, amorțeală, furnicături sau dureri în mâini sau picioare sau în alte părți ale corpului (neuropatie periferică)
- dureri de cap
- afecțiune a rinichilor cu debut brusc
- erupție pe piele
- prezență de sânge în stomac, intestin, scaun sau urină, menstruație abundentă sau sângerare care nu poate fi oprită, provocată de o rană
- tensiune arterială mare.

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- creștere a numărului de celule albe
- infecții la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (infecții ale căilor respiratorii superioare)
- lipsa unor bătaii ale inimii, puls slab sau neregulat, amețeală, dificultăți la respirație, disconfort la nivelul pieptului (simptome legate de probleme ale ritmului bătailor inimii)
- insuficiență cardiacă
- indigestie
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor
- inflamație la nivelul plămânilor, care poate cauza leziuni permanente
- infecții severe în întregul organism (septicemie)
- infecții ale tractului urinar
- valoare crescută de acid uric în sânge (observată la analizele de sânge), care poate cauza gută

- în timpul tratamentului împotriva cancerului și uneori chiar și în absența tratamentului au apărut valori neobișnuite ale unor substanțe chimice în sânge, ca urmare a distrugerii rapide a celulelor canceroase (sindrom de liză tumorală)
- crampe, dureri sau spasme musculare
- dureri de spate sau dureri articulare
- cancer de piele de tip non-melanom, incluzând cancer de piele cu celule bazale
- senzație de amețelă
- înroșire a pielii
- rupere a unghiilor
- urticarie
- învinețire sau tendință crescută spre învinețire
- sângerare nazală, pete mici, de culoare roșie sau violet cauzate de sângerări sub piele.

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane)

- vedere încețoșată
- infecții fungice severe
- sângerări la nivelul ochiului
- episod temporar de scădere a funcției cerebrale sau neurologice, determinat de lipsa alimentării cu sânge, accident vascular cerebral
- reacții alergice, uneori grave, care pot include umflare a feței, buzelor, gurii, limbii sau gâtului, dificultate la înghițire sau la respirație, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie)
- vase de sânge inflamate la nivelul pielii, care pot determina o erupție trecătoare pe piele (vasculită cutanată)
- inflamarea țesutului adipos de sub piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IMBRUVICA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IMBRUVICA

- Substanța activă este ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține ibrutinib 140 mg.
 - IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține ibrutinib 280 mg.
 - IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține ibrutinib 420 mg.
 - IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține ibrutinib 560 mg.

- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul comprimatului: siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „**IMBRUVICA conține lactoză**”), stearat de magneziu, celuloză microcristalină, povidonă și lauril sulfat de sodiu (E487);
 - Învelișul filmat al comprimatului: alcool polivinilic, macrogol, talc, oxid de titan (E171); Comprimatele filmate IMBRUVICA 140 mg și IMBRUVICA 420 mg conțin și oxid negru de fer (E172) și oxid galben de fer (E172); Comprimatele filmate IMBRUVICA 280 mg conțin și oxid negru de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172); Comprimatele filmate IMBRUVICA 560 mg conțin și oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată IMBRUVICA și conținutul ambalajului

IMBRUVICA 140 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde (9 mm) de culoare galben-verzui spre verde, gravate cu „ibr” pe o parte și „140” pe cealaltă parte. Fiecare cutie pentru 28 de zile conține 28 de comprimate filmate în 2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate filmate fiecare. Fiecare cutie pentru 30 de zile conține 30 de comprimate filmate în 3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate filmate fiecare.

IMBRUVICA 280 mg comprimate filmate

Comprimate ovale (cu lungimea de 15 mm și lățimea de 7 mm) de culoare violet, gravate cu „ibr” pe o parte și „280” pe cealaltă parte. Fiecare cutie pentru 28 de zile conține 28 de comprimate filmate în 2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate filmate fiecare. Fiecare cutie pentru 30 de zile conține 30 de comprimate filmate în 3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate filmate fiecare.

IMBRUVICA 420 mg comprimate filmate

Comprimate ovale (cu lungimea de 17,5 mm și lățimea de 7,4 mm) de culoare galben-verzui spre verde, gravate cu „ibr” pe o parte și „420” pe cealaltă parte. Fiecare cutie pentru 28 de zile conține 28 de comprimate filmate în 2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate filmate fiecare. Fiecare cutie pentru 30 de zile conține 30 de comprimate filmate în 3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate filmate fiecare.

IMBRUVICA 560 mg comprimate filmate

Comprimate ovale (cu lungimea de 19 mm și lățimea de 8,1 mm) de culoare galben spre portocaliu, gravate cu „ibr” pe o parte și „560” pe cealaltă parte. Fiecare cutie pentru 28 de zile conține 28 de comprimate filmate în 2 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate filmate fiecare. Fiecare cutie pentru 30 de zile conține 30 de comprimate filmate în 3 ambalaje de tip portofel a câte 10 comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.