1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 140 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 140 mg zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 280 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 280 mg zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 420 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 420 mg zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 560 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana 560 mg zawiera 112 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
Żółtozielone do zielonych, okrągłe tabletki (9 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „140” z drugiej strony.

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
Fioletowe, podłużne tabletki (długości 15 mm i szerokości 7 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „280” z drugiej strony.

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
Żółtozielone do zielonych, podłużne tabletki (długości 17,5 mm i szerokości 7,4 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „420” z drugiej strony.

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
Żółte do pomarańczowych, podłużne tabletki (długości 19 mm i szerokości 8,1 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „560” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

MCL
Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg raz na dobę.

CLL i WM
Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1).
Zalecana dawka w leczeniu WM to 420 mg raz na dobę.

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA w skojarzeniu z terapiami anty-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA przed rytuksymabem lub obinutuzumabem, gdy jest podawany tego samego dnia.

Dostosowanie dawki
Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3., neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem

IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o 140 mg. W razie potrzeby, można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.

Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono poniżej:

Wystąpienie toksyczności	**MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu**	**CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu**
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

Pominięcie dawki
W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy
Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby, zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Ciężkie choroby serca
Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem
Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu leczniczego IMBRUVICA. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.
Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu IMBRUVICA u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Leukostaza
Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/µl) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

Zakażenia
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwinfekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg standardów postępowania.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub

behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzewania PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Cytopenie
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, związane z leczeniem cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Niemiarowość rytmu serca
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów, w celu wykrycia niemiarowości rytmu serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia, należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby, wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA.
U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA, należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Zespół rozpadu guza
Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

Rak skóry niebędący czerniakiem
Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Reaktywacja wirusa
U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować

przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

Nadciśnienie
U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

Interakcje lekowe
Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA, a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA (patrz punkt 4.6).

Nietolerancja substancji pomocniczych
Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).

<u>Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu</u>
Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.

Silne inhibitory CYP3A4
Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o, odpowiednio, 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna, może zwiększać AUC ibrutynibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, worykonazolu, powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać, w razie potrzeby, wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4
U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max}

o 3,4-razy, a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron), należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg w trakcie stosowania inhibitora.
Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Łagodne inhibitory CYP3A4
Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że umiarkowane inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina, mogą zwiększać AUC ibrutynibu o < 2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby, przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki.

Jednocześnie podawany sok grejpfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, gdyż one zawierają umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu
Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o, odpowiednio, 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii.
Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.

Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu
Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji, nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym, takie jak digoksyna czy metotreksat należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA. Ibrutynib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP3A4 na poziomie jelitowym i dlatego może zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4 wrażliwe na metabolizm CYP3A w jelitach. Brak danych klinicznych dotyczących tej interakcji. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ibrutynibu z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 z wąskim indeksem terapeutycznym (takimi jak dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, cyklosporyna, syrolimus i takrolimus).

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i może wpływać na ekspresję innych enzymów i transporterów, sterowanych przez receptor konstytutywny androstanów (ang. *constitutive androstane receptor*, CAR), np. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 i MRP2. Znaczenie kliniczne nie jest znane, lecz ekspozycja na substraty CYP2B6 (takie jak efawirenz i bupropion) oraz na koregulowane enzymy może zmniejszać się podczas jednoczesnego podawania z ibrutynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja kobiet
Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono, że produkt leczniczy IMBRUVICA może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany ciężarnym kobietom. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu IMBRUVICA i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcyjną podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie ma obecnie danych dotyczących tego, czy ibrutynib może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej, zatem kobiety stosujące metody hormonalne powinny dodatkowo zastosować metodę mechaniczną.

Ciąża
Nie należy stosować produktu leczniczego IMBRUVICA podczas ciąży. Brak danych dotyczących stosowania produktu IMBRUVICA u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ibrutynib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią dzieci. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg mc./dobę) (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu ibrutynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt IMBRUVICA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię i należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były biegunka, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. (≥ 5%) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi[†]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*[#] Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie skóry*	16 18 14	10 1 3
	Często	Posocznica*[#] Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok*	5 10 10	4 2 1
	Niezbyt często	Reaktywacja wirusa WZW B[@]	< 1	< 1
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem* Rak podstawnokomórkowy Rak kolczystokomórkowy	6 3 2	1 < 1 < 1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Małopłytkowość	30 21	26 10
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza	5 2 1	5 1 1
	Rzadko	Leukostaza	< 1	< 1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*[,#, a]	2	< 1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zespół rozpadu guza[a] Hiperurykemia	1 8	1 2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	13	1
	Często	Neuropatia obwodowa*[,a] Zawroty głowy	5 9	<1 0
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków	7	4
	Niezbyt często	Tachyarytmia komorowa[*,a,b]	1	<1
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*[#] Siniaczenie* Nadciśnienie*	31 22 12	1 1 5
	Często	Krwawienie z nosa Wybroczyny	8 7	< 1 0
	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy[#]	1	1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej * Nudności Zaparcia	39 13 12 25 16	3 < 1 1 1 < 1

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby*,[a]	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	31	3
	Często	Pokrzywka[a] Rumień[a] Łamliwość paznokci[a]	1 2 3	< 1 0 0
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy [a] Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej*,[a]	< 1 <1	< 1 0
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona[a]	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Skurcze mięśniowe Ból mięśniowo-szkieletowy*	14 14 30	1 < 1 3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka Obrzęk obwodowy	20 15	2 1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.
* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.
# W tym przypadki śmiertelne.
@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).
a Raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.
b Częstość obliczono na podstawie danych z badań klinicznych monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1200 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B-komórkowych, 5% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków, krwotok i trombocytopenia. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 7% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1200 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 64% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego występowało częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA (12% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 7% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat).

Bezpieczeństwo długoterminowe

Przeanalizowano długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z 4 lat od 1177 pacjentów (CLL / SLL n = 807 i MCL n = 370) leczonych produktem IMBRUVICA. Mediana czasu trwania leczenia CLL / SLL wynosiła 45 miesięcy, przy czym 70% i 40% pacjentów otrzymywało leczenie przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy, przy czym 31% i 14% pacjentów otrzymywało leczenie przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt IMBRUVICA pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 6% (rok 1-2), 8% (rok 2-3) i 8% (rok 3-4). Częstość występowania w okresie 4 lat wynosiła 10%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu, u jednego zdrowego osobnika otrzymującego dawkę 1680 mg, wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4 [aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt IMBRUVICA. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana, należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27.

Mechanizm działania
Ibrutynib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

Limfocytoza
U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, po rozpoczęciu terapii, odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. ≥ 50% zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby > 5000/µl), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. > 400 000/µl).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek *in vitro*
W badaniu *in vitro*, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca
Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu QT, z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między

ibrutynibem, a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono, zależne od stężenia, skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

MCL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z nawracającym i lekoopornym MCL oceniano u 111 pacjentów w jednym otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 (PCYC-1104-CA). Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 40 do 84 lat), 77% było mężczyzn, a 92% było rasy kaukaskiej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 42 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres od 1 do 5 terapii), w tym 35% z wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią, 43% z wcześniej stosowanym bortezomibem, 24% z wcześniej stosowanym lenalidomidem, a 11% z wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek szpiku. Wyjściowo, 39% pacjentów miało tzw. *bulky disease* zmiany (≥ 5 cm), 49% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI (ang. *Simplified MCL International Prognostic Index*), a 72% miało zaawansowaną chorobę [lokalizacja pozawęzłowa i (lub) zajęcie szpiku] w czasie wizyty przesiewowej.

Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodkin's lymphoma*-NHL). Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 2 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 2: ORR i DOR u pacjentów z nawracającym lub lekoopornym MCL (badanie PCYC-1104-CA)

	N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediana DOR (CR+PR) (miesiące)	17,5 (15,8; NR)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (zakres)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana czasu do CR, miesiące (zakres)	5,5 (1,7-11,5)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PR = odpowiedź częściowa; NR = nie osiągnięto

Dane dotyczące skuteczności były dalej oceniane przez niezależną komisję IRC (ang. *Independent Review Committee*) i wykazano ORR wynoszącą 69%, z 21% całkowitej odpowiedzi (CR) i 48% częściowej odpowiedzi (PR). Oszacowana przez IRC mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy.

Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia w tym bortezomibem i lenalidomidem lub towarzyszącego ryzyka (czynników prognostycznych), *"bulky disease"*, płci czy wieku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA wykazano w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 3, obejmującym 280 pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (badanie MCL3001). Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA doustnie w dawce 560 mg raz na dobę przez 21 dni lub temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg w dniach 1., 8., 15. pierwszego cyklu, a następnie w dawce 75 mg w dniach 1., 8., 15. każdego następnego 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 34; 88 lat), 74% było mężczyzn, a 87% było rasy kaukaskiej. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 43 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii

wyniosła 2 (zakres: 1 do 9 terapii), w tym 51% z wcześniejszą chemioterapią dużymi dawkami, 18% z wcześniejszym leczeniem bortezomibem, 5% z wcześniejszym leczeniem lenalidomidem, a 24% z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Na początku badania, 53% pacjentów miało „*bulky disease*" (≥ 5 cm), 21% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI, 60% miało lokalizację pozawęzłową, a 54% zajęcie szpiku w czasie wizyty przesiewowej.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC wg zaktualizowanych kryteriów IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaka nieziarniczego (NHL). Wyniki skuteczności z badania MCL3001 przedstawiono w Tabeli 3., a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pokazuje wykres 1.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym MCL (badanie MCL3001)

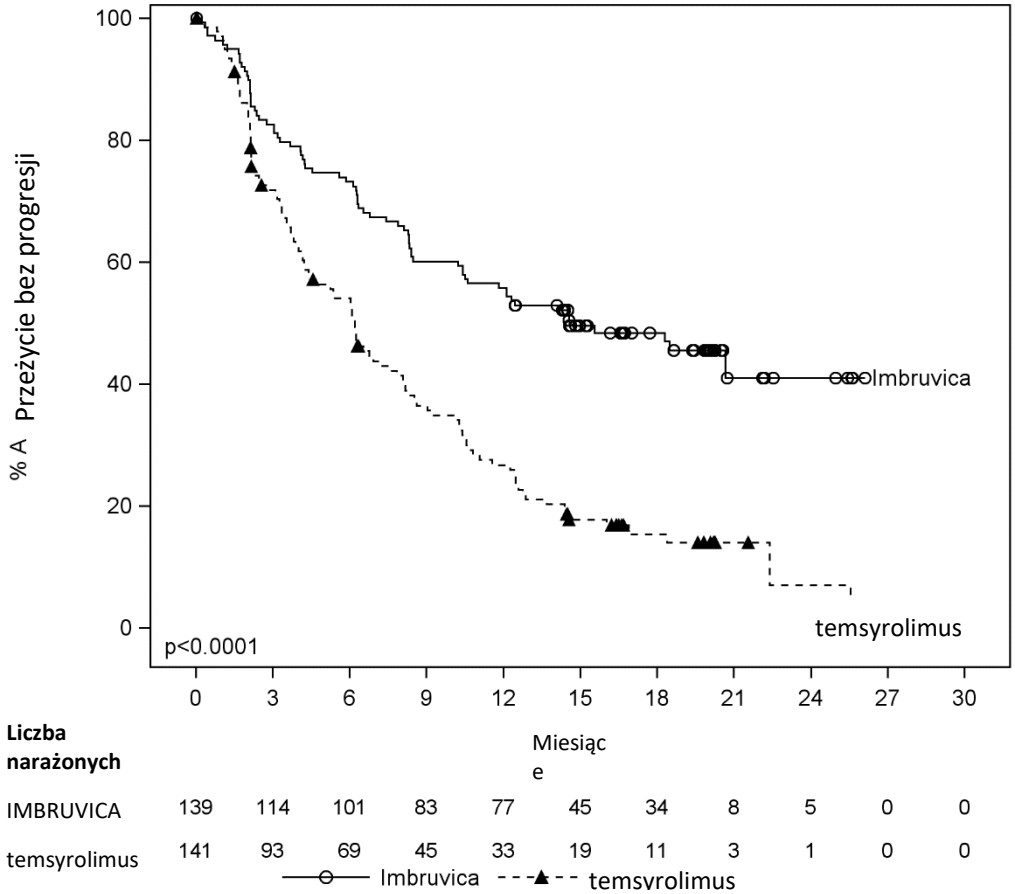
Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsyrolimus N = 141**
PFS[a]		
Mediana PFS (95% CI), (miesiące)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
wartość p	p < 0,0001	

NE = brak możliwości oceny; HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji

[a] ocenione przez IRC.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów chłoniaka w porównaniu z temsyrolimusem (27% vs. 52%), a czas do zaostrzenia objawów był dłuższy po zastosowaniu ibrutynibu niż temsyrolimusu (HR 0,27; p < 0,0001).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu MCL3001



CLL
Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL
Monoterapia
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 (PCYC-1115-CA) produktu IMBRUVICA w porównaniu z chlorambucylem przeprowadzono u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z nieleczoną wcześniej CLL. Pacjenci w wieku między 65, a 70 lat musieli mieć przynajmniej chorobę towarzyszącą, która wyklucza zastosowanie pierwszoliniowej chemio-immunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem. Pacjenci (n = 269) zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub chlorambucyl w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu, przez maksymalnie 12 cykli, z dopuszczalnym zwiększeniem dawki do 0,8 mg/kg mc., w zależności od tolerancji. Po potwierdzonej progresji choroby, pacjenci leczeni chlorambucylem mogli być przestawieni na ibrutynib.

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 65 do 90 lat), 63% było mężczyzn i 91% było rasy kaukaskiej. Dziewięćdziesiąt jeden procent (91%) pacjentów miało wyjściowy status wydolności ECOG wynoszący 0 lub 1, a 9% miało status wydolności ECOG wynoszący 2. Do badania włączono 269 pacjentów z CLL. Na początku badania, 45% miało zaawansowany stan kliniczny (stopień Rai III lub IV), 35% pacjentów miało co najmniej 1 guz ≥ 5 cm, 39% niedokrwistość, 23% trombocytopenię, 65% podwyższone stężenie mikroglobuliny β2 > 3500 µg/l, 47% miało CrCL < 60 ml/min, 20% pacjentów delecję 11q, 6% pacjentów miało mutację del 17p / białko nowotworowe 53 (TP53), a 44% pacjentów miało niezmutowany region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IGHV).

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez IRC wg kryteriów IWCLL (ang. *International Workshop on CLL*), wykazało 84% statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Wyniki skuteczności z badania PCYC-1115-CA przedstawiono w Tabeli 4, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS pokazują wykresy 2 i 3.

Stwierdzono statystycznie znamienną, trwałą poprawę liczby płytek lub stężenia hemoglobiny w populacji ITT na korzyść ibrutynibu versus chlorambucyl. U pacjentów z wyjściowymi cytopeniami, trwała hematologiczna poprawa dotyczyła: płytek 77,1% versus 42,9%; hemoglobiny 84,3% versus 45,5%, odpowiednio, dla ibrutynibu i chlorambucylu.

Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1115-CA

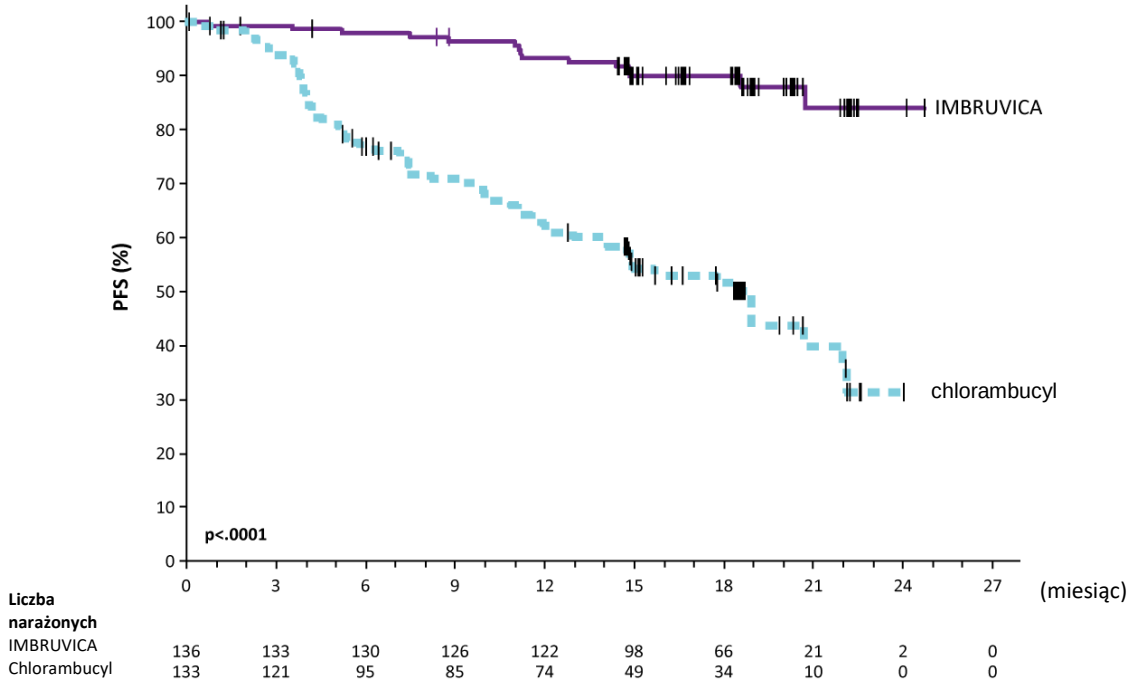
Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucyl N = 133**
PFS[a]		
Liczba zdarzeń (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR +PR)	82,4%	35,3%
Wartość *p*	< 0,0001	
OS[b]		
Liczba zgonów (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; CR = odpowiedź całkowita; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

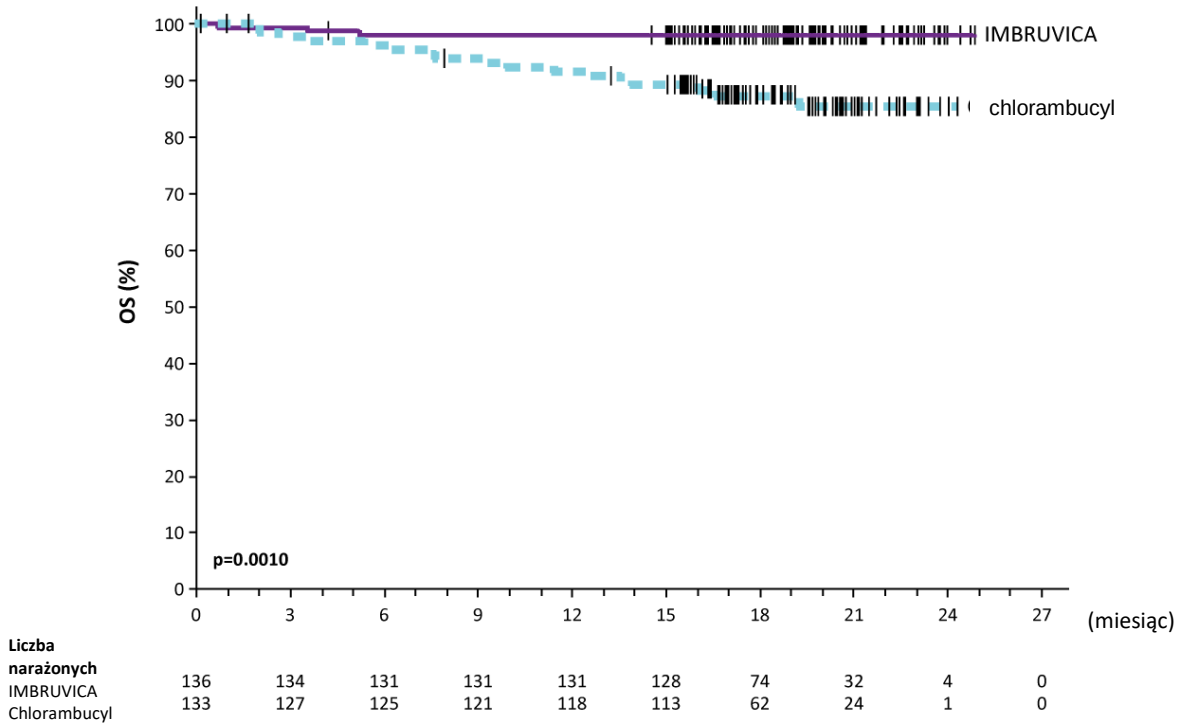
[a] Ocenione przez IRC, mediana obserwacji do 18,4 miesięcy;

[b] Mediany OS nie osiągnięto dla obu grup. p < 0,005 dla OS

Wykres 2: Krzywa PFS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Wykres 3: Krzywa OS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



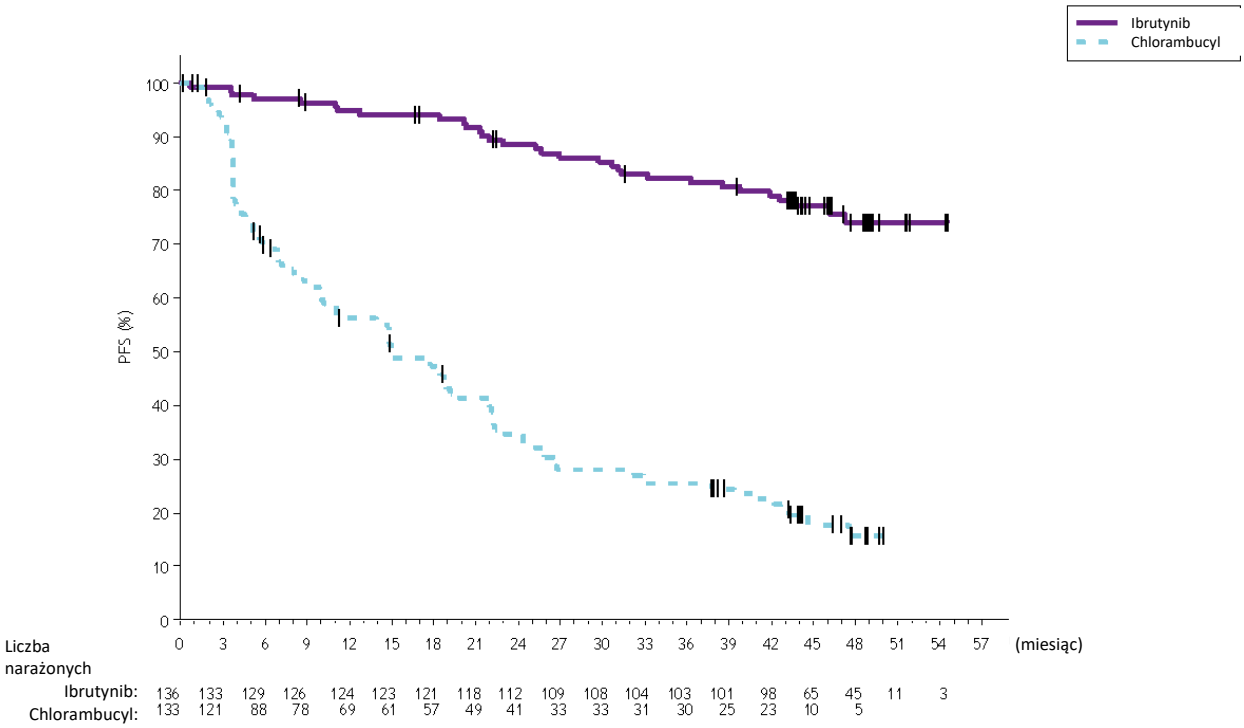
Obserwacja 48-miesięczna

Przy medianie czasu obserwacji 48 miesięcy w badaniu PCYC-1115-CA i jego fazie rozszerzonej, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 86% według oceny badacza. Mediana PFS w ocenie badacza nie została osiągnięta w ramieniu IMBRUVICA i wynosiła 15 miesięcy [95% CI (10,22; 19,35)] w ramieniu chlorambucylu; (HR = 0,14 [95% CI (0,09; 0,21)]). Cztero-letnie oszacowanie PFS wyniosło, odpowiednio, 73,9% w ramieniu

IMBRUVICA i 15,5% w ramieniu chlorambucylu. Na wykresie przedstawiono zaktualizowaną krzywą Kaplana-Meiera dla PFS. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza wynosił 91,2% w ramieniu IMBRUVICA vs. 36,8% w ramieniu chlorambucylu. Odsetek CR według kryteriów IWCLL, wynosił 16,2% w ramieniu IMBRUVICA vs. 3,0% w ramieniu chlorambucylu. W czasie długoterminowej obserwacji, w sumie 73 pacjentów (54,9%) pierwotnie randomizowanych do ramienia chlorambucylu zostało następnie krzyżowo przestawionych na ibrutynib. W analizie Kaplana-Meiera szacunkowe OS po 48 miesiącach wyniosło 85,5% w ramieniu IMBRUVICA.

Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1115-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z mutacją del 17p/TP53, del 11q i (lub) niezmutowanym IGHV.

Wykres 4: Krzywa Kaplana Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC 1115 CA z obserwacją przez 48 miesięcy



Terapia skojarzona
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL / SLL oceniano dalej w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (PCYC-1130-CA) produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem. Do badania włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub w wieku <65 lat ze współistniejącymi chorobami, zmniejszoną czynnością nerek z klirensem kreatyniny <70 ml/min lub obecnością mutacji del17p/TP53. Pacjentów (n = 229) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących albo produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę do momentu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności albo chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. W obu ramionach pacjenci otrzymywali 1000 mg obinutuzumabu w dniach 1., 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w pierwszym dniu 5 kolejnych cykli (w sumie 6 cykli, 28 dni każdy). Pierwszą dawkę obinutuzumabu rozdzielono na dzień 1 (100 mg) i dzień 2 (900 mg).

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres od 40 do 87 lat), 64% stanowili mężczyźni, a 96% było rasy białej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności ECOG 0 (48%) lub 1-2 (52%). Na początku badania 52% pacjentów miało zaawansowaną fazę kliniczną (Rai III lub IV stopień zaawansowania), 32% pacjentów miało masywną chorobę (⩾ 5 cm), 44% z wyjściową anemią, 22% z wyjściową małopłytkowością, 28% miało CrCL <60 ml/min, a mediana Skumulowanej Oceny Chorobowej dla Geriatrii (*ang. Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G*) wynosiła 4

(zakres od 0 do 12). Na początku 65% pacjentów miało CLL / SLL z czynnikami wysokiego ryzyka (mutacja del17p/TP53 [18%], del11q [15%] lub niezmutowanym IGHV [54%]).

Czas przeżycia bez progresji (PFS) oceniano metodą IRC zgodnie z kryteriami IWCLL, co wskazuje na 77% statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w ramieniu IMBRUVICA. Przy medianie czasu obserwacji w badaniu trwającym 31 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IMBRUVICA + obinutuzumab i wynosiła 19 miesięcy w ramieniu chlorambucyl + obinutuzumab. Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA przedstawiono w Tabeli 5, a krzywą Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Wykresie 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA

Punkt końcowy	**IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113**	**Chlorambucyl+Obinutuzumab N=116**
Przeżycie wolne od progresji[a]		
Liczba zdarzeń (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Całkowity odsetek odpowiedzi[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

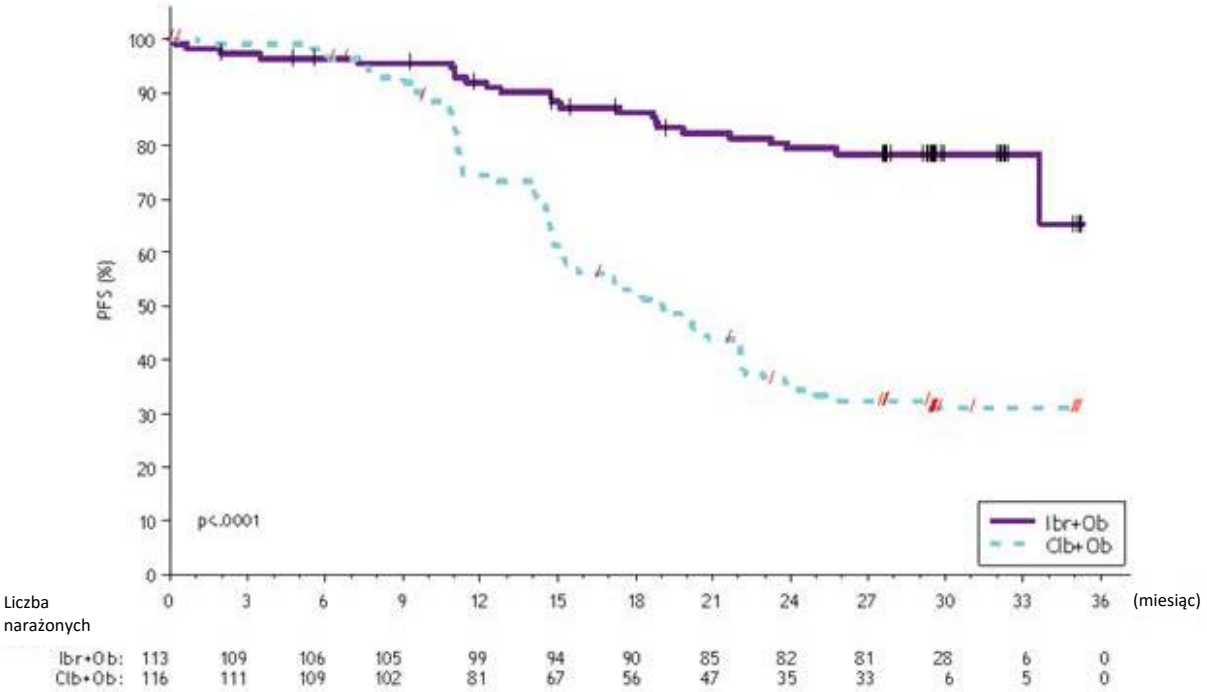
CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; CR = pełna odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź.

[a] ocena IRC.

[b] Obejmuje 1 pacjenta w ramieniu IMBRUVICA + obinutuzumab z całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Wykres 5: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1130-CA



Wyniki leczenia ibrutynibem były spójne w całej populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka (mutacja del 17p / TP53, del 11q lub niezmutowanym IGHV), z HR PFS 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], jak pokazano w Tabeli 6. Szacunki 2-letniego wskaźnika PFS dla populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka wynosiły 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] i 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] odpowiednio, w ramionach IMBRUVICA + obinutuzumab i chlorambucyl + obinutuzumab.

Tabela 6: Analiza podgrup PFS (badanie PCYC-1130-CA)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	229	0,231	0,145; 0,367
Pacjenci wysokiego ryzyka (del17p/TP53/del11q/niezmutowany IGHV)			
tak	148	0,154	0,087; 0,270
nie	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
tak	41	0,109	0,031; 0,380
nie	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
inne	162	0,302	0,176; 0,520
Niezmutowany IGHV			
tak	123	0,150	0,084; 0,269
nie	91	0,300	0,120; 0,749
Wiek			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Masywna choroba			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stopień Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG w CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Iloraz ryzytka w oparciu o niestratyfikowaną analizę

Jakiekolwiek reakcje związane z infuzją były stwierdzane u 25% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA + obinutuzumabem i 58% pacjentów leczonych chlorambucylem + obinutuzumabem. Reakcje stopnia 3. lub wyższego lub poważne reakcje związane z infuzją obserwowano u 3% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA + obinutuzumabem i 9% pacjentów leczonych chlorambucylem + obinutuzumabem.

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie
Monoterapia
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu. Otwarte, wieloośrodkowe badanie (PCYC-1102-CA) objęło 51 pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL, którzy otrzymywali dawkę 420 mg raz na dobę. Produkt IMBRUVICA podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu od rozpoznania - 80 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 4 (zakres od 1 do 12 terapii), w tym 92,2% z wcześniejszymi analogami nukleozydów, 98,0% z rytuksymabem, 86,3% z lekiem alkilującym, 39,2% z bendamustyną i 19,6% z ofatumumabem. W punkcie wyjściowym 39,2% pacjentów miało stopień IV Rai, 45,1% miało "*bulky disease*" (≥ 5 cm), 35,3% miało delecję 17p, a 31,4% miało delecję 11q.

ORR był oceniany przez badaczy i IRC wg kryteriów IWCLL 2008. Po czasie obserwacji z medianą, wynoszącą do 16,4 miesięcy, ORR w ocenie IRC dla 51 pacjentów z nawrotami lub lekoopornością wyniósł 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), z czego wszystkie odpowiedzi były częściowe (PR). ORR, w tym z PR z limfocytozą, wyniósł 70,6%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesięcy. DOR mieścił się w zakresie od 3,9 do 24,2+ miesięcy. Nie osiągnięto mediany DOR.

U pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3, porównujące produkt leczniczy IMBRUVICA z ofatumumabem (PCYC-1112-CA). Pacjentów (n = 391) przydzielono losowo w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do ofatumumabu zostało, po wystąpieniu progresji krzyżowo przestawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn, a 90% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 91 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 13 terapii). Na początku badania 58% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. Odsetek 32% pacjentów miało delecję 17p (50% pacjentów z mutacją 17p/TP53), 24% miało delecję 11q, a 47% pacjentów miało niezmutowanym IGHV.

Przeżycie bez progresji (PFS), oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL, wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza OS wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 7 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 7: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie PCYC-1112-CA)

Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Mediana PFS	Nie osiągnięto	8,1 miesięcy
	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 w tym PR z limfocytozą[d] (%)	62,6	4,1

HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

[a] Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach. p < 0,005 dla OS.

[b] Pacjenci losowo przydzieleni do grupy ofatumumab byli w miarę możliwości oceniani, gdy rozpoczynali terapię produktem IMBRUVICA.

[c] Analiza czułości w której przestawiani pacjenci z ofatumumabu nie byli oceniani w dniu pierwszej dawki produktu IMBRUVICA.

[d] Wg IRC. Konieczne powtórne wykonanie TK by potwierdzić odpowiedź.

[e] Wszyscy z uzyskaną PR; p < 0,0001 dla ORR.

Mediana czasu obserwacji w badaniu = 9 miesięcy

Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (Tabela 8).

Tabela 8: Analiza PFS w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

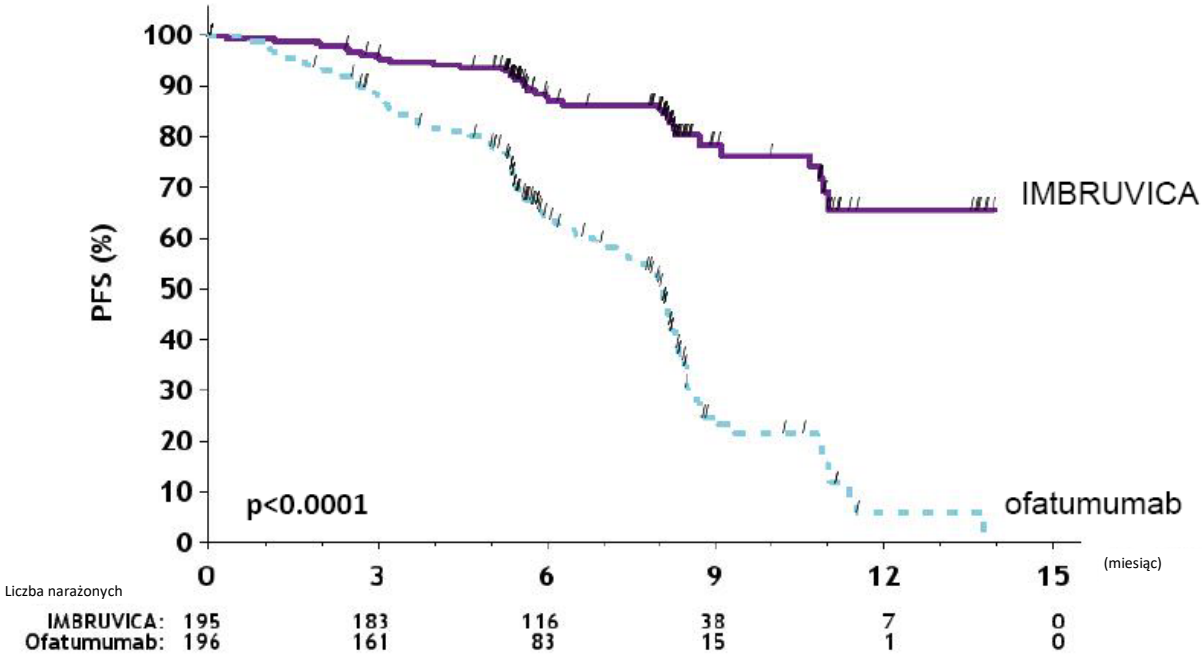
	N	**Iloraz ryzyka**	**95% CI**
Wszyscy badani	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Tak	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Nawrót choroby po stosowaniu analogów puryny			
Tak	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Wiek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)

Liczba wcześniejszych cykli			
< 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)

Iloraz ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie.

Na wykresie 6 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS.

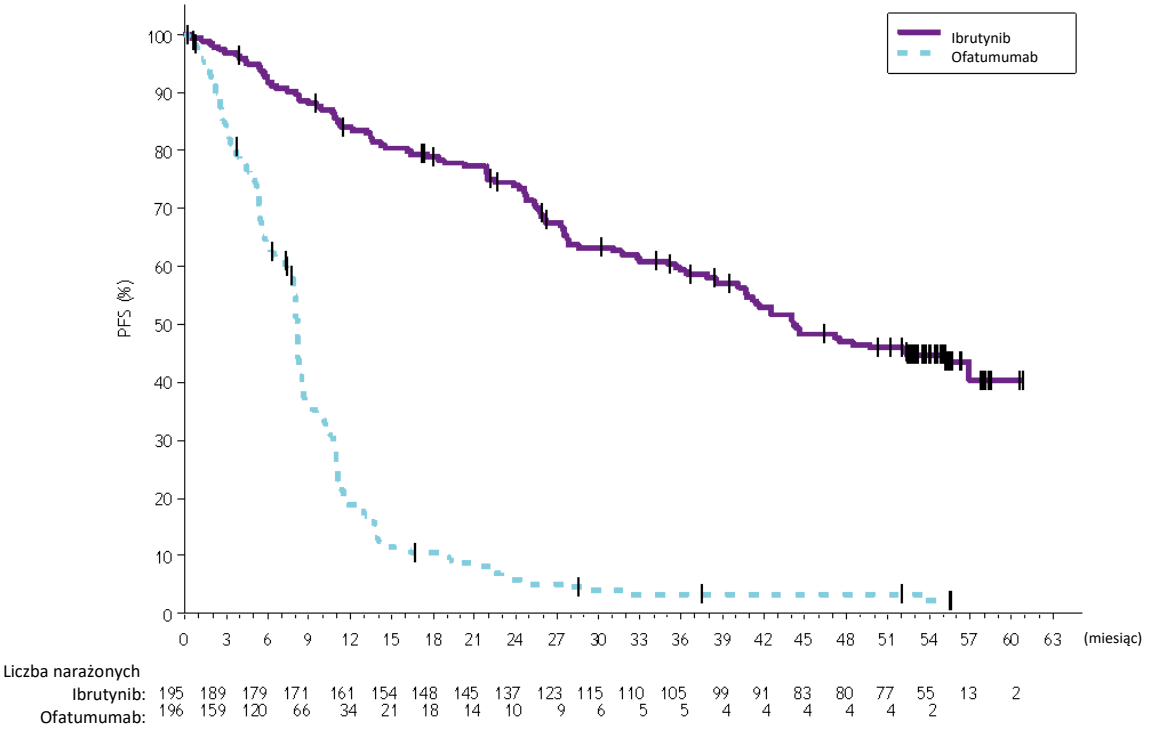
Wykres 6: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA



Obserwacja 56-miesięczna
Przy medianie czasu obserwacji 56 miesięcy w badaniu PCYC-1112-CA, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 86% w ocenie badacza. Mediana PFS w ocenie badacza według kryteriów IWCLL wynosiła 44,1 miesięcy [95% CI (38,54, 56,87)] w ramieniu IMBRUVICA i 8,1 miesięcy [95% CI (7,79, 8,25)], odpowiednio, w grupie ofatumumabu; HR = 0,14 [95% CI (0,11; 0,19)]. Na wykresie 7 przedstawiono zaktualizowaną krzywą Kaplana-Meiera dla PFS. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza w ramieniu IMBRUVICA, wynosił 87,2%, w porównaniu z 22,4% w grupie ofatumumabu. W czasie długoterminowej obserwacji 133 (67,9%) z 196 pacjentów pierwotnie przydzielonych losowo do grupy leczonej ofatumumabem przeszło na leczenie ibrutynibem. W analizie Kaplana-Meiera szacunkowe OS w wieku 60 miesięcy wynosiło 62,2% w ramieniu IMBRUVICA.

Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1112-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z delecją mutacji 17p / TP53, delecją 11q i / lub niezmutowanym IGHV.

Wykres 7: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA z obserwacją przez 56 miesięcy



Terapia skojarzona
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej leczoną CLL oceniano dalej w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem produktu IMBRUVICA, w skojarzeniu z BR vs. placebo + BR (badanie CLL3001). Pacjentów (n = 578) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z BR. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wszyscy pacjenci otrzymywali BR przez maksymalnie sześć 28-dniowych cykli. Bendamustynę w dawce 70 mg/m^2 pc. podawano we wlewie dożylnym przez 30 minut w cyklu 1 w dniach 2. i 3., a w cyklach 2-6 w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m^2 pc. w pierwszym cyklu w dniu 1. i w dawce 500 mg/m^2 pc. w cyklach od 2 do 6, w dniu 1. Dziewięćdziesięciu (90) pacjentów przydzielono losowo do grup krzyżowych otrzymujących placebo + BR lub produkt leczniczy IMBRUVICA po potwierdzonej przez IRC progresji. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 31 do 86 lat), 66% było mężczyzn, a 91% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 6 lat, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania 56% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. 26% pacjentów miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL. W tabeli 9 przedstawiono wyniki skuteczności z badania CLL3001.

Tabela 9: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie CLL3001)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	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 = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji

[a] Ocenione przez IRC.

[b] Ocenione przez IRC, ORR (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa z niepełną regeneracją szpiku, guzkowa odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa).

[c] Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach.

WM

Monoterapia

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z WM (chłoniak limfoplazmocytowy wydzielający IgM) oceniano w otwartym wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu, u 63 wcześniej leczonych pacjentów. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 44 do 86 lat), 76% było mężczyzn, a 95% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 74 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania mediana stężenia IgM wynosiła 3,5 g/dl, a 60% pacjentów miało niedokrwistość (stężenie hemoglobiny ≤ 11 g/dl lub 6,8 mmol/l).

Produkt IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 420 mg raz na dobę aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był ORR oceniany przez badacza. ORR i DOR oceniano z zastosowaniem kryteriów przyjętych na Trzecich Międzynarodowych Warsztatach Poświęconych Makroglobulinemii Waldenström'a. W tabeli 10 pokazano reakcję na podanie produktu IMBRUVICA.

Tabela 10: ORR i DOR u pacjentów z WM

	Suma (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana DOR miesiące (zakres)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NR = nie osiągnięto; MR = słaba odpowiedź; PR = odpowiedź częściowa; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; ORR = MR+PR+VGPR
Mediana czasu obserwacji w badaniu = 14,8 miesięcy

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,7-13,4 miesięcy).
Wyniki skuteczności oceniła również IRC wykazując ORR = 83%, VGPR = 11% i PR = 51%.

Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA w WM były dalej oceniane u pacjentów z wcześniej nieleczoną lub wcześniej leczoną WM, w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z rytuksymabem (PCYC-1127-CA). Pacjentów (n=150) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę lub placebo w skojarzeniu z rytuksymabem do momentu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Rytuksymab podawano co tydzień w dawce 375 mg/m^2 przez 4 kolejne tygodnie (1-4 tygodnie), a następnie drugi cykl podawania rytuksymabu co tydzień przez 4 kolejne tygodnie (tygodnie 17-20).

Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres od 36 do 89 lat), 66% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 7% pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG 2. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie było wcześniej leczonych, a 55% pacjentów było wcześniej leczonych. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 52,6 miesięcy (pacjenci wcześniej nieleczeni = 6,5 miesięcy, a wcześniej leczeni = 94,3 miesiące). Wśród wcześniej leczonych pacjentów mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 6 terapii). Na początku badania mediana wartości IgM w surowicy wynosiła 3,2 g/dl (zakres 0,6 do 8,3 g/dl), 63% pacjentów miało niedokrwistość (hemoglobina ≤11

g/dL), a mutacje MYD88 L265P występowały u 77% pacjentów, nieobecne były u 13% pacjentów, a 9% pacjentów nie podlegało ocenie pod kątem statusu mutacji.

Ocena czasu przeżycia bez progresji (PFS) przez IRC wykazała statystycznie istotne zmniejszenie o 80% ryzyka zgonu lub progresji w ramieniu IMBRUVICA. Wyniki skuteczności dla badania PCYC-1127-CA przedstawiono w tabeli 11, a krzywą Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 8. Współczynniki ryzyka PFS dla pacjentów uprzednio nieleczonych, wcześniej leczonych pacjentów i pacjentów z mutacjami MYD88 L265P lub bez nich były zgodne ze współczynnikiem ryzyka PFS dla populacji ITT.

Tabela 11: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1127-CA

Punkt końcowy	**IMBRUVICA+R N=75**	**Placebo+R N=75**
Przeżycie wolne od progresji[a]		
Liczba zdarzeń (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	20,3 (13,7; 27,6)
HR (95% CI)	0,20 (0,11; 0,38)	
TTnT		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,1 (11,1; NE)
HR (95% CI)	0,1 (0,04; 0,23)	
Najlepsza całkowita odpowiedź (%)		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
Całkowity odsetek odpowiedzi (CR, VGPR, PR, MR)[b] (%)	92,0	46,7
Średni czas trwania całkowitej odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (1,9+; 36,4+)	24,8 (1,9; 30,3+)
Odsetek odpowiedzi (CR, VGPR, PR)[b] (%)	72,0	32,0
Średni czas trwania odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Stopień trwałej poprawy hemoglobiny[b, c] (%)	73,3	41,3

CI = przedział ufności; CR = pełna odpowiedź; HR = współczynnik ryzyka; MR = niewielka odpowiedź; NE = nie do oszacowania; PR = częściowa odpowiedź; R = rytuksymab; TTnT = czas do następnej terapii; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa

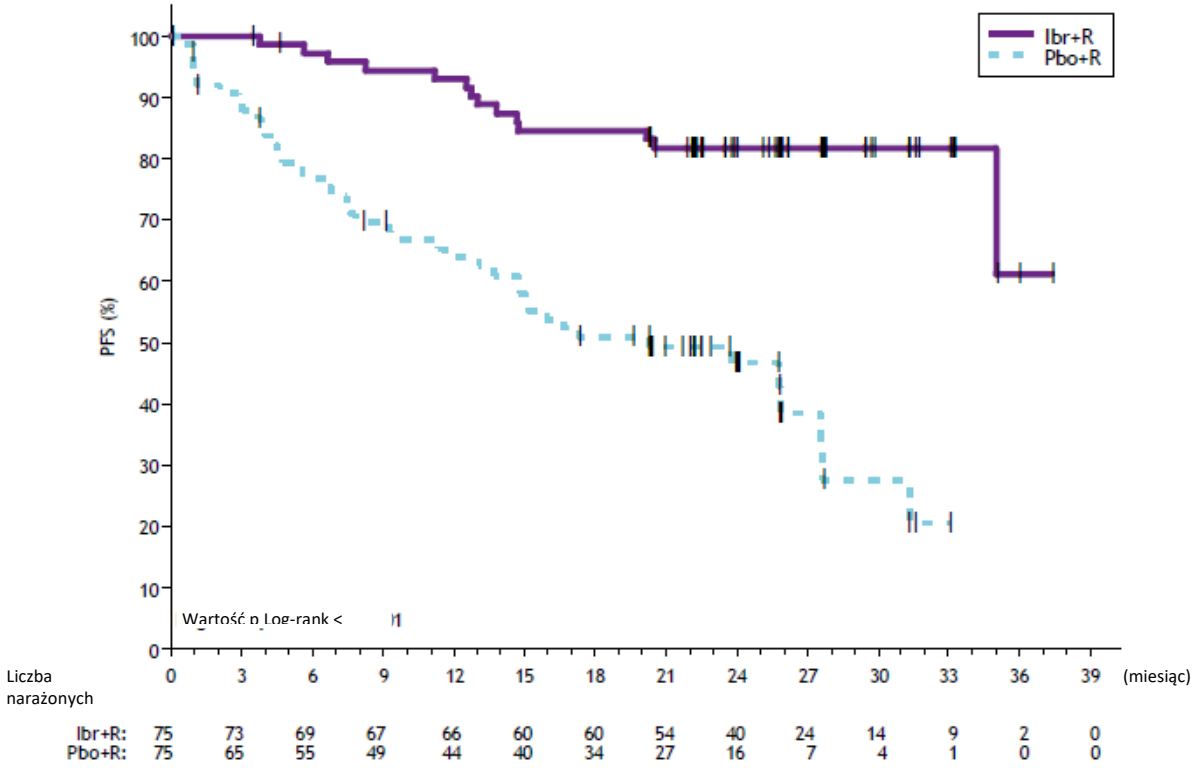
[a] Ocena IRC.

[b] Wartość p związana ze wskaźnikiem odpowiedzi wynosiła <0,0001.

[c] Zdefiniowana jako zwiększenie o ⩾2 g / dl w stosunku do wartości wyjściowej, niezależnie od wartości wyjściowej, lub zwiększenie do > 11 g / dl z poprawą ⩾0,5 g / dl, jeśli wartość wyjściowa wynosiła ⩽11 g/dl.

Mediana czasu obserwacji w badaniu = 26,5 miesięcy.

Wykres 8: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1127-CA



Reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4 stwierdzano u 1% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA + rytuksymab i 16% pacjentów leczonych placebo + rytuksymab.

Nasilenie guza w postaci zwiększenia IgM wystąpiło u 8,0% pacjentów w ramieniu IMBRUVICA + rytuksymab i 46,7% pacjentów w ramieniu placebo + rytuksymab.

Badanie PCYC-1127-CA miało oddzielne ramię monoterapii obejmujące 31 pacjentów z uprzednio leczoną WM, którzy nie przeszli wcześniej terapii zawierającej rytuksymab i otrzymali produkt IMBRUVICA w monoterapii. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres od 47 do 90 lat). Osiemdziesiąt jeden procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 19% miało wyjściowy status sprawności ECOG równy 2. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres, od 1 do 7 terapii). Wskaźnik odpowiedzi wg IRC, obserwowany w ramieniu monoterapii wynosił 71% (0% CR, 29% VGPR, 42% PR). Ogólny odsetek odpowiedzi wg IRC obserwowany w ramieniu monoterapii wynosił 87% (0% CR, 29% VGPR, 42% PR, 16% MR). Przy medianie czasu obserwacji w badaniu trwającym 34 miesiące (zakres od 8,6 do 37,7 miesięcy) nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IMBRUVICA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytowego (LPL) (informacje o stosowaniu u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą T_{max} wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo (n = 8) wynosiła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do

dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia ± odchylenie standardowe) 953 ± 705 ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją (AUC_{last}) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH.
U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla AUC_{0-24}, AUC_{last} i C_{max}.

Dystrybucja
Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d, ss}/F$) wyniosła około 10 000 l.

Metabolizm
Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

Eliminacja
Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.
Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [^{14}C]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i 0% z moczem.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

Dzieci i młodzież
Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć
W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

Rasa
Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

Masa ciała
W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek
Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi < 10% dawki.
Do chwili obecnej nie przeprowadzano badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (AUC_{last}) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (n = 6, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi (n = 10, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi (n = 8, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.
Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu.
Odpowiadające zwiększenie ekspozycji ($AUC_{unbound, last}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z substratami CYP
Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i jelitowego (lecz nie wątrobowego) CYP3A4 oraz nie wykazuje istotnego klinicznie zależnego od czasu hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol ibrutynibu jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol jest przynajmniej słabym induktorem izoenzymów CYP450 w warunkach *in vitro*. Chociaż ibrutynib jest czułym substratem CYP3A4, nie ma istotnego klinicznie wpływu na własną ekspozycję.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu
Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów i psów trwających 13 tygodni zaobserwowano następujące działania niepożądane. Ibrutynib indukował działania żołądkowo-jelitowe (rzadki stolec/biegunka i (lub) stan zapalny) oraz zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów i psów. Największa dawka, po której nie obserwowano występowania działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC były odpowiednio 2,6 i 21 razy większe dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 razy większe dla NOAEL u samców i samic psów. Najmniejsze dawki, po których obserwowano występowanie działań niepożądanych (ang. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg mc./dobę) były u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy większe (samice). U szczurów stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc. u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC 2,6-razy większy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 21,3-razy większy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono u samic szczurów otrzymujących dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 20,3-razy większy). Wszystkie żołądkowo-jelitowe, limfocytowe i kostne działania ustępowały po okresie 6-13 tygodni. Działania trzustkowe ustępowały częściowo po porównywalnym okresie.

Nie badano toksyczności u młodych zwierząt.

Rakotwórczość, genotoksyczność
W 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2) ibrutynib w dawkach doustnych do 2000 mg/kg/dobę nie wykazywał właściwości rakotwórczych. Margines ekspozycji wynosił około 23-krotność (mężczyźni) do 37-krotność (kobiety) AUC ibrutynibu w odniesieniu do ludzi otrzymujących dawkę 560 mg na dobę.
Ibrutynib nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach na bakteriach, komórkach ssaków czy u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
U ciężarnych samic szczurów, ibrutynib w dawce 80 mg/kg mc./dobę powodował zwiększenie strat po implantacji i zwiększenie trzewnych malformacji (serca i dużych naczyń) oraz zmian w kościach przy zakresie ekspozycji przekraczającym 14 razy AUC u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 560 mg. W dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę ibrutynib powodował zmniejszenie masy ciała płodu (proporcje AUC ≥ 5,6 w porównaniu z dawką dobową 560 mg u pacjentów). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 10 mg/kg mc./dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

U ciężarnych królików ibrutynib w dawce 15 mg/kg mc./dobę lub większej przyczyniał się do wystąpienia szkieletowych wad rozwojowych (zrośnięcie mostka) a ibrutynib w dawce 45 mg/kg mc./dobę skutkował zwiększeniem częstości wczesnych poronień. Ibrutynib wywoływał wady rozwojowe u królików w dawce 15 mg/kg mc./dobę (około 2 x większa ekspozycja (AUC) niż u pacjentów z MCL otrzymujących ibrutynib w dawce 560 mg na dobę i 2,8 x większa ekspozycja niż u pacjentów z CLL lub WM otrzymujących ibrutynib w dawce 420 mg na dobę). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 5 mg/kg mc./dobę (to jest 0,7 x AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (HED 16 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu kroskarmeloza
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka tabletki
IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane i IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
Makrogol
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
Makrogol
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
Makrogol
Alkohol poliwinylowy

Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z chlorku poliwinylu (PVC) laminowane polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE)/aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych w kartonowych portfelach. Każde pudełko zawiera (28 tabletek powlekanych) 2 portfele.

Blistry z chlorku poliwinylu (PVC) laminowane polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE)/aluminium zawierające 10 tabletek powlekanych w kartonowych portfelach. Każde pudełko zawiera (30 tabletek powlekanych) 3 portfele.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<u>IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane</u>
EU/1/14/945/007 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.)
EU/1/14/945/008 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)

<u>IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane</u>
EU/1/14/945/009 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.)
EU/1/14/945/0010 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)

<u>IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane</u>
EU/1/14/945/011 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.)

EMA/H/C/3791/II/046+047 z dnia 02.08.2019

EU/1/14/945/005 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
EU/1/14/945/012 – 28 tabletek (2 portfele po 14 szt.)
EU/1/14/945/006 – 30 tabletek (3 portfele po 10 szt.)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.08.2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.