

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ibrutinibum 140 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Bílá neprůhledná, tvrdá tobolka o délce 22 mm, označená „ibr 140 mg“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL).

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz. bod 5.1)

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tímto léčivým přípravkem musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

MCL

Doporučená dávka k léčbě MCL je 560 mg (čtyři tobolky) jednou denně.

CLL a WM

Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg (tři tobolky) jednou denně (pro podrobnosti o kombinovaných režimech léčby viz bod 5.1).

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem pacientem.

Při podávání přípravku IMBRUVICA v kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den.

Úpravy dávkování

Středně silné a silné inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici ibrutinibu (viz body 4.4 a 4.5).

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 280 mg jednou denně (2 tobolky) v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4.

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 140 mg jednou denně (1 tobolka) nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je přípravek užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4.

Léčba přípravkem IMBRUVICA má být přerušena při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupeň ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem IMBRUVICA obnovena v počáteční dávce. Pokud dojde k recidivě toxicity, denní dávku je třeba snížit o jednu tobolku (140 mg). V případě potřeby lze zvážit druhé snížení dávky o 140 mg. Pokud budou toxické projevy přetrvávat nebo recidivovat i po dvou redukcích dávky, léčivý přípravek je nutné vysadit.

Doporučené úpravy dávky jsou popsány níže:

| Výskyt toxicity | Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity | Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity |
|------------------------|--|---|
| První | Obnovte léčbu dávkou 560 mg denně | Obnovte léčbu dávkou 420 mg denně |
| Druhý | Obnovte léčbu dávkou 420 mg denně | Obnovte léčbu dávkou 280 mg denně |
| Třetí | Obnovte léčbu dávkou 280 mg denně | Obnovte léčbu dávkou 140 mg denně |
| Čtvrtý | Přípravek IMBRUVICA vysaďte | Přípravek IMBRUVICA vysaďte |

Vynechaná dávka

V případě, že není dávka užita v plánovaném čase, lze ji užít co nejdříve tentýž den a následující den pokračovat v normálním rozvrhu dávkování. Pacient však nesmí užít tobolky navíc, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické klinické studie. V klinických studiích hodnotících přípravek IMBRUVICA byli léčeni pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Je nutné zajistit hydrataci a pravidelně monitorovat hladinu kreatininu v plazmě. Pacientům se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) lze podávat přípravek IMBRUVICA pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Údaje ze studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly nárůst expozice ibrutinibu (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) je doporučena dávka 280 mg denně (dvě tobolky). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je doporučena dávka 140 mg denně (jedna tobolka). Pacienty je třeba sledovat na příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování. Podávání přípravku IMBRUVICA pacientům se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) se nedoporučuje.

Závažné onemocnění srdce

Pacienti se těžkým kardiovaskulárním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií přípravku IMBRUVICA.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek IMBRUVICA se užívá perorálně jednou denně a zapíjí se sklenicí vody, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se polykají celé s vodou a nesmí se otevírat, lámat nebo kousat. Přípravek IMBRUVICA se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití přípravků s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příhody související s krvácením

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie.

Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA.

Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancii nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Vyšší riziko závažného krvácení bylo pozorováno u antikoagulancií než u antiagregancií. Při současném podávání s přípravkem IMBRUVICA je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační léčby. Sledujte známky a příznaky krvácení.

Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E.

Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení.

Mechanismus vzniku krvácivých příhod není zcela objasněn. Pacienti s vrozeným sklonem ke krvácení nebyli studováni.

Leukostáza

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů (> 400 000/μl) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem IMBRUVICA. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována.

Ruptura sleziny

Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly pozorovány infekce (včetně sepse, neutropenické sepse, bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí). Některé z těchto infekcí byly spojeny s hospitalizací a úmrtím pacienta. Většina pacientů s fatální infekcí měla také neutropenii. U pacientů má být sledován výskyt horečky, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče.

Po použití ibrutinibu byly hlášeny případy invazivních mykotických infekcí, včetně případů aspergilózy, kryptokokózy a infekcí vyvolaných *Pneumocystis jiroveci*. Hlášené případy invazivních mykotických infekcí byly spojeny s fatálními následky.

Případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) včetně fatálních byly hlášeny po užití ibrutinibu v souvislosti s předcházející nebo současnou imunosupresivní terapií. Lékaři by měli uvažovat o PML při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. Jestliže je podezření na PML, musí být provedena příslušná diagnostická zhodnocení a léčba odložena až do vyloučení PML. V případě, že existují jakékoli pochybnosti, je nutné zvážit odeslání k neurologovi a příslušná diagnostická PML vyšetření včetně zobrazení MRI preferenčně s použitím kontrastní látky, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakovaná neurologická vyhodnocení.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie). Jednou měsíčně je nutné kontrolovat krevní obraz.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba zvážit poměr rizik a přínosů léčby přípravkem IMBRUVICA a dodržovat pokyny pro úpravu dávkování.

Srdeční arytmie a srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, případy ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání. Případy fibrilace síní a flutteru síní byly hlášeny zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory, hypertenzí, akutní infekcí a fibrilací síní v anamnéze. Pacienty je třeba pravidelně klinicky sledovat kvůli přítomnosti srdečních projevů včetně srdeční arytmie a srdečního selhání. Pacienty, u nichž se vyvinou příznaky arytmie nebo nově vzniklé dušnosti, závratě nebo mdloby je třeba klinicky vyšetřit a v případě potřeby provést EKG vyšetření (elektrokardiogram).

U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie.

U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu k přípravku IMBRUVICA, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulancii.

Pacienty je nutné během léčby přípravkem IMBRUVICA monitorovat kvůli známkám a příznakům srdečního selhání. V některých z těchto případů srdeční selhání po vysazení nebo snížení dávky přípravku IMBRUVICA odeznělo nebo se zlepšilo.

Cévní mozkové příhody

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. Mezi případy s hlášenou latencí byla doba mezi zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA a vznikem ischemie v centrálním nervovém systému ve většině případů několik měsíců (v 78 % případů více než měsíc a ve 44 % případů více než 6 měsíců), což poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů (viz bod 4.4 Srdeční arytmie a hypertenze a bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu. Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření.

Nemelanomový karcinom kůže

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s pacienty léčenými srovnávacím přípravkem ve sdružených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 3. U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže.

Virová reaktivace

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy reaktivace hepatitidy B, včetně případů fatálních. Stav viru hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením terapie přípravkem IMBRUVICA. U pacientů s pozitivním výsledkem testů na infekci HBV je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou HBV. Jestliže mají pacienti pozitivní serologii hepatitidy B, musí být před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA konzultován hepatolog a/nebo infektolog a pacient musí být sledován a léčen v souladu s místními léčebnými postupy pro prevenci reaktivace hepatitidy B.

Hypertenze

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytla hypertenze (viz bod 4.8). U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních). HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. HLH se vyznačuje horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami ferritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutné o příznacích HLH informovat. Pacienty, u kterých se vyvinou časný projevy patologické imunitní aktivity, je třeba ihned vyšetřit a je nutné zvážit diagnózu HLH.

Lékové interakce

Souběžné podání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 s přípravkem IMBRUVICA může vést ke zvýšené expozici ibrutinibu a současně k vyššímu riziku toxicity. Naopak, souběžné podání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici přípravku IMBRUVICA a současně k riziku ztráty účinnosti. Proto je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A (viz body 4.2 a 4.5), je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ibrutinib je primárně metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4).

Léky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Současné užívání přípravku IMBRUVICA a léků, které silně nebo středně silně inhibují CYP3A4, může zvýšit expozici ibrutinibu, proto je třeba se silným inhibitorům CYP3A4 vyhnout.

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání velmi silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu u 18 zdravých subjektů nalačno zvýšilo expozici ibrutinibu (C_{\max} a AUC) 29krát resp. 24krát. Simulace za použití podání nalačno naznačila, že silný inhibitor CYP3A4 klarithromycin může zvýšit AUC ibrutinibu 14krát. Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 vorikonazolu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo C_{\max} 6,7krát a AUC 5,7krát. Je třeba se vyhnout silným inhibitorům CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klarithromycin, telithromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Pokud přínos převažuje riziko a silný inhibitor CYP3A4 je nezbytné použít, je nutné snížit dávku přípravku IMBRUVICA na 140 mg (jedna tobolka) po dobu užívání inhibitoru nebo přípravek IMBRUVICA dočasně vysadit (po dobu 7 dnů nebo méně). U pacienta je třeba pečlivě sledovat známky toxicity a pokud je třeba, postupovat dle pokynů k úpravě dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 erythromycinu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo C_{\max} 3,4krát a AUC 3,0krát. Pokud je nezbytné použít středně silný inhibitor CYP3A4 (např. flukonazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron a dronedaron), je nutné dávku přípravku IMBRUVICA snížit na 280 mg (dvě tobolky) po dobu použití inhibitoru. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Slabé inhibitory CYP3A4

Simulace za použití podání nalačno naznačila, že slabé inhibitory CYP3A4 azithromycin a fluvoxamin mohou zvýšit AUC ibrutinibu < 2 krát. Není třeba žádná úprava dávkování v kombinaci se slabými inhibitory. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování.

Současné podávání grapefruitové šťávy, která obsahuje inhibitory CYP3A4, osmi zdravým dobrovolníkům zvýšilo expozici (C_{\max} a AUC) ibrutinibu přibližně 4krát, resp. 2krát.

Během léčby přípravkem IMBRUVICA se nesmí užívat grapefruitová šťáva a plody pomerančovníku hořkého, protože obsahují středně silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2).

Léky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Podání přípravku IMBRUVICA s induktory CYP3A4 může snížit plazmatické koncentrace ibrutinibu.

Současné podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu u 18 zdravých subjektů nalačno snížilo expozici ibrutinibu (C_{\max} a AUC) o 92 % resp. 90 %. Je nutné vyvarovat se současného užívání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). V průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA je kontraindikováno používat přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), protože by mohla být snížena účinnost. Je třeba zvážit alternativní léky se slabší indukcí CYP3A4. V případě, že musí být použit silný nebo středně silný induktor CYP3A4 a prospěch převáží nad rizikem, je nutné u pacienta pečlivě sledovat ztrátu účinnosti (viz body 4.3 a 4.4). Použití středně silných induktorů lze zvážit při současném podávání přípravku IMBRUVICA, avšak pacienty je nutné sledovat na možnou nedostatečnou účinnost přípravku.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní byla při podání jedné dávky 560 mg ibrutinibu nalačno pozorována nižší C_{\max} (viz bod 5.2). Nejsou žádné důkazy, že by nižší C_{\max} byla

klinicky významná a léčivé přípravky zvyšující pH žaludku (např. inhibitory protonové pumpy) byly v pivotních klinických studiích užívány bez omezení.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny ibrutinibem

Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein). Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné klinické údaje o této interakci, nelze vyloučit, že by ibrutinib po podání terapeutické dávky mohl inhibovat intestinální P-gp a BCRP. Pro minimalizaci potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp nebo BCRP s úzkým perorálním terapeutickým rozmezím, jako například digoxin nebo methotrexát, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. Ibrutinib může také inhibovat BCRP v játrech a zvýšit tak expozici léčivým přípravkům, které jsou substrátem hepatálního efluxního transportéru BCRP, například rosuvastatinu.

Ve studii lékových interakcí u pacientů s malignitami B-buněk neměla jednorázová dávka 560 mg ibrutinibu klinicky významný vliv na expozici midazolamu, což je substrát CYP3A4. Ve stejné studii neměly 2 týdny léčby ibrutinibem v dávce 560 mg denně žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel), substrát CYP3A4 midazolam, ani substrát CYP2B6 bupropion.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Z nálezů u zvířat vyplývá, že přípravek IMBRUVICA může způsobit poškození plodu, pokud by byl podán těhotné ženě. Ženy se mají vyvarovat těhotenství v průběhu užívání přípravku IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby. Ženy ve fertilním věku proto musí během léčby přípravkem IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Údaje o použití přípravku IMBRUVICA u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se ibrutinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno.

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost u samců nebo samic potkanů, kteří byli testováni maximální dávkou 100 mg/kg/den (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/den) viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje o účincích ibrutinibu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IMBRUVICA má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Někteří pacienti užívající přípravek IMBRUVICA si stěžovali na únavu, závratě a slabost a tuto možnost je třeba zohlednit při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na údajích získaných od 1552 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA ve třech klinických studiích fáze 2 a sedmi randomizovaných klinických studiích fáze 3 a z postmarketingového sledování. Pacienti s MCL užívali v klinických studiích 560 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně a pacienti s CLL nebo WM užívali v klinických studiích 420 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně. Všichni pacienti užívali v klinických studiích přípravek

IMBRUVICA do progrese onemocnění nebo do doby, kdy již přípravek IMBRUVICA nebyl tolerován.

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, vyrážka, krvácení (např. tvorba modřin), trombocytopenie, nauzea, pyrexie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, pneumonie a hypertenze.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky u pacientů s malignitami B-buněk léčených ibrutinibem a nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo z postmarketingového sledování u pacientů s malignitami B-buněk[†]

| Třídy orgánových systémů | Frekvence (Všechny stupně) | Nežádoucí účinky | Všechny stupně (%) | Stupeň ≥ 3 (%) |
|---|---|---|--------------------|---------------------|
| Infekce a infestace | Velmi časté | Pneumonie ^{*,#} | 14 | 8 |
| | | Infekce horních cest dýchacích | 20 | 1 |
| | | Kožní infekce [*] | 15 | 3 |
| | Časté | Sepse ^{*,#} | 4 | 3 |
| | | Infekce močových cest | 9 | 2 |
| | | Sinusitida [*] | 10 | 1 |
| | Méně časté | Kryptokokové infekce [*] | < 1 | 0 |
| | | Pneumocystické infekce ^{*,#} | 1 | < 1 |
| | | Aspergilové infekce [*] | < 1 | < 1 |
| Reaktivace hepatitidy B ^{@,#} | | < 1 | < 1 | |
| Novotvary maligní, benigní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Časté | Nemelanomový karcinom kůže [*] | 6 | 1 |
| | | Bazocelulární karcinom | 4 | < 1 |
| | | Spinocelulární karcinom | 2 | < 1 |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Neutropenie [*] | 38 | 29 |
| | | Trombocytopenie [*] | 32 | 9 |
| | | Lymfocytóza [*] | 19 | 14 |
| | Časté | Febrilní neutropenie | 4 | 4 |
| | | Leukocytóza | 5 | 4 |
| Vzácné | Syndrom leukostázy | < 1 | < 1 | |
| Poruchy imunitního systému | Časté | Intersticiální plicní onemocnění ^{*,#,#,a} | 2 | < 1 |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | Hyperurikemie | 10 | 1 |
| | Méně časté | Syndrom nádorového rozpadu ^a | 1 | 1 |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Závrať | 12 | < 1 |
| | | Bolest hlavy | 19 | 1 |
| | Časté | Periferní neuropatie ^{*,a} | 8 | < 1 |
| | Méně časté | Cévní mozková příhoda ^{a,#} | < 1 | < 1 |
| | | Tranzitorní ischemická ataka ^a | < 1 | < 1 |
| Vzácné | Ischemická cévní mozková příhoda ^{a,#} | < 1 | < 1 | |
| Poruchy oka | Časté | Rozmazané vidění | 7 | 0 |
| Srdeční poruchy | Časté | Srdeční selhání ^{a,*} | 2 | 1 |
| | | Fibrilace síní | 7 | 4 |
| | | Ventrikulární tachyarytmie ^{*,a,#} | 1 | < 1 |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|----------------|-------------|
| Cévní poruchy | Velmi časté | Krvácení ^{*,#} Tvorba modřin* Hypertenze* | 32 25 18 | 1 1 8 |
| | Časté | Epistaxe Petechie | 8 6 | < 1 0 |
| | Méně časté | Subdurální hematom [#] | 1 | < 1 |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Průjem | 42 | 3 |
| | | Zvracení | 14 | 1 |
| | | Stomatitida* | 14 | 1 |
| | | Nauzea | 28 | 1 |
| | | Zácpa | 16 | < 1 |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně časté | Jaterní selhání ^{*,a,#} | < 1 | < 1 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Velmi časté | Vyrážka* | 35 | 3 |
| | Časté | Kopřivka ^a | 1 | < 1 |
| | | Erytém ^a | 2 | 0 |
| | | Lomivost nehtů ^a | 3 | 0 |
| | Méně časté | Angioedém ^a | < 1 | < 1 |
| Panikulitida ^{*,a} | | < 1 | < 1 | |
| Neutrofilní dermatózy ^{*,a} | | < 1 | < 1 | |
| Není známo | Stevensův-Johnsonův syndrom ^a | Není známo | Není známo | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Velmi časté | Artralgie | 20 | 2 |
| | | Svalové křeče | 14 | < 1 |
| | | Muskuloskeletální bolest* | 37 | 3 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Pyrexie | 22 | 1 |
| | | Periferní otok | 18 | 1 |
| Vyšetření | Velmi časté | Zvýšení kreatininu v krvi | 11 | < 1 |

† Frekvence jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo.

* Zahrnuje více termínů pro nežádoucí účinek.

Zahrnuje případy s fatálními následky.

@ Pro výběr užitý termín nižší úrovně (LLT).

^a Spontánní hlášení z postmarketingového sledování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby a úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Z 1552 pacientů s B-buněčnými malignitami léčených přípravkem IMBRUVICA ukončilo 6 % léčbu primárně v důsledku výskytu nežádoucích účinků. Ty zahrnovaly pneumonii, fibrilaci síní, trombocytopenii, krvácení, neutropenii, vyrážku a artralgi. Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky, se vyskytly přibližně u 8 % pacientů.

Starší pacienti

Z 1552 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA bylo 52 % ve věku 65 let nebo starších.

Pneumonie stupně 3 a vyššího (12 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 5 % pacientů ve věku < 65 let) a trombocytopenie (12 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 6 % pacientů ve věku < 65 let) se vyskytovala častěji u starších pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

Dlouhodobá bezpečnost

U 1178 pacientů (dosud neléčené CLL/SLL n = 162, relabující/refrakterní CLL/SLL n = 646 a relabující/refrakterní MCL n = 370) léčených přípravkem IMBRUVICA byly analyzovány údaje o dlouhodobé bezpečnosti přesahující 5 let. Medián trvání léčby CLL/SLL byl 51 měsíců (rozmezí 0,2 až 98 měsíců), přičemž 70 % bylo léčeno déle než 2 roky a 52 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Medián trvání léčby MCL byl 11 měsíců (rozmezí 0 až 87 měsíců), přičemž 31 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 17 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Celkový známý bezpečnostní profil zůstal u pacientů exponovaných přípravku IMBRUVICA konzistentní, kromě zvyšující se prevalence hypertenze, přičemž žádné nové bezpečnostní problémy nebyly zjištěny. Prevalence

hypertenze stupně 3 nebo vyššího byla 4 % (0. až 1. rok), 6 % (1. až 2. rok), 8 % (2. až 3. rok), 9 % (3. až 4. rok) a 9 % (4. až 5. rok). Incidence během 5letého období byla 11 %.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o účincích předávkování přípravkem IMBRUVICA. Ve studii fáze 1, ve které pacienti užívali až 12,5 mg/kg/den (1400 mg/den), nebylo dosaženo maximální tolerované dávky. V jiné studii, u jednoho zdravého subjektu, který užíval dávku 1680 mg, došlo k reverzibilnímu zvýšení jaterních enzymů stupně 4 [aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT)]. Neexistuje žádné specifické antidotum pro přípravek IMBRUVICA. Pacienty, kteří užijí větší množství, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE27.

Mechanismus účinku

Ibrutinib je silný inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) o malé molekule. Ibrutinib tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem (Cys-481) v aktivním místě BTK, která vede k trvalé inhibici enzymatické aktivity BTK. BTK je člen rodiny Tec kináz a představuje důležitou signální molekulu drah B-buněčného receptoru (BCR) a cytokinového receptoru. BCR dráha se podílí na patogenezi některých B-buněčných malignit, včetně MCL, difúzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), folikulárního lymfomu a chronické lymfocytární leukemie (CLL). BTK zastává ústřední roli v signalizaci přes povrchové receptory B-buněk, která vede k aktivaci drah nezbytných pro vstup (trafficking), chemotaxi a adhezi B-buněk. Preklinické studie ukazují, že ibrutinib účinně inhibuje maligní proliferaci a přežívání B-buněk *in vivo*, stejně jako migraci buněk a adhezi k substrátu *in vitro*.

Lymfocytóza

Po zahájení léčby bylo přibližně u tří čtvrtin pacientů s CLL léčených přípravkem IMBRUVICA pozorováno reverzibilní zvýšení počtu lymfocytů (tj. nárůst o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě a absolutní počet $> 5\,000/\mu\text{l}$), často spojené s redukcí lymfadenopatie. Tento efekt byl rovněž pozorován asi u jedné třetiny pacientů s relabující nebo refrakterní MCL, kteří byli léčeni přípravkem IMBRUVICA. Pozorovaná lymfocytóza s farmakodynamickým účinkem a při absenci jiných klinických nálezů nemá být považována za progresivní onemocnění. U obou typů onemocnění se lymfocytóza typicky objevuje během prvního měsíce léčby přípravkem IMBRUVICA a obvykle vymizí během mediánu doby 8,0 týdnů u pacientů s MCL a 14 týdnů u pacientů s CLL. U některých pacientů bylo pozorováno velké zvýšení počtu cirkulujících lymfocytů (např. $> 400\,000/\mu\text{l}$).

Lymfocytóza nebyla pozorována u pacientů s WM léčených přípravkem IMBRUVICA.

Agregace trombocytů *in vitro*

Ve studii *in vitro* prokázal ibrutinib inhibici kolagenem vyvolané agregace trombocytů. Ibrutinib při použití jiných agonistů agregace trombocytů neukázal žádnou významnou inhibici agregace.

Vliv na QT/QTc interval a srdeční elektrofyzilogii

Vliv ibrutinibu na QTc interval byl hodnocen u 20 zdravých mužů a žen v randomizované, dvojité zaslepené podrobné QT studii s placebem a pozitivními kontrolami. V supratherapeutické dávce 1680 mg neprodloužil ibrutinib QTc interval v žádném klinicky významném rozsahu. Nejvyšší horní hranice oboustranného 90% CI pro rozdíl průměrů mezi ibrutinibem a placebem upravené pro výchozí hodnoty byl pod 10 ms. V této stejné studii bylo pozorováno zkrácení QTc intervalu v závislosti na koncentraci (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] v C_{max} of 719 ng/ml po supratherapeutické dávce 1680 mg).

Klinická účinnost a bezpečnost

MCL

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL byly hodnoceny v jediné otevřené, multicentrické studii fáze 2 (PCYC-1104-CA) u 111 pacientů. Medián věku byl 68 let (rozsah: 40-84 let), 77 % účastníků byli muži a 92 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Pacienti s hodnotou ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 3 nebo vyšší byli ze studie vyloučeni. Medián doby od diagnózy činil 42 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 3 terapie (rozsah: 1 až 5 terapií), včetně 35 % pacientů s předchozí vysokodávkovanou chemoterapií, 43 % s předchozí léčbou bortezomibem, 24 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 11 % s předchozí transplantací autologních nebo allogenních kmenových buněk. Při screeningu mělo 39 % pacientů uzlinové postižení (tzv. bulky disease) (≥ 5 cm), 49 % pacientů mělo vysoce rizikové skóre podle zjednodušeného mezinárodního prognostického indexu MCL (MIPI) a 72 % pacientů bylo v pokročilém stadiu nemoci (extranodální postižení a/nebo postižení kostní dřeně).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 560 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Byla hodnocena odpověď nádoru podle kritérií revidované Mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. Odpovědi na léčbu přípravkem IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: ORR a DOR u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie PCYC-1104-CA)

| | Celkem n = 111 |
|---|---------------------------|
| ORR (%) | 67,6 |
| 95 % CI (%) | (58,0; 76,1) |
| CR (%) | 20,7 |
| PR (%) | 46,8 |
| Medián DOR (CR+PR) (měsíce) | 17,5 (15,8; NR) |
| Medián doby do úvodní odpovědi, měsíce (rozsah) | 1,9 (1,4-13,7) |
| Medián doby do CR, měsíce (rozsah) | 5,5 (1,7; 11,5) |

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; DOR = doba trvání odpovědi; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PR = částečná odpověď; NR = nebylo dosaženo

Údaje o účinnosti byly dále hodnoceny nezávislou hodnotící komisí (IRC), která prokázala hodnotu ORR 69 %, výskyt kompletní odpovědi (CR) 21 % a výskyt částečné odpovědi (PR) 48 %. Medián DOR podle odhadu komise IRC činil 19,6 měsíců.

Celková odpověď na přípravek IMBRUVICA byla nezávislá na předchozí léčbě, včetně bortezomibu a lenalidomidu, nebo na základních rizikových/prognostických faktorech, bulky disease, pohlaví nebo věku.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA byla prokázána v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3, které se účastnilo 280 pacientů s MCL, kteří předtím absolvovali alespoň jednu předchozí léčbu (studie MCL3001). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny užívající perorálně přípravek IMBRUVICA v dávce 560 mg jednou denně po dobu 21 dnů nebo temsirolimus intravenózně v dávce 175 mg v den 1, 8, 15 prvního cyklu následované 75 mg v den 1, 8, 15 každého následujícího 21denního cyklu. Léčba v obou ramenech pokračovala až do progresu

onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozmezí 34 až 88 let), 74 % pacientů byli muži, 87 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Medián doby od diagnózy činil 43 měsíců, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 9 terapií): 51 % s předchozí vysokodávkovou chemoterapií, 18 % s předchozí léčbou bortezomibem, 5 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 24 % po předchozí transplantaci kmenových buněk. V úvodu mělo 53 % pacientů lymfomové masy (≥ 5 cm), 21 % mělo simplifikované skóre MIPI odpovídající vysokému riziku, 60 % mělo extranodální onemocnění a 54 % trpělo postižením kostní dřeně při screeningu.

Přežití bez progresce (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Výsledky účinnosti ve studii MCL3001 jsou uvedeny v tabulce 3 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS je na obrázku 1.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie MCL3001)

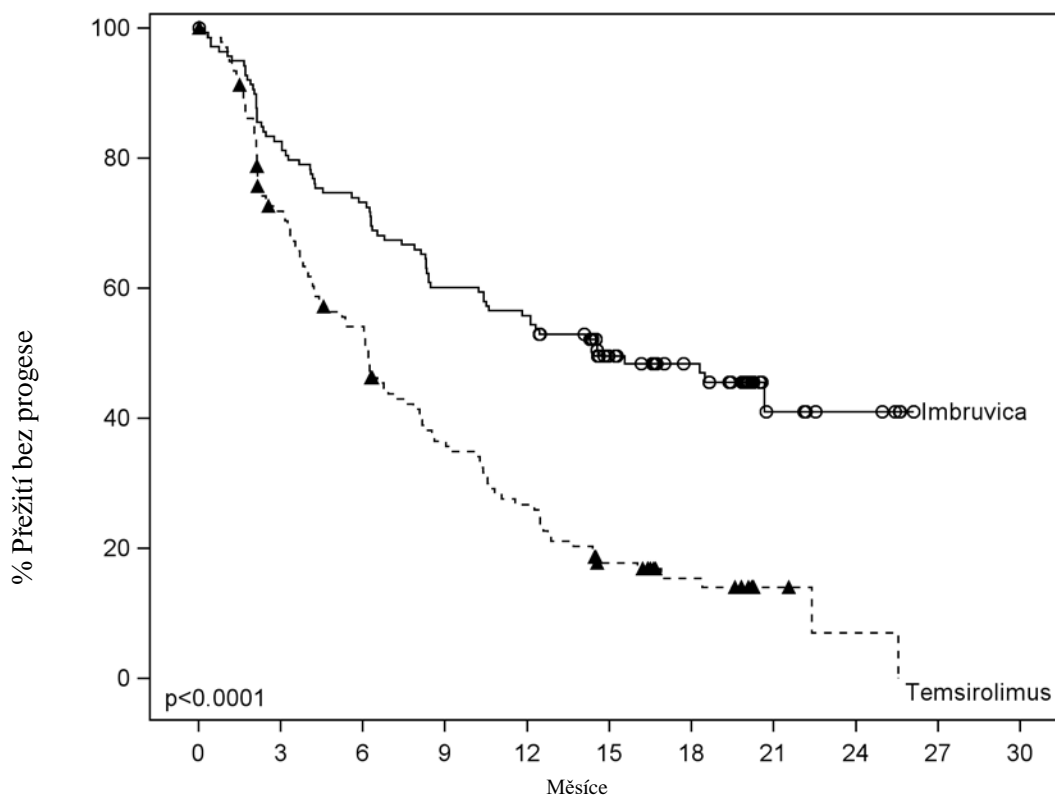
| Cílový parametr | IMBRUVICA n = 139 | Temsirolimus n = 141 |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| PFS ^a | | |
| Medián PFS (95% CI), (měsíce) | 14,6 (10,4; NE) | 6,2 (4,2; 7,9) |
| | HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58] | |
| ORR (%) | 71,9 | 40,4 |
| P-hodnota | p < 0,0001 | |

NE = nelze určit; HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PFS = přežití bez progresce

^a Hodnoceno IRC.

Menší procento pacientů léčených ibrutinibem mělo klinicky významné zhoršení příznaků lymfomu oproti skupině užívající temsirolimus (27 % versus 52 %) a doba do zhoršení příznaků byla pomalejší u ibrutinibu než u temsirolimu (HR 0,27, p < 0,0001).

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS (popluace ITT) ve studii MCL3001



Počet pacientů v riziku

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|-------|
| Imbruvica | 139 | 114 | 101 | 83 | 77 | 45 | 34 | 8 | 5 | 0 | 0 | která |
| Temsirolimus | 141 | 93 | 69 | 45 | 33 | 19 | 11 | 3 | 1 | 0 | 0 | |

—○— Imbruvica - -▲- - Temsirolimus

předem vyloučila v první linii použití chemo-imunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem. Pacienti (n = 269) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo chlorambucilem s počáteční dávkou 0,5 mg/kg ve dnech 1 a 15 každého 28denního cyklu po dobu maximálně 12 cyklů, s povoleným zvýšením dávky až na 0,8 mg/kg v závislosti na snášenlivosti. Pacienti léčení chlorambucilem mohli být převedeni na ibrutinib po potvrzení progresu onemocnění.

Medián věku činil 73 let (rozsah: 65 až 90 let) 63 % účastníků byli muži a 91 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Devadesát jedna procent pacientů mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 0 nebo 1 a 9 % mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 2. Do studie bylo zařazeno 269 pacientů s CLL. Na počátku studie mělo 45 % pokročilé klinické stadium (Rai Stage III nebo IV), 35 % pacientů mělo minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 39 % se vstupní anemií, 23 % se vstupní trombocytopenií, 65 % mělo zvýšený $\beta 2$ mikroglobulin > 3500 mcg/l, 47 % mělo CrCl < 60 ml/min, 20 % pacientů mělo del11q, 6 % pacientů vykazovalo mutaci del17p/tumor protein 53 (TP53) a 44 % pacientů vykazovalo nemutovanou variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (immunoglobulin heavy chain variable region - IGHV).

Přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí (IRC) podle kritérií International Workshop on CLL (IWCLL) prokázalo statisticky významné 84% snížení rizika úmrtí nebo progresu u pacientů v rameni s přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA jsou uvedeny v tabulce 4 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS a OS je jednotlivě uvedena na obrázku 2 a 3.

U ITT populace došlo ke statisticky významnému trvalému zlepšení krevních destiček nebo hemoglobinu ve prospěch ibrutinibu oproti chlorambucilu. U pacientů s výchozí cytopenií bylo trvalé hematologické zlepšení: trombocyty 77,1 % oproti 42,9 %; hemoglobin 84,3 % oproti 45,5 % pro inbrutinib a chlorambucil, v uvedeném pořadí.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA

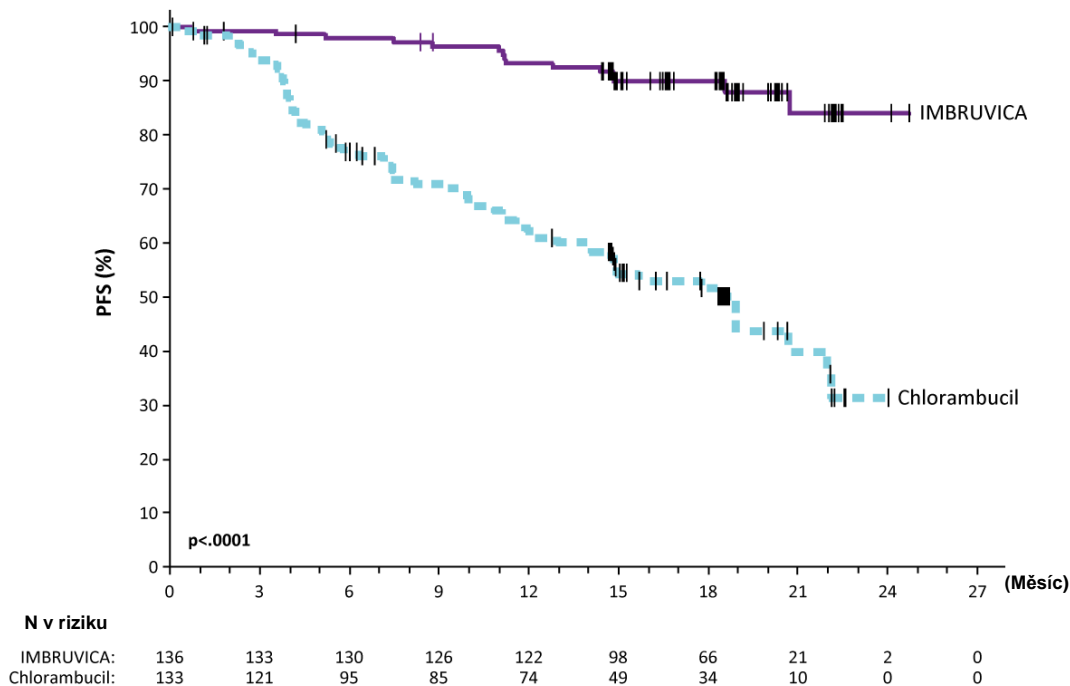
| Cílový parametr | IMBRUVICA n = 136 | Chlorambucil n = 133 |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| PFS^a | | |
| Počet případů (%) | 15 (11,0) | 64 (48,1) |
| Medián (95% CI), měsíce | nedosaženo | 18,9 (14,1; 22,0) |
| HR (95% CI) | 0,161 (0,091; 0,283) | |
| ORR^a (CR + PR) | 82,4% | 35,3% |
| P-hodnota | < 0,0001 | |
| OS^b | | |
| Počet úmrtí (%) | 3 (2,2) | 17 (12,8) |
| HR (95% CI) | 0,163 (0,048; 0,558) | |

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; CR = kompletní odpověď; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď

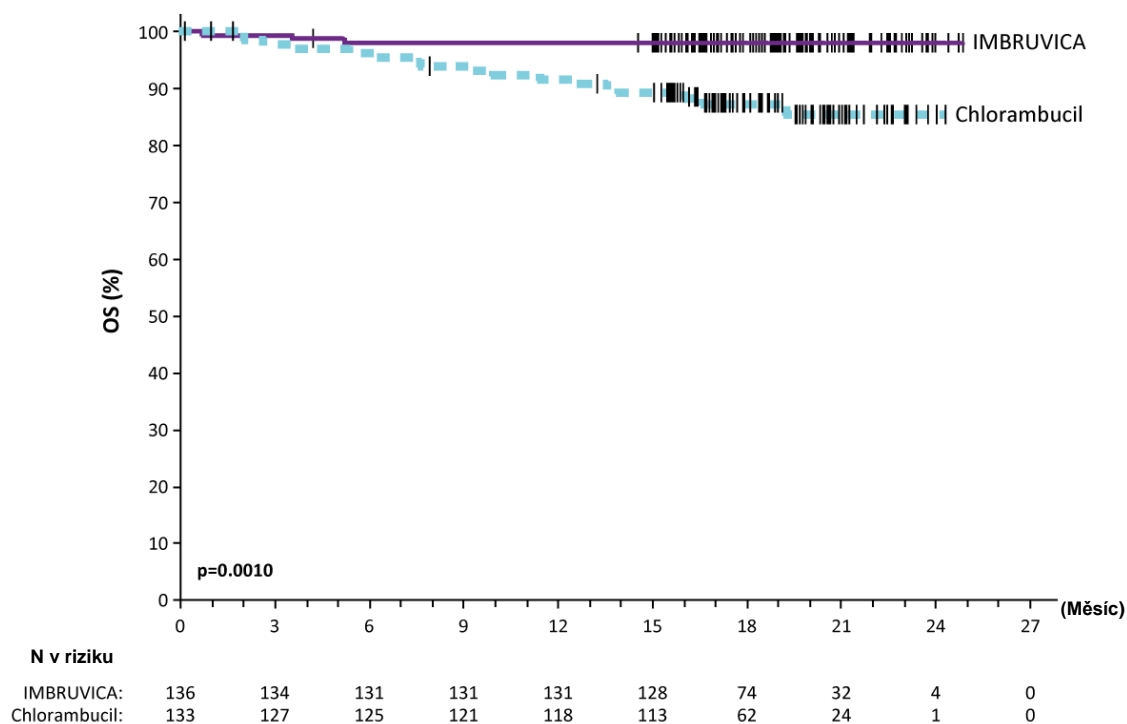
^a hodnocení IRC, medián sledování 18,4 měsíců.

^b Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA



Obrázek 3: Kaplan-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA



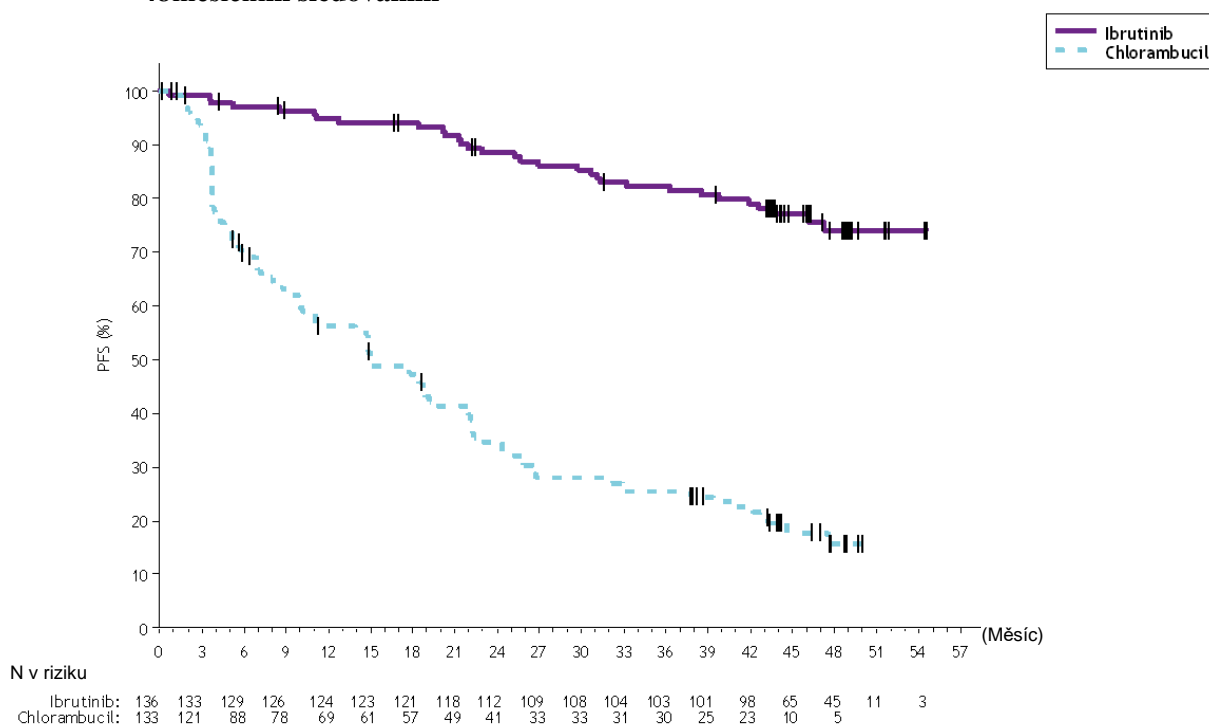
48měsíční sledování

Při mediánu doby sledování v rámci studie trvající 48 měsíců ve studii PCYC-1115-CA a v rámci jejího prodloužení bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 86% snížení rizika úmrtí nebo progresu podle vyhodnocení zkoušejícího. Mediánu zkoušejícím vyhodnoceného PFS nebylo v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA dosaženo, přičemž v rameni léčeném chlorambucilem byl 15 měsíců [95% interval spolehlivosti (10,22; 19,35)]; (poměr rizik =

0,14 [95% interval spolehlivosti (0,09; 0,21)]. Odhad 4letého PFS byl 73,9 % v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 15,5 % v rameni léčeném chlorambucilem. Aktualizovaná Kaplan-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 4. Zkoušejícím hodnocené ORR bylo 91,2 % v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA versus 36,8 % v rameni léčeném chlorambucilem. Výskyt CR podle kritérií IWCLL byl 16,2 % v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA versus 3,0 % v rameni léčeném chlorambucilem. V době dlouhodobého sledování dostalo 73 subjektů (54,9 %) původně randomizovaných do ramene léčeného chlorambucilem jako překříženou léčbu následně ibrutinib. Kaplan-Meierův hraniční odhad OS po 48 měsících v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA byl 85,5 %.

Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1115-CA byly konzistentní u všech vysoce rizikových pacientů s mutací del17p/TP53, del11q a/nebo nemutovaným IGHV.

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA se 48měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (PCYC-1130-CA) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s obinutuzumabem versus chlorambucil v kombinaci s obinutuzumabem. Tato studii zařazovala pacienty, kteří byli ve věku 65 let nebo starší nebo ve věku <65 let s koexistující chorobou, sníženou renální funkcí dle měření clearance kreatininu <70 ml/min nebo s přítomností del17p/mutace TP53. Pacienti (n = 229) byli randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v dávce 420 mg denně do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, nebo chlorambucilem v dávce 0,5 mg/kg 1. a 15. den každého 28denního cyklu po 6 cyklů. V obou ramenech pacienti dostali 1000 mg obinutuzumabu 1., 8. a 15. den prvního cyklu, následovala léčba první den v 5 následujících cyklech (celkem 6 cyklů, každý po 28 dnech). První dávka obinutuzumabu byla rozdělena mezi 1. (100 mg) a 2. (900 mg) den.

Medián věku byl 71 let (rozmezí 40 až 87 let), 64 % byli muži a 96 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 (48 %) nebo 1 až 2 (52 %). Při zahájení studie mělo 52 % pokročilé klinické stadium (stadium III nebo IV dle Raije), 32 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 44 % s výchozí anémií, 22 % s výchozí trombocytopenií, 28 % mělo CrCL <60 ml/min a medián kumulativní škály přidružených onemocnění pro geriatrické pacienty (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics - CIRS-G) byl 4 (rozmezí 0 až 12). Při vstupu do studie vykazovalo 65 % pacientů

CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (del17p/mutace TP53 [18 %], del11q [15 %] nebo nemutovaný IGHV [54 %]).

Přežití bez progresu onemocnění (PFS) hodnocené IRC podle kritérií IWCLL ukázalo v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA 77% statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresu. Při mediánu doby sledování ve studii trvající 31 měsíců nebylo mediánu PFS v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem dosaženo a v rameni léčeném chlorambucilem + obinutuzumabem byl 19 měsíců. Výsledky účinnosti ze studie PCYC-1130-CA jsou uvedeny v tabulce 5 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 5.

Tabulka 5: výsledky účinnosti ve studii PCYC-1130-CA

| Cílový parametr | IMBRUVICA+Obinutuzumab n=113 | Chlorambucil+Obinutuzumab n=116 |
|--|---------------------------------|------------------------------------|
| Přežití bez progresu onemocnění^a | | |
| Počet příhod (%) | 24 (21,2) | 74 (63,8) |
| Medián (95% CI), měsíce | Nebylo dosaženo | 19,0 (15,1; 22,1) |
| HR (95% CI) | 0,23 (0,15; 0,37) | |
| Celkový výskyt odpovědi^a (%) | 88,5 | 73,3 |
| CR ^b | 19,5 | 7,8 |
| PR ^c | 69,0 | 65,5 |

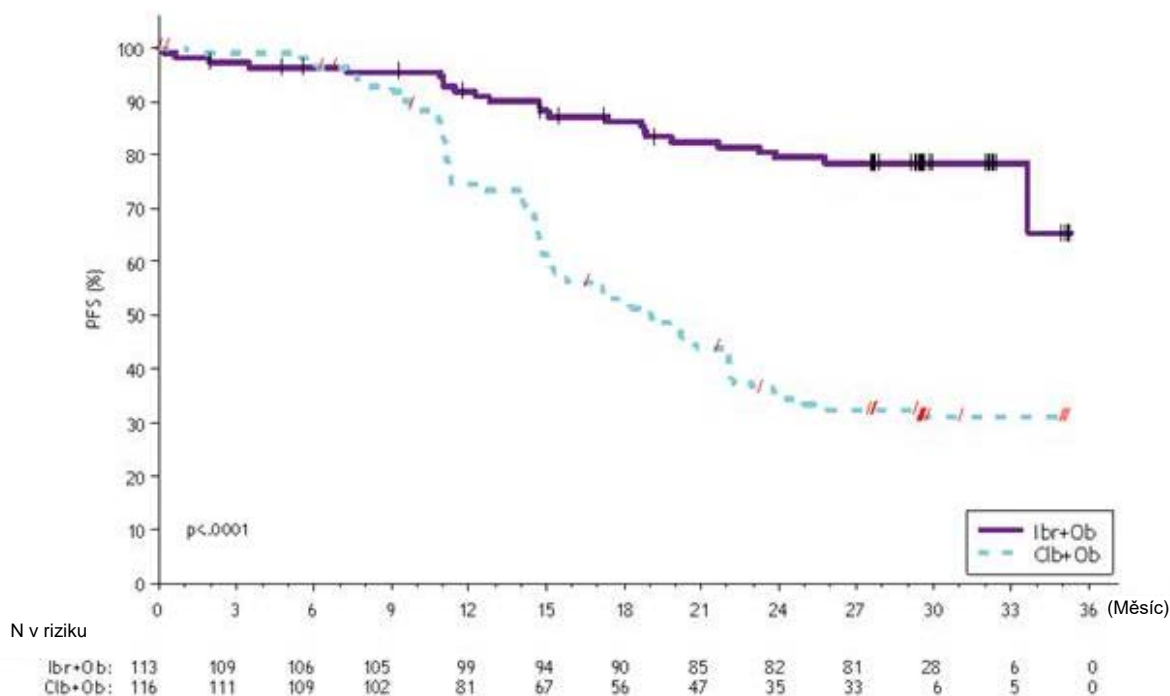
CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď/partial response.

^a Hodnoceno IRC.

^b Zahrnuje 1 pacienta v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA+obinutuzumabem s úplnou odpovědí a neúplným uzdravením kostní dřeně (CRi).

^c PR = PR+nPR.

Obrázek 5: Kaplan-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1130-CA



Léčebné účinky ibrutinibu byly v rámci celé vysoce rizikové populace s CLL/SLL (del17p/mutace TP53, del11q nebo nemutovaný IGHV) konzistentní, s poměrem rizik pro PFS 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,09; 0,27)], jak je uvedeno v tabulce 6. Odhady výskytu přežití bez progresu onemocnění po 2 letech u vysoce ohrožené populace s CLL/SLL byly 78,8 % [95% interval spolehlivosti (67,3; 86,7)] ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a 15,5 % [95% interval spolehlivosti (8,1; 25,2)] ve skupině léčené chlorambucilem + obinutuzumabem.

Tabulka 6: analýza PFS u podskupin (studie PCYC-1130-CA)

| | n | Poměr rizik | 95% interval spolehlivosti |
|---|----------|--------------------|-----------------------------------|
| Všechny subjekty | 229 | 0,231 | 0,145; 0,367 |
| Vysoké riziko (del17p/TP53/del11q/nemutovaný IGHV) | | | |
| Ano | 148 | 0,154 | 0,087; 0,270 |
| Ne | 81 | 0,521 | 0,221; 1,231 |
| Del17p/TP53 | | | |
| Ano | 41 | 0,109 | 0,031; 0,380 |
| Ne | 188 | 0,275 | 0,166; 0,455 |
| FISH | | | |
| Del17p | 32 | 0,141 | 0,039; 0,506 |
| Del11q | 35 | 0,131 | 0,030; 0,573 |
| Jiné | 162 | 0,302 | 0,176; 0,520 |
| Nemutovaný IGHV | | | |
| Ano | 123 | 0,150 | 0,084; 0,269 |
| Ne | 91 | 0,300 | 0,120; 0,749 |
| Věk | | | |
| <65 | 46 | 0,293 | 0,122; 0,705 |
| ≥65 | 183 | 0,215 | 0,125; 0,372 |
| Bulky disease | | | |
| <5 cm | 154 | 0,289 | 0,161; 0,521 |
| ≥5 cm | 74 | 0,184 | 0,085; 0,398 |
| Raiovo stadium | | | |
| 0/II | 110 | 0,221 | 0,115; 0,424 |
| III/IV | 119 | 0,246 | 0,127; 0,477 |
| ECOG podle CRF | | | |
| 0 | 110 | 0,226 | 0,110; 0,464 |
| 1-2 | 119 | 0,239 | 0,130; 0,438 |

Poměr rizik založený na nestratifikované analýze

Reakce související s infuzí jakéhokoli stupně byly pozorovány u 25 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 58 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem. Reakce související s infuzí stupně 3 nebo vyššího nebo závažné reakce související s infuzí byly pozorovány u 3 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 9 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (E1912) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem (IR) versus standardní chemoimunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR). Do této studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL nebo SLL ve věku 70 let nebo mladší. Pacienti s del17p byli ze studie vyloučeni. Pacienti (n=529) byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny léčené buď IR nebo FCR. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Fludarabin se podával v dávce 25 mg/m² a cyklofosfamid se podával v dávce 250 mg/m², oba 1., 2. a 3. den 1. až 6. cyklu. Léčba rituximabem byla zahájena v rameni léčeném IR ve 2. cyklu a v rameni léčeném FCR v 1. cyklu a podával se v dávce 50 mg/m² 1. den prvního cyklu, 325 mg/m² 2. den prvního cyklu a 500 mg/m² 1. den v 5 následujících cyklech, celkem v 6 cyklech. Každý cyklus trval 28 dní.

Medián věku byl 58 let (rozmezí 28 až 70 let), 67 % byli muži a 90 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 (98 %) nebo 2 (2 %). Při zahájení mělo 43 % pacientů stadium dle Raie III nebo IV a 59 % pacientů mělo CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (mutace TP53 [6 %], del11q [22 %] nebo nemutovaný IGHV [53 %]).

S mediánem doby sledování 37 měsíců jsou výsledky účinnosti ve studii E1912 uvedeny v tabulce 7. Kaplan-Meierovy křivky PFS, hodnocené podle kritérií IWCLL, a OS jsou znázorněny na obrázcích 6, respektive 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii E1912

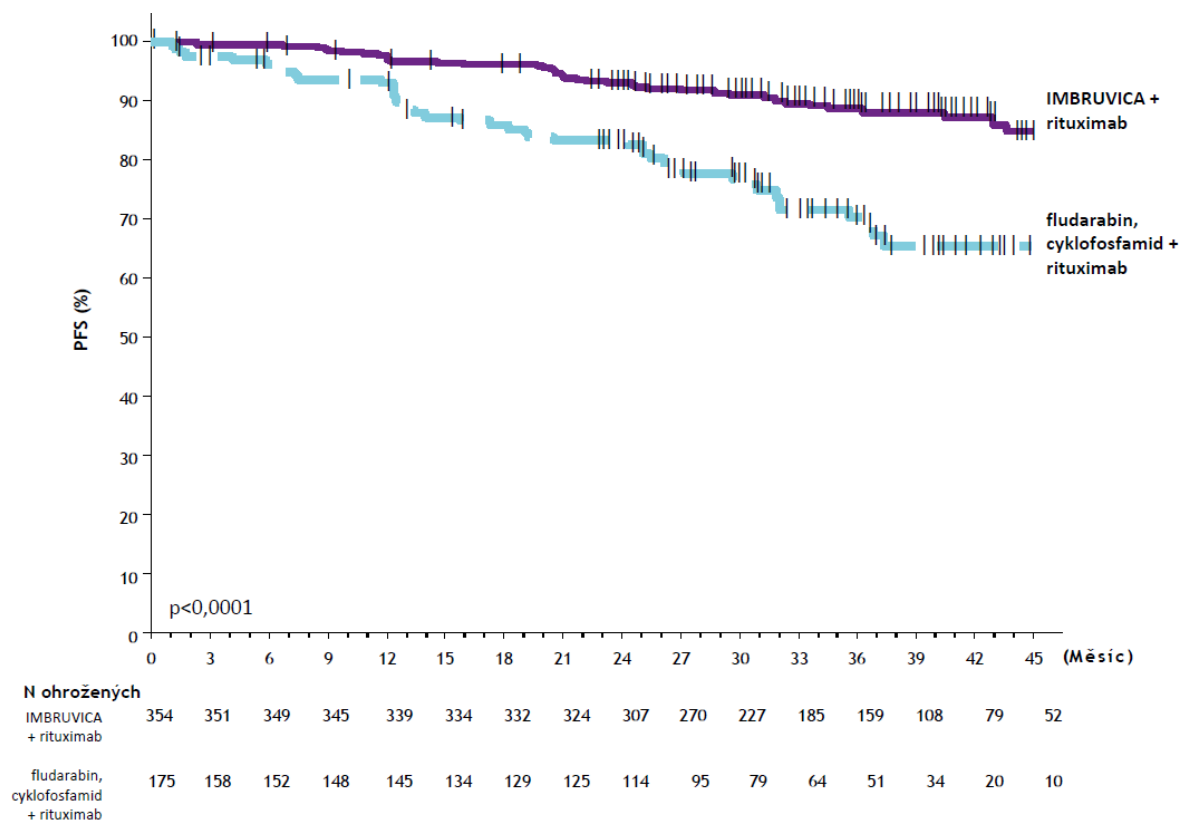
| Cílový parametr | Ibrutinib+rituximab (IR) n=354 | Fludarabin, cyklofosfamid a rituximab (FCR) n=175 |
|--|-----------------------------------|--|
| Přežití bez progrese onemocnění | | |
| Počet příhod (%) | 41 (12) | 44 (25) |
| Progrese onemocnění | 39 | 38 |
| Úmrtí | 2 | 6 |
| Medián (95% interval spolehlivosti), měsíce | NE (49,4, NE) | NE (47,1, NE) |
| HR (95% interval spolehlivosti) | 0,34 (0,22; 0,52) | |
| Hodnota p ^a | <0,0001 | |
| Celkové přežití | | |
| Počet úmrtí (%) | 4 (1) | 10 (6) |
| HR (95% interval spolehlivosti) | 0,17 (0,05; 0,54) | |
| Hodnota p ^a | 0,0007 | |
| Celkový výskyt odpovědi^b (%) | 96,9 | 85,7 |

^a Hodnota p je z nestratifikovaného log-rank testu.

^b Hodnoceno zkoušejícím.

HR = poměr rizik; NE = nehodnotitelné

Obrázek 6: Kaplan-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii E1912



Léčebný účinek ibrutinibu byl konzistentní napříč populací s vysoce rizikovými CLL/SLL (mutace TP53, del11q nebo nemutovaný IGHV) s PFS HR 0,23 [95% interval spolehlivosti (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, jak je uvedeno v tabulce 8. Odhad výskytu PFS po 3 letech pro vysoce rizikovou CLL/SLL

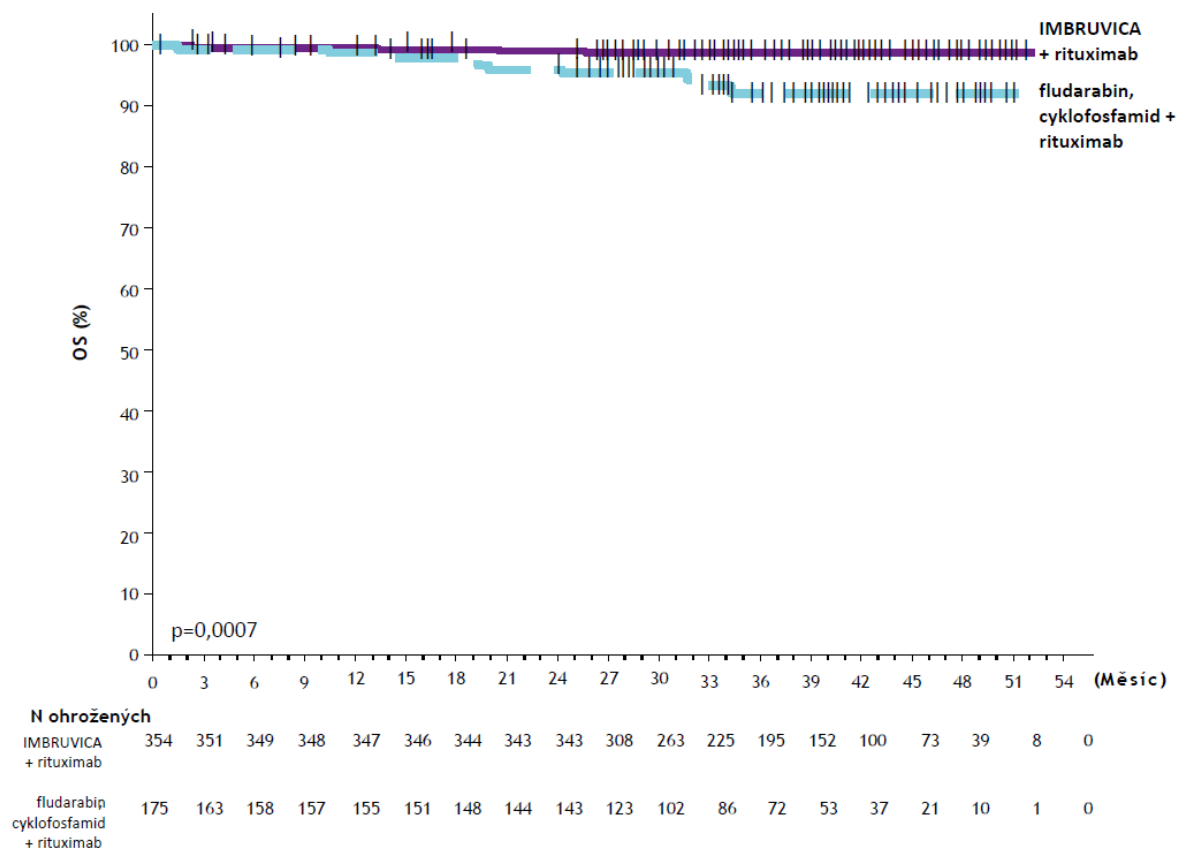
populaci byl 90,4 % [95% interval spolehlivosti (85,4; 93,7)] v rameni léčeném IR a 60,3 % [95% interval spolehlivosti (46,2; 71,8)] v rameni léčeném FCR.

Tabulka 8: Analýza PFS u podskupin (studie E1912)

| | n | Poměr rizik | 95% interval spolehlivosti |
|--|----------|--------------------|-----------------------------------|
| Všechny subjekty | 529 | 0,340 | 0,222; 0,522 |
| Vysoké riziko (TP53/del11q/nemutovaný IGHV) | | | |
| Ano | 313 | 0,231 | 0,132; 0,404 |
| Ne | 216 | 0,568 | 0,292; 1,105 |
| del11q | | | |
| Ano | 117 | 0,199 | 0,088; 0,453 |
| Ne | 410 | 0,433 | 0,260; 0,722 |
| Nemutovaný IGHV | | | |
| Ano | 281 | 0,233 | 0,129; 0,421 |
| No | 112 | 0,741 | 0,276; 1,993 |
| Bulky disease | | | |
| <5 cm | 316 | 0,393 | 0,217; 0,711 |
| ≥5 cm | 194 | 0,257 | 0,134; 0,494 |
| Raiovo stadium | | | |
| 0/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 |

Poměr rizik je založen na nestratifikované analýze

Obrázek 7: Kaplan-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii E1912



*Pacienti s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu
Monoterapie*

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s CLL byla prokázána v jedné nekontrolované studii a v jedné randomizované kontrolované studii. Otevřená multicentrická studie (PCYC-1102-CA) zahrnovala 51 pacientů s relabující nebo refrakterní CLL, kterým byla podávána dávka 420 mg jednou denně. Přípravek IMBRUVICA byl podáván až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozsah: 37 až 82 let), medián doby od diagnózy činil 80 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 4 terapie (rozsah: 1 až 12 terapií), včetně 92,2 % pacientů s předchozí léčbou nukleosidovým analogem, 98,0 % s předchozí léčbou rituximabem, 86,3 % s předchozí léčbou alkylačním činidlem, 39,2 % s předchozí léčbou bendamustinem a 19,6 % s předchozí léčbou ofatumumabem. Na počátku mělo 39,2 % pacientů klinické stadium Rai IV; 45,1 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 35,3 % mělo del17p a 31,4 % mělo del11q.

Celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) byl hodnocen podle kritérií 2008 IWCLL zkoušejícími a nezávislou hodnotící komisí (IRC). Celkový výskyt léčebné odpovědi hodnocený pomocí nezávislé hodnotící komise při následném sledování s mediánem doby 16,4 měsíců u 51 pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním byl 64,7 % (95 % CI: 50,1 %, 77,6 %), ve všech případech se jednalo o parciální odpověď. Celkový výskyt léčebné odpovědi zahrnující výskyt částečných odpovědí (PR) s lymfocytózou byl 70,6 %. Medián doby do odpovědi činil 1,9 měsíce. Hodnota DOR se pohybovala v rozmezí 3,9 až 24,2 měsíce. Mediánu DOR nebylo dosaženo.

U pacientů s relabující nebo refrakterní CLL byla provedena randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící přípravek IMBRUVICA oproti ofatumumabu (PCYC-1112-CA). Pacienti (n = 391) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo ofatumumabem po dobu až 12 dávek (300/2 000 mg). Padesát sedm (57) pacientů randomizovaných k léčbě ofatumumabem bylo po progresu převedeno na přípravek IMBRUVICA. Medián věku činil 67 let (rozsah: 30-88 let), 68 % účastníků byli muži a 90 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 91 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 13 terapií). Na počátku studie mělo 58 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm. Třicet dva procent (32 %) pacientů mělo delecí 17p (přičemž 50 % pacientů mělo mutaci spočívající v delecí 17p/mutaci TP53), 24 % mělo delecí 11q a 47 % pacientů mělo nemutovaný IGHV.

Přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí podle kritérií IWCLL prokázalo statisticky významné 78 % snížení rizika úmrtí nebo progresu u pacientů v rameni užívajícím přípravek IMBRUVICA. OS prokázala statisticky významné 57 % snížení rizika úmrtí u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1112-CA jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie PCYC-1112-CA)

| Cílový parametr | IMBRUVICA n= 195 | Ofatumumab n = 196 |
|---|--|-------------------------------|
| Medián PFS | Nedosaženo | 8,1 měsíců |
| | HR = 0,215 [95 % CI: 0,146; 0,317] | |
| OS ^a | HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c | |
| ORR ^{d,e} (%) | 42,6 | 4,1 |
| ORR včetně PR s lymfocytózou ^d (%) | 62,6 | 4,1 |

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu PR= částečná odpověď

^a Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

^b Pacienti randomizovaní k léčbě ofatumumabem byli v případě potřeby při zahájení léčby přípravkem IMBRUVICA vyloučeni.

^c Analýza senzitivity, ve které nebyli pacienti převedeni z ramene s ofatumumabem vyloučeni k datu první dávky přípravku IMBRUVICA.

^d Podle IRC. Ke confirmaci odpovědi je zapotřebí opakované CT vyšetření.

^e Všechny dosažené PR; $p < 0,0001$ pro ORR.

Medián sledování ve studii = 9 měsíců

Účinnost byla obdobná v rámci všech zkoumaných podskupin, včetně pacientů s delecí a bez delecí 17p, předem stanoveným stratifikačním faktorem (tabulka 10).

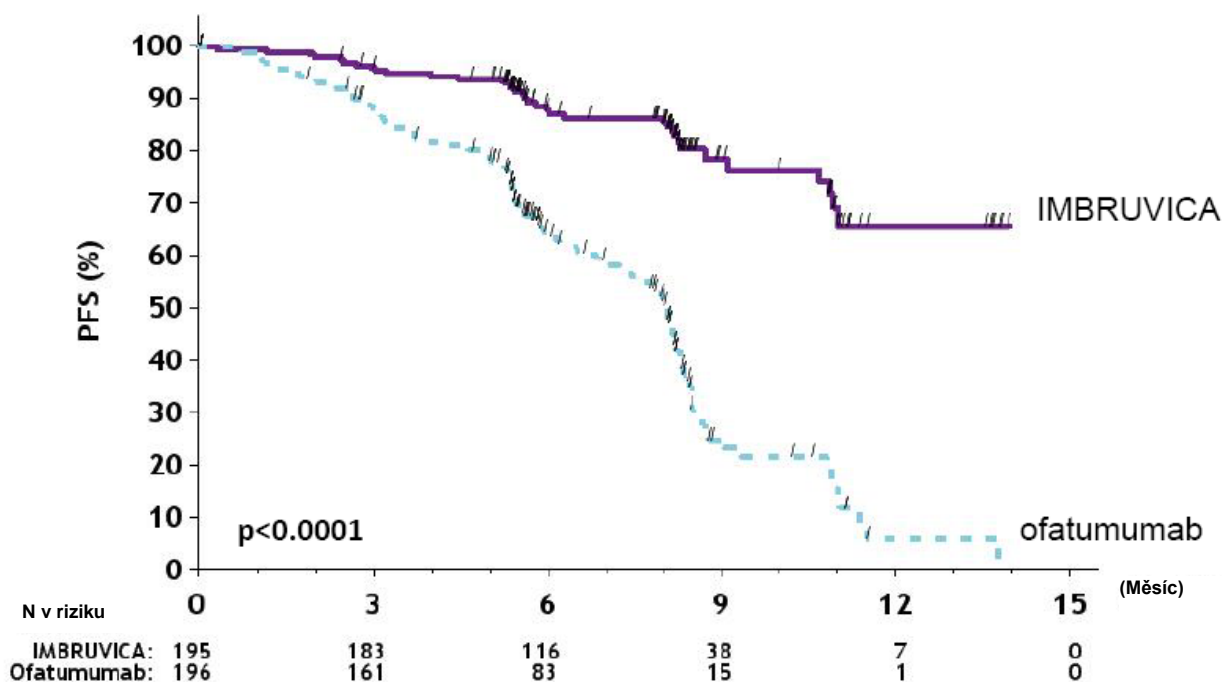
Tabulka 10: Analýza podskupiny s ohledem na PFS (Studie PCYC-1112-CA)

| | n | Poměr rizika | 95 % CI |
|--|----------|---------------------|----------------|
| Všichni jedinci | 391 | 0,210 | (0,143; 0,308) |
| Delece17P | | | |
| Ano | 127 | 0,247 | (0,136; 0,450) |
| Ne | 264 | 0,194 | (0,117; 0,323) |
| Refrakterní onemocnění na léčbu na bázi purinových analogů | | | |
| Ano | 175 | 0,178 | (0,100; 0,320) |
| Ne | 216 | 0,242 | (0,145; 0,404) |
| Věk | | | |
| < 65 | 152 | 0,166 | (0,088; 0,315) |
| ≥ 65 | 239 | 0,243 | (0,149; 0,395) |
| Počet předchozích léčení | | | |
| < 3 | 198 | 0,189 | (0,100; 0,358) |
| ≥ 3 | 193 | 0,212 | (0,130; 0,344) |
| Bulky disease | | | |
| < 5 cm | 163 | 0,237 | (0,127; 0,442) |
| ≥ 5 cm | 225 | 0,191 | (0,117; 0,311) |

Poměr rizika je založen na nestratifikované analýze.

Na obrázku 8 jsou znázorněny Kaplan-Meierovy křivky pro PFS.

Obrázek 8: Kaplan-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112-CA

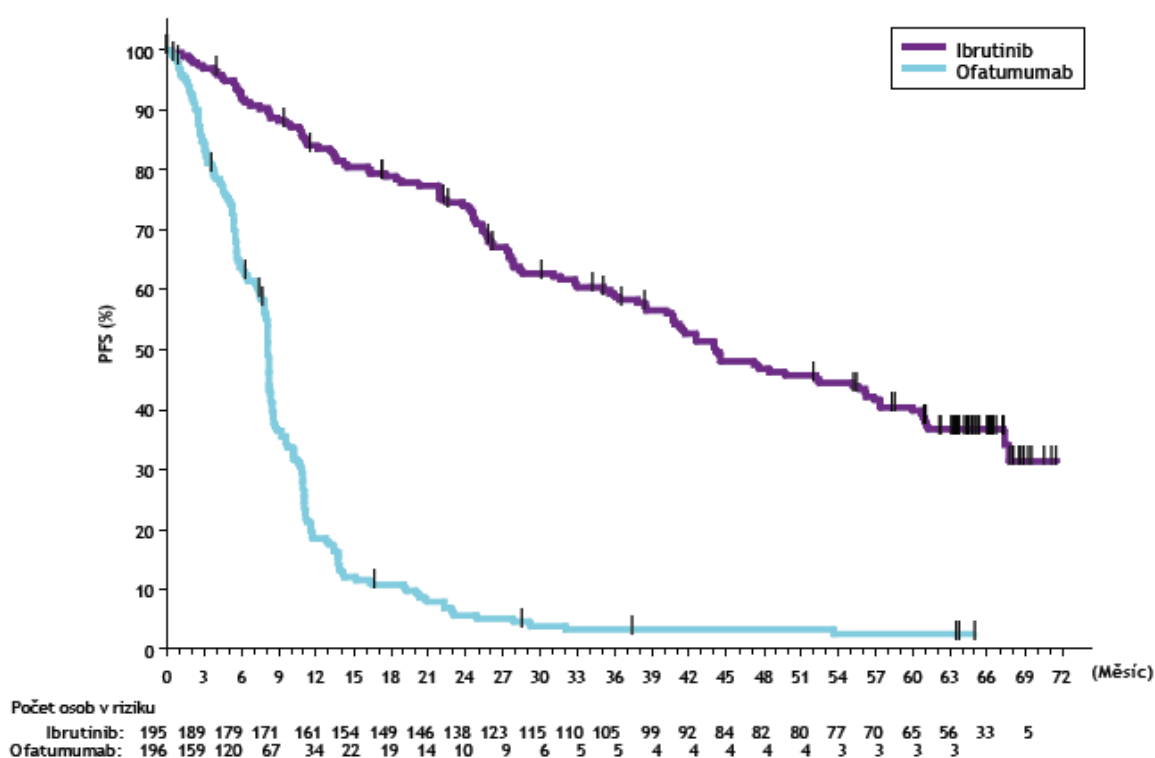


Finální analýza při 65měsíčním sledování

Při mediánu doby sledování v rámci studie trvající 65 měsíců ve studii PCYC-1112-CA bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 85% snížení rizika úmrtí nebo progresu onemocnění podle hodnocení zkoušejícího. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS podle kritérií IWCLL byl 44,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (38,47; 56,18)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 8,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (7,79; 8,25)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,11; 0,20)]. Aktualizovaná Kaplan-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 9. Zkoušejícím hodnocené ORR v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA bylo 87,7 % versus 22,4 % v rameni léčeném ofatumumabem. V době finální analýzy, 133 (67,9 %) ze 196 subjektů původně randomizovaných do skupiny léčené ofatumumabem přešlo na léčbu ibrutinibem. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS2 (doba od randomizace do události PFS po první následné antineoplastické terapii) podle kritérií IWCLL byl 65,4 měsíců [95% interval spolehlivosti (51,61; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 38,5 měsíců [95% interval spolehlivosti (19,98; 47,24)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,54 [95% interval spolehlivosti (0,41; 0,71)]. Medián OS byl 67,7 měsíců [95% interval spolehlivosti (61,0; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA.

Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1112-CA byly u všech vysoce rizikových pacientů s delecí 17p/mutace TP53, delecí 11q a/nebo nemutovaným IGHV konzistentní.

Obrázek 9: Kaplan-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112-CA při finální analýze se 65měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů, po předchozí léčbě CLL, byly dále hodnoceny v randomizované multicentrické dvojité zaslepené studii fáze 3 s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s BR ve srovnání s kombinací placebo + BR (studie CLL3001). Pacienti (n = 578) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny k léčbě přípravkem IMBRUVICA 420 mg užívaným denně nebo placebem v kombinaci s BR až do progresse onemocnění nebo rozvoje nepřijatelné toxicity. Všichni pacienti dostávali BR v maximálně šesti 28denních cyklech. Bendamustin byl podáván v dávce 70 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut v cyklu 1, v dnech 2 a 3 a v cyklech 2 až 6 v dnech 1 a 2. Celkem bylo podáno maximálně 6 cyklů. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² první den prvního cyklu a v dávce 500 mg/m² vždy první den v cyklech 2 až 6. Devadesát (90) pacientů randomizovaných do skupiny placebo + BR přešlo do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v návaznosti na progresi potvrzenou IRC. Medián věku byl 64 let (rozmezí 31 až 86 let), 66 % pacientů byli muži, 91 % bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 6 let, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 11). Při vstupu mělo 56 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 26 % mělo delecii 11q.

Přežití bez progresse (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) dle kritérií IWCLL. Výsledky účinnosti ve studii CLL3001 jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie CLL3001)

| Cílový parametr | IMBRUVICA + BR n = 289 | Placebo + BR n = 289 |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| PFS ^a | | |
| Medián (95% CI), měsíce | Nedosaženo | 13,3 (11,3; 13,9) |
| | HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276] | |
| ORR ^b % | 82,7 | 67,8 |
| OS ^c | HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024] | |

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu

^a Hodnoceno IRC.

^b Hodnoceno IRC, ORR (kompletní odpověď, kompletní odpověď s neúplnou obnovou kostní dřeně, částečná nodulární odpověď, částečná odpověď).

^c Medián OS nebyl dosažen u obou ramen.

WM

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u WM (lymfoplazmocytární lymfom vylučující IgM) byla vyhodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii u 63 již léčených pacientů. Medián věku činil 63 let (rozsah: 44 až 86 let), 76 % účastníků byli muži a 95 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 74 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 11 terapií). Na počátku studie byl medián hodnoty IgM v séru 3,5 g/dl a 60 % pacientů bylo anemických (hodnota hemoglobinu ≤ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 420 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. ORR a DOR byly hodnoceny podle kritérií z Third International Workshop of WM. Odpovědi na přípravek IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: ORRa DOR u pacientů s WM

| | Celkem (n = 63) |
|--------------------------------|------------------------|
| ORR (%) | 87,3 |
| 95 % CI (%) | (76,5; 94,4) |
| VGPR (%) | 14,3 |
| PR (%) | 55,6 |
| MR (%) | 17,5 |
| Medián DOR v měsících (rozsah) | NR (0,03+, 18,8+) |

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; NR = nebylo dosaženo; MR = malá léčebná odpověď;

PR = částečná odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; ORR = MR + PR + VGPR

Medián doby pozorování ve studii = 14,8 měsíce

Medián doby do odpovědi byl 1,0 měsíce (rozsah: 0,7 až 13,4 měsíce).

Výsledky účinnosti léčby byly taktéž posouzeny. IRCa ukázaly 83 % ORR, přičemž velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) byla zaznamenána u 11 % a částečná odpověď (PR) u 51 % pacientů.

Kombinovaná terapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA při WM byla dále hodnocena u pacientů s dosud neléčenou nebo již léčenou WM v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené studii přípravku IMBRUVICA fáze 3 v kombinaci s rituximabem versus placebo v kombinaci s rituximabem (PCYC-1127-CA). Pacienti (n=150) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně nebo placebem v kombinaci s rituximabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Rituximab byl podáván jednou týdně v dávce 375 mg/m² 4 po sobě jdoucí týdny (1. až 4. týden), následovala druhá kúra podávání rituximabu jednou týdně 4 po sobě jdoucí týdny (17. až 20. týden).

Medián věku byl 69 let (rozmezí 36 až 89 let), 66 % byli muži a 79 % běloši. Devadesát tři procenta pacientů měla výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1 a 7 % pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 2. Čtyřicet pět procent pacientů bylo dosud neléčených a 55 % již léčeno bylo. Medián doby od diagnózy byl 52,6 měsíce (u dosud neléčených pacientů = 6,5 měsíce a u pacientů již léčených = 94,3 měsíce). U již léčených pacientů byl medián počtu předchozích terapií 2 (rozmezí 1 až 6 terapií). Při zahájení byl medián hodnoty sérového IgM 3,2 g/dl (rozmezí 0,6 až 8,3 g/dl), 63 % pacientů byla anemická (hemoglobin ≤ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l) a mutace MYD88 L265P byly přítomny u 77 % pacientů, nepřítomny u 13 % pacientů a u 9 % pacientů nebylo možno stav mutace vyhodnotit.

Přežití bez progresu onemocnění (progression free survival - PFS) hodnocené prostřednictvím IRC ukázalo 80%, statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresu v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1127-CA jsou uvedeny v tabulce 13 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 10. Poměry rizik pro PFS u dosud neléčených pacientů, již léčených pacientů a pacientů s mutacemi MYD88 L265P nebo bez nich byly konzistentní s poměry rizik pro PFS v populaci ITT.

Tabulka 13: výsledky účinnosti ve studii PCYC-1127-CA

| Cílový parametr | IMBRUVICA+R n=75 | Placebo+R n=75 |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| Přežití bez progresu onemocnění^a | | |
| Počet příhod (%) | 14 (18,7) | 42 (56,0) |
| Medián (95% CI), měsíce | Nebylo dosaženo | 20,3 (13,7; 27,6) |
| HR (95% CI) | 0,20 (0,11; 0,38) | |
| TTnT | | |
| Medián (95% CI), měsíce | Nebylo dosaženo | 18,1 (11,1; NE) |
| HR (95% CI) | 0,1 (0,04; 0,23) | |
| Nejlepší celková odpověď^b (%) | | |
| CR | 2,7 | 1,3 |
| VGPR | 22,7 | 4,0 |
| PR | 46,7 | 26,7 |
| MR | 20,0 | 14,7 |
| Celkový výskyt odpovědi (CR, VGPR, PR, MR)^b (%) | 92,0 | 46,7 |
| Medián trvání celkové odpovědi, měsíce (rozmezí) | Nebylo dosaženo (1,9+; 36,4+) | 24,8 (1,9; 30,3+) |
| Výskyt odpovědi (CR, VGPR, PR)^b (%) | 72,0 | 32,0 |
| Medián trvání odpovědi, měsíce (rozmezí) | Nebylo dosaženo (1,9+; 36,4+) | 21,2 (4,6; 25,8) |
| Výskyt setrvalého zlepšení hemoglobinu^{b, c} (%) | 73,3 | 41,3 |

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizik; MR = malá léčebná odpověď; NE = nelze odhadnout; PR = částečná odpověď; R = rituximab; TTnT = doba do další léčby; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď

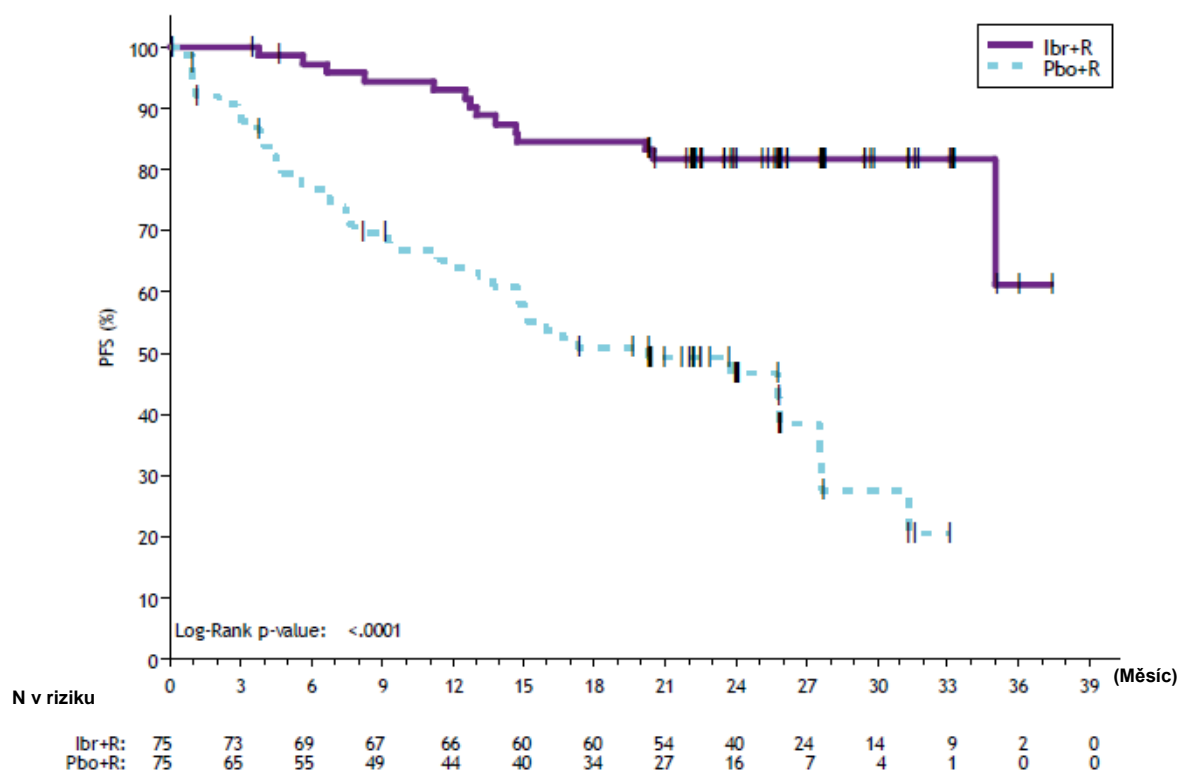
^a Hcnoceno IRC.

^b Hodnota p související s výskytem odpovědi byla <0,0001.

^c Definováno jako zvýšení o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě bez ohledu na výchozí hodnotu nebo jako zvýšení na >11 g/dl se zlepšením $\geq 0,5$ g/dl, pokud výchozí hodnota byla ≤ 11 g/dl.

Medián následného pozorování ve studii = 26,5 měsíce.

Obrázek 10: Kaplan-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1127-CA



Reakce související s infuzí stupně 3 nebo 4 byly pozorovány u 1 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 16 % pacientů léčených placebem+rituximabem.

Vzplanutí nádoru ve formě vzestupu IgM se vyskytlo u 8,0 % subjektů ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 46,7 % subjektů ve skupině léčené placebem+rituximabem.

Studie PCYC-1127-CA měla separátní rameno s 31 pacientem s již léčenou WM, u kterých selhala předchozí léčba zahrnující rituximab a kteří dostávali přípravek IMBRUVICA v monoterapii. Medián věku byl 67 let (rozmezí 47 až 90 let). Osmdesát jedno procento pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 a 19 % mělo výchozí výkonnostní stav dle ECOG 2. Medián počtu předchozích terapií byl 4 (rozmezí 1 až 7 terapií). Výskyt odpovědi pozorovaný IRC v rameni s monoterapií byl 71 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR). Celkový výskyt odpovědi pozorovaný IRC v rameni s monoterapií byl 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR, 16 % MR). Při mediánu doby pozorování ve studii 34 měsíců (rozmezí 8,6+ až 37,7 měsíce) nebylo mediánu trvání odpovědi dosaženo.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem IMBRUVICA u všech podskupin pediatrické populace s MCL, CLL a lymfoplazmacytárním lymfomem (LPL) (informace o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ibrutinib je po perorálním podání rychle absorbován s mediánem hodnoty T_{max} 1 až 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost nalačno ($n = 8$) byla 2,9 % (90 % CI = 2,1 – 3,9) a dvojnásobná v případě kombinace s jídlem. Farmakokinetika ibrutinibu se významně neliší u pacientů s různými B-buněčnými malignitami. Expozice ibrutinibu se zvyšuje s dávkou až do 840 mg. Hodnota AUC v rovnovážném stavu pozorovaná u pacientů při dávce 560 mg činila 953 ± 705 ng h/ml (průměr \pm směrodatná odchylka). Podání ibrutinibu v lačném stavu vedlo přibližně k 60 % expozici (AUC_{last}) v

porovnání se stavem 30 minut před, 30 minut po (v sytém stavu) nebo 2 hodiny po snídani s vysokým obsahem tuků.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců, kterým byla podána jedna dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní, v porovnání se samotným ibrutinibem, byly geometrické střední poměry (90% CI) 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) a 38 % (26-53 %) jednotlivě pro AUC_{0-24} , AUC_{last} , a C_{max} .

Distribuce

Reverzibilní vazba ibrutinibu na lidské plazmatické proteiny *in vitro* činila 97,3 %, bez závislosti na koncentraci v rozmezí od 50 do 1 000 ng/ml. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu ($V_{d,ss}/F$) byl přibližně 10 000 l.

Metabolismus

Ibrutinib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibiční aktivitou vůči BTK přibližně 15krát nižší, než je aktivita ibrutinibu. Podíl CYP2D6 na metabolismu ibrutinibu je minimální.

Z tohoto důvodu nejsou nutná žádná bezpečnostní opatření u pacientů s různými genotypy CYP2D6.

Eliminace

Zdánlivá clearance (CL/F) je přibližně 1 000 l/h. Poločas ibrutinibu je 4 až 13 hodin.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného [^{14}C]-ibrutinibu zdravým jedincům bylo přibližně 90 % radioaktivity vyloučeno do 168 hodin, přičemž většina (80 %) se vylučuje stolicí a < 10 % močí. Nezměněný ibrutinib tvořil přibližně 1 % radioaktivně značeného exkrecečního produktu ve stolici a v moči nebyl přítomen.

Zvláštní populace

Starší osoby

Populační farmakokinetika ukázala, že věk nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s přípravkem IMBRUVICA.

Pohlaví

Údaje z populační farmakokinetiky ukázaly, že pohlaví nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Rasa

Nejsou k dispozici dostatečná data k vyhodnocení vlivu rasy na farmakokinetiku ibrutinibu.

Tělesná hmotnost

Údaje z populační farmakokinetiky ukazují, že tělesná hmotnost (rozsah: 41 až 146 kg; průměr [SD]): 83 [19 kg]) měla zanedbatelný vliv na clearance ibrutinibu.

Porucha funkce ledvin

Ibrutinib má minimální renální clearance; vylučování metabolitů močí činí < 10 % dávky. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické studie. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Byla provedena studie u neoncologických pacientů s poruchou funkce jater, kterým byla nalačno podána jednorázová dávka 140 mg léčivého přípravku. Vliv poruchy funkce jater se podstatně lišil mezi jednotlivci, ale v průměru bylo pozorováno 2,7násobné, 8,2násobné, respektive 9,8násobné zvýšení expozice (AUC_{last}) ibrutinibu u subjektů s lehkou ($n = 6$,

Child-Pugh třída A), středně těžkou (n = 10, Child-Pugh třída B) a těžkou (n = 8, Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater. Volná frakce ibrutinibu se zvyšovala s mírou poruchy funkce, a dosáhla hodnoty 3,0, 3,8, resp. 4,8 % u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater oproti 3,3 % v plazmě odpovídajících zdravých kontrol v rámci této studie. Odpovídající zvýšení expozice ($AUC_{\text{unbound, last}}$) nevázanému ibrutinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se odhaduje na 4,1násobek, 9,8násobek, resp. 13násobek původní hodnoty (viz bod 4.2).

Společné podání s transportními substráty/inhibitory

In vitro studie ukázaly, že ibrutinib není substrátem P-gp ani jiných významných transportérů vyjma OCT2. Dihydrodiolový metabolit a jiné metabolity jsou substráty P-gp. Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem P-gp a BCRP (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány ve studiích trvajících 13 týdnů u potkanů a psů. Bylo zjištěno, že ibrutinib vyvolává gastrointestinální účinky (měkká stolice/průjem a/nebo zánět) a lymfoidní deplece u potkanů a psů užívajících dávku, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek (NOAEL), odpovídající 30 mg/kg/den u obou těchto zvířecích druhů. Na základě průměrné expozice (AUC) při klinické dávce 560 mg/den činil poměr AUC 2,6 resp. 21 při podání dávky NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) u samců a samic potkanů a 0,4 resp. 1,8 při podání dávky NOAEL u samců a samic psů. Nejnižší dávka s pozorovatelným negativním účinkem LOEL (Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/den) u psa odpovídala 3,6násobku (samci) resp. 2,3násobku (samice) klinické dávky. U potkanů byla pozorována středně těžká atrofie acinárních buněk pankreatu (považována za nežádoucí účinek) při dávkách ≥ 100 mg/kg u potkaních samců (2,6x AUC expozice), zatímco u samic nebyla tato atrofie pozorována při dávkách až do 300 mg/kg/den (21,3násobné rozpětí AUC expozice). U samic potkanů, kterým byla podána dávka ≥ 100 mg/kg/den (20,3násobné rozpětí AUC expozice), byl pozorován mírný úbytek trabekulární a kortikální kosti. Všechny gastrointestinální, lymfatické a kostní potíže se upravily po rekonvalescenci v délce 6-13 týdnů. Nálezy na pankreatu se částečně upravily po srovnatelné rekonvalescenční periodě.

Studie juvenilní toxicity nebyly provedeny.

Kancerogenita/genotoxicita

Ibrutinib nebyl kancerogenní v 6měsíční studii u transgenních (Tg.rasH2) myší v perorálních dávkách až 2000 mg/kg/den s hranicí expozice odpovídající přibližně 23- (samci) až 37násobku (samice) AUC ibrutinibu u člověka při denní dávce 560 mg.

Ibrutinib neměl genotoxické vlastnosti při experimentech na bakteriích, savcích buňkách nebo myších.

Reprodukční toxicita

U březích samic potkanů byl ibrutinib v dávce 80 mg/kg/den spojen se zvýšeným výskytem postimplantačních ztrát, viscerálních malformací (na úrovni srdce a velkých cév) a změn na skeletu při expozici odpovídající 14násobku AUC u pacientů s denní dávkou 560 mg. Při dávce ≥ 40 mg/kg/den byl ibrutinib spojen se sníženou fetální tělesnou hmotností (poměr AUC $\geq 5,6$ v porovnání s denní dávkou 560 mg u pacientů). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 10 mg/kg/den (přibližně 1,3násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně (viz bod 4.6).

U březích králíků byl ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den nebo vyšší spojován se skeletálními malformacemi (fúze sterny) a ibrutinib v dávce 45 mg/kg/den byl spojován se zvýšenou postimplantační ztrátou. Ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den způsobil malformace u králíků (přibližně 2násobek AUC ibrutinibu u pacientů s MCL s denní dávkou 560 mg a 2,8násobek expozice u pacientů s CLL nebo WM užívajících ibrutinib v denní dávce 420 mg). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 5 mg/kg/den (přibližně 0,7násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně) (viz bod 4.6).

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost samců nebo samic potkanů při maximálních testovaných dávkách 100 mg/kg/den (HED 16 mg/kg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Černý inkoust:

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s polypropylenovým s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Každá krabička obsahuje jednu lahvičku obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/945/001 (90 tvrdých tobolek)

EU/1/14/945/002 (120 tvrdých tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. října 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.