

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMBRUVICA 140 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб (ibrutinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Бяла, непрозрачна твърда капсула с дължина 22 mm, маркирана с надпис "ibr 140 mg" с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (IMBRUVICA + R-CHOP), като се редува с R-DHAP (или R-DHAOx) без IMBRUVICA, последвано от монотерапия с IMBRUVICA, е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL), които биха били подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (autologous stem cell transplantation, ASCT).

IMBRUVICA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL.

IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с ритуксимаб, обинутузумаб или венетоклак е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана досега хронична лимфоцитна левкемия (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) (вж. точка 5.1).

IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (BR) е показан за лечение на възрастни пациенти с CLL, които са получили поне една предшестваща терапия.

IMBRUVICA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с макроглобулинемия на Waldenström (Waldenström's macroglobulinaemia, WM), които са получили поне една предшестваща терапия или като първа линия при пациенти, които са неподходящи за химио-имунотерапия. IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с WM.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

#### Дозировка

##### *MCL*

Лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това MCL

Препоръчителната доза за лечението на нелекуван преди това MCL е ибрутиниб 560 mg (четири капсули) веднъж дневно (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Схема на дозиране на IMBRUVICA при нелекуван преди това MCL**

Лечение	Цикъл номер	Лечение	IMBRUVICA
Част I*	1, 3, 5	IMBRUVICA в комбинация с R-CHOP <sup>§</sup>	В дни 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP <sup>#§</sup>	Без IMBRUVICA
Част II <sup>±</sup>		IMBRUVICA	Всеки ден за 24 месеца

R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон; R-DHAP= ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатина

\* 6 цикъла; всеки цикъл е 21 дни

<sup>§</sup>Вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) за информация относно прилагането на всеки лекарствен продукт.

<sup>#</sup>Взаимозаменяем с R-DHAOx (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатина)

<sup>±</sup>Лечението трябва да започне след нормализиране на периферната кръвна картина. Може да се добави ритуксимаб според националните ръководства за лечение.

### Лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен MCL

Препоръчителната доза за лечението на лекуван преди това MCL е ибрутиниб 560 mg (четири капсули) веднъж дневно като монотерапия. Лечението с IMBRUVICA като монотерапия трябва да продължи до прогресия на заболяването или до непоносимост на пациента към терапията.

### CLL и WM

Препоръчителната доза за лечение на CLL и WM, или като монотерапия, или в комбинация е 420 mg (три капсули) веднъж дневно (за повече информация относно схемата на прилагане на комбинацията вж. точка 5.1).

Лечението с IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с анти-CD20 терапия трябва да продължи до прогресия на заболяването или до непоносимост на пациента към терапията. В комбинация с венетоклак за лечение на CLL IMBRUVICA трябва да се прилага като самостоятелно средство в продължение на 3 цикъла (1 цикъл е 28 дни), последвано от 12 цикъла IMBRUVICA плюс венетоклак. За пълна информация за дозирането на венетоклак вижте кратката характеристика на продукта (КХП).

Когато IMBRUVICA се прилага в комбинация с анти-CD20 терапия, препоръчва се IMBRUVICA да се прилага преди анти-CD20 терапията, ако се прилагат в един и същи ден.

### Адаптиране на дозата

Умерените и мощните СYP3A4 инхибитори увеличават експозицията на ибрутиниб (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато се използва едновременно с умерени СYP3A4 инхибитори, дозата на ибрутиниб трябва да се намали до 280 mg веднъж дневно (две капсули).

Когато се използва едновременно с мощни СYP3A4 инхибитори, дозата на ибрутиниб трябва да се намали до 140 mg веднъж дневно (една капсула) или лечението да се преустанови за не повече от 7 дни.

Терапията с IMBRUVICA трябва да се преустанови при всяка новопоявила се или влошаваща се сърдечна недостатъчност степен 2, сърдечни аритмии степен 3, нехематологична токсичност степен  $\geq 3$ , неутропения степен 3 или по-голяма с инфекция или повишена температура, или хематологична токсичност степен 4. След като симптомите на токсичност се възстановят до

степен 1 или до изходно ниво (възстановяване), подновете терапията с IMBRUVICA с препоръчителната доза, посочена в таблиците по-долу.

Препоръчителните корекции на дозата при некардиологични събития са описани по-долу:

Събития <sup>†</sup>	Поява на токсичност	Коригиране на дозата след възстановяване при MCL	Коригиране на дозата след възстановяване при CLL/WM
Нехематологична токсичност степен 3 или 4	Първа*	Възобновяване с 560 mg дневно	Възобновяване с 420 mg дневно
	Втора	Възобновяване с 420 mg дневно	Възобновяване с 280 mg дневно
Неутропения с инфекция или повишена температура степен 3 или 4	Трета	Възобновяване с 280 mg дневно	Възобновяване със 140 mg дневно
	Четвърта	Преустановяване приема на IMBRUVICA	Преустановяване приема на IMBRUVICA

<sup>†</sup> Оценяване въз основа на критериите на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), или критериите на Международен семинар за хронична лимфоцитна левкемия (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) за хематологична токсичност при CLL/SLL.

\* Когато възобновявате лечението, започнете със същата или по-ниска доза въз основа на оценката на съотношението полза-риск. При повторна поява на токсичността намалете дневната доза със 140 mg.

Препоръчителните корекции на дозата при събития на сърдечна недостатъчност или сърдечни аритмии са описани по-долу:

Събития	Поява на токсичност	Коригиране на дозата след възстановяване при MCL	Коригиране на дозата след възстановяване при CLL/WM
Сърдечна недостатъчност степен 2	Първа	Възобновяване с 420 mg дневно	Възобновяване с 280 mg дневно
	Втора	Възобновяване с 280 mg дневно	Възобновяване със 140 mg дневно
	Трета	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечни аритмии степен 3	Първа	Възобновяване с 420 mg дневно <sup>†</sup>	Възобновяване с 280 mg дневно <sup>†</sup>
	Втора	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечна недостатъчност степен 3 или 4	Първа	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечни аритмии степен 4			

<sup>†</sup> Преди възобновяване на лечението оценете съотношението полза-риск.

#### Пропусната доза

Ако дозата не е взета в определеното време, може да бъде взета възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден. Пациентът не трябва да взема допълнителни капсули, за да компенсира пропуснатата доза.

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години).

### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани конкретни клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са били лекувани в клиничните проучвания с IMBRUVICA. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-голям от 30 ml/min). Трябва да се поддържа хидратиране и да се проследяват периодично нивата на серумния креатинин. IMBRUVICA трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min), само ако ползата превишава риска и пациентите се следят отблизо за признаци на токсичност. Няма данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. В проучване при пациенти с чернодробно увреждане, данните показват увеличение на експозицията на ибрутиниб (вж. точка 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh клас А), препоръчителната доза е 280 mg дневно (две капсули). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас В) препоръчителната доза е 140 mg дневно (една капсула). Пациентите да се наблюдават за признаци на токсичност на IMBRUVICA и да се следват насоките за адаптиране на дозата, както е необходимо. Не се препоръчва приложение на IMBRUVICA при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас С).

### *Тежко сърдечно заболяване*

Пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване са изключени от клиничните проучвания с IMBRUVICA.

### *Педиатрична популация*

Употребата на IMBRUVICA при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не се препоръчва, тъй като ефикасността не е установена. Наличните понастоящем данни при пациенти със зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

## Начин на приложение

IMBRUVICA трябва да се прилага перорално веднъж дневно с чаша вода приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. IMBRUVICA не трябва да се приема със сок от грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Използването на препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано при пациенти, лекувани с IMBRUVICA.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Събития свързани с кървене

Има съобщения за случаи на кървене при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, както със така и без тромбцитопения. Те включват незначителни случаи на кървене, като контузии, епистаксис и петехии; и случаи на големи кръвоизливи, някои от които летални, включително стомашно-чревно кървене, вътречерепен кръвоизлив и хематурия.

Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат едновременно с IMBRUVICA.

Употребата на антикоагуланти или лекарствени продукти, които инхибират тромбоцитната функция (антиагрегантни средства) едновременно с IMBRUVICA, повишава риска от големи кръвоизливи. По-висок риск от големи кръвоизливи е наблюдаван при антикоагуланти, отколкото при антиагрегантни средства. Преценете рисковете и ползите от антикоагулантната или антиромбоцитната терапия, когато се прилагат едновременно с IMBRUVICA. Наблюдавайте за признаци и симптоми на кръвене.

Трябва да се избягват добавки като рибено масло и препарати на витамин Е.

Приемът на IMBRUVICA трябва бъде преустановен най-малко 3 до 7 дни преди и след операция, в зависимост от вида на операцията и риска от кръвене.

Механизмът на събитията, свързани с кръвене, не е напълно изяснен. Пациентите с вродена хеморагична диатеза не са проучвани.

#### Левкостаза

Съобщавани са случаи на левкостаза при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. При голям брой циркулиращи лимфоцити ( $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ) може да има повишен риск. Да се обмисли временно преустановяване на приема на IMBRUVICA. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Да се приложат поддържащи мерки, включително хидратация и/или циторедукция, както е показано.

#### Руптура на слезката

Съобщават се случаи на руптура на слезката след преустановяване на лечение с IMBRUVICA. Когато лечението с IMBRUVICA се прекъсва или прекратява, трябва внимателно да се проследява статуса на заболяването и големината на слезката (напр. клиничен преглед, ехография). Пациентите, които получат болка в лявата горна част на корема или във върха на рамото, трябва да се оценяват, като се има предвид диагноза руптура на слезката.

#### Инфекции

Инфекции (включително сепсис, неутропеничен сепсис, бактериални, вирусни или гъбични инфекции) са наблюдавани при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Някои от тези инфекции са свързани с хоспитализация и смърт. Повечето пациенти с инфекции с летален изход са имали неутропения. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за треска, отклонения в чернодробните функционални показатели, неутропения и инфекции, и трябва да се назначи подходяща антиинфекциозна терапия, както е показано. При пациентите с повишен риск от опортюнистични инфекции трябва да се мисли за профилактика в съответствие със стандарта за лечение.

Съобщават се случаи на инвазивни микотични инфекции, включително случаи на аспергилоза, криптококоза и инфекции, причинени от *Pneumocystis jiroveci*, след употреба на ибрутиниб. Съобщените случаи на инвазивни микотични инфекции са свързани с летален изход.

Съобщавани са случаи на прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, след употреба на ибрутиниб в контекста на предшествваща или съпътстваща имunosупресивна терапия. При пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми, лекарите трябва да имат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза. Ако се подозира ПМЛ, трябва да бъдат предприети подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато се изключи ПМЛ. При наличие на съмнение, трябва да се обмисли насочване към невролог и подходящи диагностични методи за установяване на ПМЛ, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на цереброспиналната течност за JC-вирусна ДНК и повторна неврологична оценка.

### Чернодробни събития

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, са настъпили случаи на хепатотоксичност, реактивиране на хепатит В и случаи на хепатит Е, които може да бъдат хронични. Чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, е настъпила при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Преди започване на лечение с IMBRUVICA трябва да бъдат оценени чернодробната функция и статуса на вирусния хепатит. По време на лечението пациентите трябва периодично да се наблюдават за промени в показателите на чернодробната функция. Вирусният товар и серологичните изследвания за инфекциозен хепатит трябва да се извършват в съответствие с местните медицински ръководства и както е клинично показано. При пациентите с диагностицирани чернодробни събития, лечението трябва да се обсъди със специалист по чернодробни заболявания.

### Цитопении

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA са съобщавани възникнали вследствие на лечението цитопении степен 3 или 4 (неутропения, тромбоцитопения и анемия), изискващи незабавна лекарска намеса. Пълната кръвна картина да се наблюдава ежемесечно.

### Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Съобщени са случаи на ИББ при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Проследявайте пациентите за белодробни симптоми, показателни за ИББ. Ако се появят симптоми, преустановете приложението на IMBRUVICA и назначете подходящо лечение на ИББ. Ако симптомите персistirат, преценете рисковете и ползите от лечението с IMBRUVICA и следвайте препоръките за модифициране на дозата.

### Сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, са възниквали летални и сериозни сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност. Пациентите в напреднала възраст, с функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  или със съпътстващи сърдечни заболявания може да бъдат изложени на по-голям риск от събития, включващи внезапни летални сърдечни събития. Съобщавани са предсърдно мъждене, предсърдно трептене, камерна тахиаритмия и сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с остри инфекции или сърдечни рискови фактори, включително хипертония, захарен диабет и предишна анамнеза за сърдечна аритмия.

Преди започване на IMBRUVICA трябва да се направи подходяща клинична оценка на сърдечната анамнеза и функция. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението за признаци на клинично влошаване на сърдечната функция, които да се овладяват клинично. Помислете за допълнителна оценка (напр. ЕКГ, ехокардиограма), както е показано при пациенти със сърдечносъдови проблеми.

При пациенти със съответни рискови фактори за сърдечни събития внимателно оценете съотношението полза/риск преди започване на лечение с IMBRUVICA; може да се обмисли алтернативно лечение.

При пациенти, които развиват признаци и/или симптоми на камерна тахиаритмия, лечението с IMBRUVICA трябва временно да се преустанови, и да се извърши задълбочена клинична оценка на ползата/риска преди евентуалното подновяване на терапията.

При пациенти с предшестващо предсърдно мъждене, налагащо антикоагулантна терапия, трябва да се обмислят алтернативни на IMBRUVICA варианти за лечение. При пациенти, които развиват предсърдно мъждене при терапия с IMBRUVICA, трябва да се предприеме цялостна оценка на риска от развитие на тромбоемболично заболяване. При пациенти с висок риск и при които няма подходящи алтернативи на IMBRUVICA, трябва да се обмисли стриктно контролирано лечение с антикоагуланти.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечение с IMBRUVICA. В някои от тези случаи сърдечната недостатъчност е

отзвучала или се е подобрила след прекратяване на IMBRUVICA или след намаляване на дозата.

#### Мозъчносъдови инциденти

Случаи на мозъчносъдов инцидент, преходна исхемична атака и исхемичен инсулт, включително смъртни случаи, се съобщават при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, със и без съпътстващо предсърдно мъждене и/или хипертония. В случаите, при които е съобщена латентност на появата, времето от започване на лечението с IMBRUVICA до появата на исхемични съдови заболявания на централната нервна система в повечето случаи е няколко месеца (повече от 1 месец при 78% и повече от 6 месеца при 44% от случаите), като се подчертава необходимостта от редовно наблюдение на пациентите (вж. точка 4.4 „Сърдечна аритмия“ и „Хипертония“ и точка 4.8).

#### Синдром на туморен разпад

При лечение с IMBRUVICA се съобщава за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS). Пациентите с риск от синдром на туморен разпад са тези с високо туморно натоварване преди започване на лечението. Пациентите трябва да се проследяват внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

#### Немеланомен кожен рак

Немеланомните видове кожен рак се съобщават по-често при пациентите, лекувани с IMBRUVICA, отколкото при пациентите, лекувани с компаратори, в сборните сравнителни рандомизирани проучвания фаза 3. Пациентите трябва да се наблюдават за поява на немеланомен кожен рак.

#### Хипертония

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, възниква хипертония (вж. точка 4.8). Редовно проследявайте артериалното налягане на пациентите, лекувани с IMBRUVICA, и започнете или коригирайте антихипертензивната терапия в хода на лечението с IMBRUVICA, както е подходящо.

#### Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ)

Съобщават се случаи на ХЛХ (включително летални случаи) при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. ХЛХ е животозастрашаващ синдром с патологична имунна активация, характеризира се с клинични признаци и симптоми на тежко системно възпаление. ХЛХ се характеризира с повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, висок серумен феритин и цитопении. Пациентите трябва да са информирани за симптомите на ХЛХ. Пациентите с ранни прояви на патологична имунна активация трябва незабавно да бъдат оценени, като се има предвид диагноза ХЛХ.

#### Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение на мощни или умерени СYP3A4 инхибитори с IMBRUVICA може да доведе до повишена експозиция на ибрутиниб и следователно до по-висок риск от токсичност. Тъкмо обратното, едновременното приложение на индуктори на СYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията на IMBRUVICA и следователно има риск от липса на ефикасност. Следователно едновременната употреба на IMBRUVICA с мощни инхибитори на СYP3A4 и мощни или умерени индуктори на СYP3A4 трябва да се избягва, когато е възможно, и едновременно приложение трябва да се има предвид само когато потенциалните ползи ясно превишават потенциалните рискове. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва СYP3A4 инхибитор (вж. точки 4.2 и 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на липса на ефикасност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва индуктор на СYP3A4.

#### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод на контрацепция по време на приема на IMBRUVICA (вж. точка 4.6).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ибрутиниб се метаболизира основно чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

#### Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на ибрутиниб

Едновременната употреба на IMBRUVICA и лекарствени продукти, които мощно или умерено инхибират CYP3A4, може да увеличи експозицията на ибрутиниб и мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягват.

#### *Мощни инхибитори на CYP3A4*

Едновременното приложение на кетоконазол, много мощен инхибитор на CYP3A4, приет на гладно при 18 здрави доброволци, повишава експозицията ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно 29 и 24 пъти. Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че мощният CYP3A4 инхибитор кларитромицин, може да увеличи AUC на ибрутиниб с коефициент 14. При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, приемащи IMBRUVICA с храна, едновременното приложение на мощния инхибитор на CYP3A4 вориконазол увеличава  $C_{max}$  6,7 пъти и AUC 5,7 пъти. Употребата на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаконазол) трябва да се избягва. Ако ползата надвишава риска и трябва да се използва мощен инхибитор на CYP3A, дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg (една капсула), докато се прилага инхибиторът, или IMBRUVICA да се преустанови временно (за 7 дни или по-малко). Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват указанията за промяна на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Умерени инхибитори на CYP3A4*

При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, приемащи IMBRUVICA с храна, едновременното приложение на инхибитора на CYP3A4 еритромицин увеличава  $C_{max}$  3,4 пъти и AUC 3,0 пъти. Ако е показано приложението на умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. флуконазол, еритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фозампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон и дронедарон), дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 280 mg (две капсули) по време на използването на инхибитора. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Леки инхибитори на CYP3A4*

Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че леките инхибитори на CYP3A4 азитромицин и флувоксамин могат да увеличат AUC на ибрутиниб с < 2 пъти. Не се налага корекция на дозата в комбинация с леки инхибитори. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо.

Едновременното приложение на сок от грейпфрут, съдържащ инхибитори на CYP3A4 при осем здрави индивиди, води до повишена експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно с около 4 и 2 пъти. Грейпфрутите и севилските портокали трябва да се избягват по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като те съдържат умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2).

#### Средства, които могат да понижат плазмените концентрации на ибрутиниб

Приемът на IMBRUVICA с индуктори на CYP3A4, може да намали плазмените концентрации на ибрутиниб.

Едновременното приложение на рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, при 18 здрави доброволци на гладно, намалява експозицията на ибрутиниб ( $C_{max}$  и AUC) със съответно 92 и

90%. Да се избягва едновременната употреба на мощни или умерени СYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, рифампицин, фенитоин). Препарати, съдържащи жълт кантарион са противопоказани по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като ефикасността може да бъде намалена. Да се обмислят алтернативни средства, които по-слабо индуцират СYP3A4. Ако ползата надвишава риска и е необходимо използването на мощен или умерен СYP3A4 индуктор, наблюдавайте внимателно пациента за липса на ефикасност (вж. точки 4.3 и 4.4). Леките индуктори могат да бъдат използвани едновременно с IMBRUVICA, обаче, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциална липса на ефикасност.

Ибрутиниб има разтворимост, зависима от рН, с по-ниска разтворимост при по-високо рН. Наблюдавана е по-ниска  $C_{max}$  на гладно при здрави доброволци, на които е приложена 560 mg единична доза ибрутиниб след прием на 40 mg омепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни (вж. точка 5.2). Няма доказателства, че по-ниската  $C_{max}$  би имала клинично значение и лекарствените продукти, които повишават стомашното рН (напр. инхибитори на протонната помпа) се използват без ограничения в основните клинични проучвания.

#### Средства, чиито плазмени концентрации може да се повлияят от ибрутиниб

Ибрутиниб е инхибитор на Р-гликопротеина (Р-гр) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), *in vitro*. Тъй като липсват клинични данни за това взаимодействие не може да се изключи, че ибрутиниб би могъл да инхибира чревния Р-гр и BCRP след терапевтична доза. За да се намали потенциалът за взаимодействие в стомашно-чревния тракт, субстрати на Р-гр или BCRP, с тесен терапевтичен диапазон за перорално приложение, като дигоксин или метотрексат, трябва да се вземат най-малко 6 часа преди или след прием на IMBRUVICA. Ибрутиниб може също да инхибира BCRP в черния дроб и да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са подложени на BCRP-медиран чернодробен ефлукс, като розувастатин.

В проучвания на ибрутиниб (420 mg) в комбинация с венетоклакс (400 mg) при пациенти с CLL е наблюдавано повишение на експозицията на венетоклакс (приблизително 1,8 пъти въз основа на AUC) в сравнение с данни от монотерапия с венетоклакс.

В проучване за лекарствени взаимодействия при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, единична доза 560 mg ибрутиниб не оказва клинично значим ефект върху експозицията на субстрата на СYP3A4 мидазолам. В същото проучване, 2-седмично лечение с 560 mg ибрутиниб дневно, няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), субстрата на СYP3A4 мидазолам, нито върху субстрата на СYP2B6 бупропион.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Въз основа на находките при животни, IMBRUVICA може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Жените трябва да избягват да забременяват, докато приемат IMBRUVICA и до 3 месеца след прекратяване на лечението. Следователно жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод за контрацепция по време на приема на IMBRUVICA и в продължение на три месеца след прекратяване на лечението.

### Бременност

IMBRUVICA не трябва да се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на IMBRUVICA при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Не е известно дали ибрутиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с IMBRUVICA.

### Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности на мъжки или женски плъхове до максималната тествана доза - 100 mg/kg/ден (човешка еквивалентна доза - Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/ден) (вж. точка 5.3). Липсват данни относно ефекта на ибрутиниб върху фертилитета при хора.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

IMBRUVICA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемали IMBRUVICA, са съобщавани умора, замайване и астения и това трябва да се има предвид при оценяването на способността на пациента за шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са диария, неутропения, мускулно-скелетна болка, кръвоизлив (напр. кръвонасядания), обрив, гадене, тромбоцитопения, артралгия и инфекция на горните дихателни пътища. Най-често срещаните нежелани реакции степен 3/4 ( $\geq 5\%$ ) са неутропения, лимфоцитоза, тромбоцитопения, хипертония и пневмония.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с ибрутиниб за В-клетъчни неоплазми и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органен клас и са групирани по честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### Обобщение при В-клетъчни злокачествени заболявания

Профилът на безопасност се базира на сборните данни от 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA в четири клинични проучвания фаза 2 и осем рандомизирани проучвания фаза 3 и от постмаркетинговия опит. Данните от проучването TRIANGLE не са включени в сборните данни, а са представени отделно в Таблица 3. Пациентите, лекувани за MCL в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA 560 mg веднъж дневно, а пациентите, лекувани за CLL или WM в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA 420 mg веднъж дневно. Всички пациенти, участвали в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA до прогресия на заболяването или до непоносимост към терапията с изключение на проучванията с IMBRUVICA в комбинация с венетоклакс, при които пациентите са получавали лечение с фиксирана продължителност (проучвания CLL3011 и PCYC-1142-CA). Медианата на продължителността на лечението с IMBRUVICA в сборния набор от данни е 14,7 месеца. Медианата на продължителността на лечението на CLL/SLL е 14,7 месеца (до 52 месеца); MCL е 11,7 месеца (до 28 месеца); WM е 21,6 месеца (до 37 месеца).

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени в клиничните проучвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти с В-клетъчен тип злокачествени заболявания<sup>†</sup>**

Системо-органен клас	Честота (Всички степени)	Нежелани реакции	Всички степени (%)	Степен $\geq 3$ (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония* <sup>#</sup>	12	7
		Инфекция на горните дихателни пътища	21	1
		Инфекция на кожата*	15	2
	Чести	Сепсис* <sup>#</sup>	3	3
		Инфекция на пикочните пътища	9	1
		Синузит*	9	1

	Нечести	Криптококови инфекции* Инфекции с Pneumocystis* # Инфекции с Aspergillus* Реактивиране на хепатит В@#	<1 <1 <1 <1	0 <1 <1 <1			
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Немеланомен кожен рак* Базалноклетъчен карцином Сквамозноклетъчен карцином	5 3 1	1 <1 <1			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения* Тромбоцитопения* Лимфоцитоза*	39 29 15	31 8 11			
	Чести	Фебрилна неутропения Левкоцитоза	4 4	4 4			
	Редки	Левкостазен синдром	<1	<1			
Нарушения на имунната система	Чести	Интерстициална белодробна болест*.#	2	<1			
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперурикемия	9	1			
	Нечести	Синдром на туморен разпад	1	1			
Нарушения на нервната система	Много чести	Замайване Главоболие	12 19	<1 1			
	Чести	Периферна невропатия*	7	<1			
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент# Преходна исхемична атака Исхемичен инсулт#	<1 ≤1 <1	<1 <1 <1			
		Чести	Замъглено зрение	6	0		
Нарушения на очите	Нечести	Кръвоизлив в очите‡ Увеит*	<1 <1	0 0			
	Чести	Сърдечна недостатъчност*, # Предсърдно мъждене	2 8	1 4			
Нечести		Камерна тахиаритмия*.# Сърдечен арест.#	1 <1	<1 <1			
	Съдови нарушения	Много чести	Кръвоизлив*# Кръвонасядания* Хипертония*	35 27 18	1 <1 8		
Чести		Епистаксис Петехии	9 7	<1 0			
		Нечести	Субдурален хематом#	1	<1		
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Повръщане Стоматит* Гадене Запек Диспепсия	47 15 17 31 16 11	3 1 1 1 <1 <1			
		Нечести	Чернодробна недостатъчност*.#	<1	<1		
		Много чести	Обрив* Уртикария Еритем Чупливост на ноктите	34 1 3 4	3 <1 <1 0		
			Нечести	Ангиоедем Паникулит* Неутрофилни дерматози* Пиогенен гранулом Кожен васкулит	<1 <1 <1 <1 <1	<1 <1 <1 0 0	
				Редки	Синдром на Stevens-Johnson	<1	<1
				Много чести	Артралгия Мускулни спазми Мускулно-скелетна болка*	24 15 36	2 <1 3

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Остро увреждане на бъбреците <sup>#</sup>	<2	<1
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	19	1
		Периферен оток	16	1
Изследвания	Чести	Повишен креатинин в кръвта	10	<1

† Честотите са закръглени до най-близкото цяло число.

\* Включва множество термини на нежелани реакции.

‡ В някои случаи, свързан със загуба на зрение.

# Включва събития с летален изход.

@ Използван е терминът за по-ниско ниво (LLT).

Обобщение при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за ASCT  
Профилът на безопасност се основава на данните от 265 пациенти (в рамките с IMBRUVICA), лекувани с IMBRUVICA в проучването TRIANGLE фаза 3. Пациентите са получавали IMBRUVICA в доза 560 mg веднъж дневно съгласно схемата на лечение TRIANGLE (вж. точка 5.1). Медианата на продължителността на лечение е 28,5 месеца в рамките с IMBRUVICA.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени в рамките с IMBRUVICA в проучването TRIANGLE<sup>†</sup>**

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	N=265		
		Нежелани реакции	Всички степени (%)	Степен ≥3 (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония* #	16	9
		Инфекция на кожата*	12	3
	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища	6	<1
		Сепсис*	2	2
		Инфекция на пикочните пътища	6	<1
		Синузит*	6	1
Нечести	Инфекции с Aspergillus*	1	<1	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Немеланомен рак на кожата*	1	<1
		Базалноклетъчен карцином	1	<1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*	69	61
		Неутропения*	63	60
		Фебрилна неутропения	14	14
	Чести	Левкоцитоза	3	1
Нарушения на имунната система	Чести	Интерстициална белодробна болест*	5	1
		Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия	8
Синдром на туморен разпад*	3		3	
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна невропатия*	35	3
		Главоболие	11	1
	Чести	Замаяност	6	<1
	Нечести	Преходна исхемична атака	1	0
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение	1	0
		Кървоизлив в очите	<1	0
Сърдечни нарушения	Чести	Предсърдно мъждене	10	4
		Сърдечна недостатъчност*	2	0
Съдови нарушения	Много чести	Кървоизлив*	14	2
		Хипертония*	14	5
	Чести	Поява на синина*	8	1
		Епистаксис	6	1
		Петехии	3	0
Стомашно-чревни	Много чести	Гадене	32	4

нарушения		Диария	28	5
		Повръщане	18	4
		Стоматит *	11	2
		Запек	17	<1
	Чести	Диспепсия	8	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив*	23	2
		Чести	Еритем	5
		Чупливост на ноктите	2	0
	Нечести	Уртикария	<1	0
		Ангиоедем	1	0
		Кожен васкулит	<1	0
Паникулит*		1	0	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка*	19	2
	Чести	Мускулни спазми	9	1
		Артралгия	8	1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Остро увреждане на бъбреците	11	5
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	22	2
		Периферен оток	5	0
Изследвания	Много чести	Повишен креатинин в кръвта	16	1

† Честотите са закръглени до най-близкото цяло число.

\* Термините налагат групиране

# Включва събития с летален изход.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Преустановяване на лечението и намаляване на дозата поради нежелани реакции*

От 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA за В-клетъчни неоплазми, 6% прекратяват лечението главно поради нежелани реакции. Те включват пневмония, предсърдно мъждене, неутропения, обрив, тромбоцитопения и кръвоизлив. Нежелани реакции, довели до намаляване на дозата са наблюдавани при приблизително 8% от пациентите. В проучването TRIANGLE фаза 3, включващо 265 пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за ASCT, прекъсване на лечението поради нежелани реакции е наблюдавано при 13% в рамото с IMBRUVICA. Те включват неутропения, пневмония, предсърдно мъждене, остро бъбречно увреждане, диария, обрив и интерстициална белодробна болест. Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, са наблюдавани при приблизително 12% в рамото с IMBRUVICA.

#### *Старческа възраст*

От 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA, 50% са на 65-годишна възраст или по-възрастни. Степен 3 или по-висока степен пневмония (11% от пациентите на възраст  $\geq 65$  спрямо 4% пациенти на възраст <65 години) и тромбоцитопения (11% от пациентите на възраст  $\geq 65$  спрямо 6% пациенти на възраст <65 години) се наблюдава по-често сред пациенти в старческа възраст, лекувани с IMBRUVICA).

### Дългосрочна безопасност

Анализирани са данни за безопасността при продължително лечение с IMBRUVICA за 5 години при 1 284 пациенти (нелекувани досега за CLL/SLL n = 162, с рецидивиращ/рефрактерен CLL/SLL n = 646, и с рецидивиращ/рефрактерен MCL n = 370, и WM n = 106). Медианата на продължителността на лечение при CLL/SLL е 51 месеца (диапазон от 0,2 до 98 месеца) като 70% и 52% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Медианата на продължителността на лечение при MCL е 11 месеца (диапазон от 0 до 87 месеца), като 31% и 17% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Медианата на продължителността на лечение при WM е 47 месеца (диапазон от 0,3 до 61 месеца), като 78% и 46% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Установеният общ профил на безопасност при пациентите с експозиция на IMBRUVICA остава постоянен, не са установени нови данни засягащи безопасността с

изключение на повишена честота на хипертония. Честотата на хипертония степен 3 или по-висока е 4% (година 0-1), 7% (година 1-2), 9% (година 2-3), 9% (година 3-4), и 9% (година 4-5). Общата честота за 5-годишния период е 11%.

#### Педиатрична популация

Оценката на безопасността се основава на данни от проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация със схема на лечение или с ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, етопозид и дексаметазон (RICE), или с ритуксимаб, винкристин, ифосфамид, карбоплатин, идарубицин и дексаметазон (RVICI) като основна терапия или само основна терапия при педиатрични и млади възрастни пациенти (на възраст от 3 до 19 години) с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом (вж. точка 5.1). В това проучване не са наблюдавани нови нежелани реакции.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

Има ограничени данни за ефектите от предозиране с IMBRUVICA. Не е достигната максималната поносима доза в проучване фаза 1, в което пациентите са получили до 12,5 mg/kg/ден (1 400 mg/дневно). В отделно проучване, при един здрав пациент, получил доза от 1680 mg, е наблюдавано обратимо повишение на чернодробните ензими Степен 4 [аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT)]. Няма специфичен антидот за IMBRUVICA. Пациентите, които погълнат повече от препоръчителната доза трябва да бъдат стриктно мониторираны и да им бъде назначено подходящо поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EL01.

#### Механизъм на действие

Ибрутиниб е мощен, нискомолекулен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Ибрутиниб образува ковалентна връзка с цистеинов остатък (Cys-481) в активния участък на ВТК, което води до продължително инхибиране на ензимната активност на ВТК. ВТК, член на семейството на Тес киназите, е важна сигнална молекула на пътищата на антиген-разпознаващия В-клетъчен рецептор (B-cell antigen receptor, BCR) и цитокиновите рецептори. Пътят на BCR участва в патогенезата на няколко В-клетъчни неоплазми, включително MCL, дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), фоликуларен лимфом и CLL. Ключовата роля на ВТК в сигнализацията чрез В-клетъчните повърхностни рецептори води до активиране на пътищата, необходими за движението на В-клетките, хемотаксис и адхезия. Предклинични проучвания показват, че ибрутиниб ефективно инхибира злокачествената В-клетъчна пролиферация и *in vivo* преживяемост, както и клетъчната миграция и клетка-субстрат адхезията *in vitro*.

В предклинични туморни модели комбинацията на ибрутиниб и венетоклак води до повишена клетъчна апоптоза и антитуморна активност в сравнение с всяко от средствата, приложени самостоятелно. Инхибирането на ВТК от ибрутиниб увеличава зависимостта на CLL клетките от BCL-2, път на клетъчна преживяемост, докато венетоклак инхибира BCL-2, което води до апоптоза.

#### Лимфоцитоза

При започване на лечение е наблюдавано обратимо увеличение на броя на лимфоцитите (т.е.,  $\geq 50\%$  увеличение спрямо изходните стойности и абсолютен брой  $> 5\,000/\mu\text{l}$ ), което често е свързано с намаляване на лимфаденопатията при около три четвърти от пациентите с CLL, лекувани с IMBRUVICA. Този ефект също се наблюдава при около една трета от пациентите с рецидивираща или рефрактерна MCL, лекувани с IMBRUVICA. Наблюдаваната лимфоцитоза е фармакодинамичен ефект и не следва да се счита за прогресиращо заболяване при липса на други клинични находки. И при двата типа заболяване, лимфоцитоза обикновено възниква по време на първия месец от лечението с IMBRUVICA и обикновено отшумява в рамките на средно 8,0 седмици при пациенти с MCL и 14 седмици при пациенти с CLL. При някои пациенти се наблюдава голямо увеличение на броя на циркулиращите лимфоцити (напр.  $> 400\,000/\mu\text{l}$ ).

При пациенти с WM, лекувани с IMBRUVICA, не е наблюдавана лимфоцитоза.

#### In vitro тромбоцитна агрегация

В едно проучване *in vitro* ибрутиниб показва инхибиране на индуцираната от колаген агрегация на тромбоцитите. Ибрутиниб не показва значимо инхибиране на агрегацията на тромбоцитите при използване на други агонисти на тромбоцитната агрегация.

#### Ефект върху QT/QTc интервала и сърдечната електрофизиология

Ефектът на ибрутиниб върху QTc интервала е оценен при 20 здрави мъже и жени в рандомизирано, двойносляпо, основно проучване на QT с плацебо и положителни контроли. При супратерапевтична доза от 1 680 mg, ибрутиниб не удължава QTc интервала до клинично значима степен. Най-високата горна граница на двустранния 90% CI за коригираните средни разлики на изходно ниво между ибрутиниб и плацебо е под 10 ms. В същото проучване е наблюдавано скъсяване на QTc интервала в зависимост от концентрацията (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] при  $C_{\text{max}}$  от 719 ng/ml след супратерапевтична доза от 1 680 mg).

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### MCL

*Комбинирано лечение при пациенти, нелекувани преди това за MCL, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT)*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT), са оценени в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 с три рамена (TRIANGLE). В проучването TRIANGLE са рандомизирани 870 пациенти в съотношение 1:1:1, които получават една от следните терапии:

- Рамо с IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg дневно (Дни 1-19) в комбинация с R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвано от 2 години IMBRUVICA 560 mg дневно;
- Рамо с IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA 560 mg дневно (Дни 1-19) в комбинация с R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвана от високодозова химиотерапия и ASCT, последвано от 2 години IMBRUVICA 560 mg дневно;
- Рамо с ASCT: R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвана от високодозова химиотерапия и ASCT (Контролно рамо).

Анализите на ефикасността са извършени въз основа на 809 пациенти от популацията в групата за пълен анализ (FAS), като са използвани 3 сравнения по двойки на трите терапевтични рамена: IMBRUVICA + ASCT спрямо ASCT, IMBRUVICA спрямо ASCT и IMBRUVICA + ASCT спрямо IMBRUVICA. Популацията FAS включва пациенти, които или са предоставили изрично разрешение за включване на техните данни съгласно Общия регламент за защита на данните на ЕС, или са починали. Представените резултати са само от рамото с IMBRUVICA (N = 265) и рамото с ASCT (N = 268).

Индукцията с R-CHOP (ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> в Ден 0 или 1, циклофосфамид 750 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1, доксорубин 50 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1, винкрестин 1,4 mg/m<sup>2</sup> до максимум 2 mg в Ден 1 и преднизон 100 mg в дни 1-5), редувана с R-DHAP (ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> в Ден 0 или 1, дексаметазон 40 mg в дни 1-4, Ага-С 2 x 2 g/m<sup>2</sup> на всеки 12 часа в Ден 2, цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> (алтернативно оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup>) в Ден 1 и G-CSF 5 µg/kg от Ден 6 до възстановяване на нивата на левкоцитите), е еднаква във всичките 3 рамена на лечение. Поддържаща терапия с ритуксимаб е разрешена във всички терапевтични групи (59,7% в рамото IMBRUVICA, 62,5% в рамото ASCT) в съответствие с националните терапевтични ръководства.

Медианата на възрастта е 57 години (диапазон от 27 до 65 години), 78% са мъже и 99% са от европейската раса. Деветдесет и осем процента от пациентите имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. На изходно ниво 86% имат заболяване в стадий IV по Ann Arbor, а 57%, 28% и 15% от пациентите имат съответно нисък, среден и висок скор по Международния прогностичен индекс на MCL (MCL International Prognostic Index, MIPI). От пациентите 11,6% са с бластоидна или плеоморфна хистология. Експресия на P53 е установена при 64,6% от пациентите, експресия >50% е налице при 14,1% от тези пациенти. Индексът на пролиферация Ki-67 е оценен при 88,3% от пациентите, като при 32,9% от тях индексът на пролиферация е >30%.

Туморният отговор е оценен в съответствие с ревизираните критерии на Международната работна група (International Working Group, IWG) за неходжкинов лимфом (NHL) (2007). Първичната крайна точка е преживяемост без неуспех (failure-free survival, FFS), определена като времето от рандомизиране до стабилно заболяване в края на индукционната химиотерапия, прогресиращо заболяване или смърт по каквато и да е причина, което от тях настъпи по-рано.

При медиана на времето на проследяване в проучването 54,9 месеца, резултатите за ефикасност в TRIANGLE са показани в Таблица 4. Кривите на Каплан-Майер за FFS и OS са показани съответно на Фигури 1 и 2.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това MCL (TRIANGLE) (FAS популация)**

Крайна точка	Рамо с IMBRUVICA N = 268	Рамо с ASCT N = 269
<b>Преживяемост без неуспех<sup>±</sup></b>		
Брой събития (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Стабилно заболяване в края на индукцията	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Прогресия на заболяването	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Събития на смърт	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Медиана (95% CI), месеци	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
IMBRUVICA спрямо рамена с ASCT HR (98,33% CI) (P-стойност)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<b>Обща преживяемост<sup>§</sup></b>		
Брой смъртни случаи (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)

IMBRUVICA спрямо рамена с ASCT HR (95% CI) (P-стойност)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
Обща честота на отговор (%) <sup>§</sup> (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
Честота на CR (%) <sup>§</sup> (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

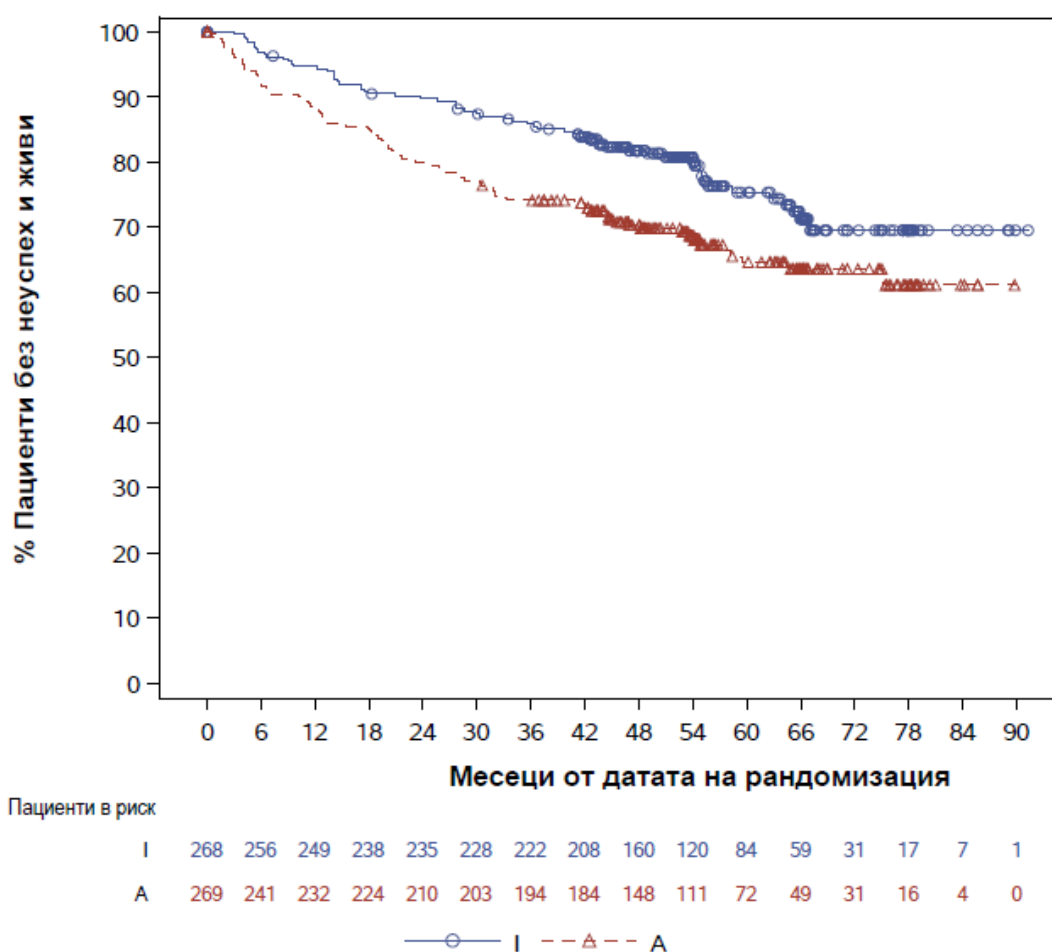
FFS=преживяемост без неуспех; NE=не може да се оцени; HR=коэффициент на риск (въз основа на нестратифициран регресионен модел на Cox); RR=относителен риск; CI=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; FAS=цялата анализирана група

<sup>‡</sup>Резултатите от FFS не са контролирани за грешка от тип 1, тъй като тези анализи са получени от допълнителни анализи, проведени за целите на регистрацията.

\* Двустранните p-стойности са от нестратифициран log-rank тест; p-стойностите са тествани въз основа на p<0,0167

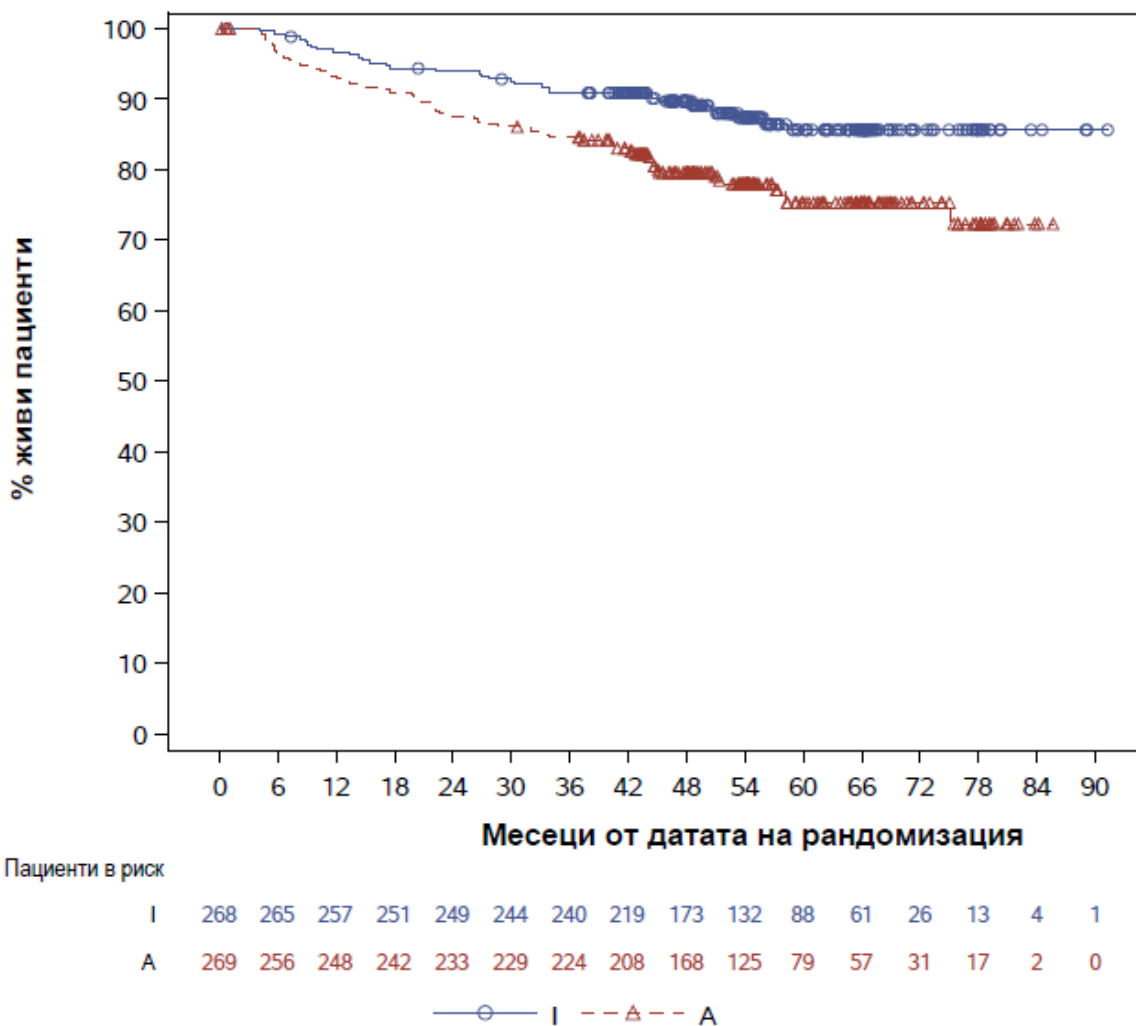
<sup>§</sup>Представените резултати са получени от описателен анализ

**Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier на преживяемостта без неуспех, оценена по Европейската мрежа за MCL, в TRIANGLE (FAS популация)\***



\* I=IMBRUVICA; A=ASCT

**Фигура 2: Крива на Карпан-Meier за OS<sup>§</sup> в TRIANGLE (FAS популация)\***



\* I=IMBRUVICA; A=ASCT

§ Представените резултати са получени от описателен анализ

#### Пациенти с MCL, получили най-малко една предходна терапия

##### Монотерапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL са оценени в отворено, многоцентрово проучване фаза 2 (PCYC-1104-CA), включващо 111 пациенти. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 40 до 84 години), 77% са мъже и 92% са от бялата раса. Пациенти с функционален статус 3 или повече съгласно ECOG са изключени от проучването. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 42 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 3 (диапазон: от 1 до 5 лечения), включително 35% с предшестваща химиотерапия с високи дози, 43% с предшестваща терапия с бортезомиб, 24% с предшестваща терапия с леналидомид и 11% с предшестваща трансплантация на автоложни или алогенни стволови клетки. На изходно ниво 39% от пациентите имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 49% имат скор за висока степен на риск по Опростения международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) и 72% са с напреднало заболяване (екстранодално и/или със засягане на костния мозък) при скрининга.

IMBRUVICA е прилаган перорално 560 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Отговорът на тумора се оценява в съответствие с критериите на ревизираната Международна работна група (International Working Group, IWG) за неходжкинов лимфом (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Първичната крайна точка при това проучване е оценената от изследователя степен на общ отговор (overall response rate, ORR). Отговорите към IMBRUVICA са показани в Таблица 5.

**Таблица 5: ORR и DOR при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL (Проучване PCYC-1104-CA)**

	<b>Общо N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0: 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Медиана на DOR (CR+PR) (месеци)	17,5 (15,8, NR)
Медиана на времето до първоначален отговор, месеци (диапазон)	1,9 (1,4-13,7)
Медиана на времето до CR, месеци (диапазон)	5,5 (1,7-11,5)

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; ORR = степен на общ отговор; PR = частичен отговор; NR = непостигнат отговор

Данните за ефикасност, които са оценени от Комисия за независима оценка (Independent Review Committee, IRC), показват 69% ORR, 21% пълен отговор (CR) и 48% частичен отговор (PR). Изчислената от IRC медиана на продължителност на отговора е 19,6 месеца.

Общият отговор към IMBRUVICA е независим от предходно лечение, включващо бортезомиб и леналидомид или наличие на рискови/прогностични фактори, масивно заболяване, пол или възраст.

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA са доказани в едно рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване фаза 3, включващо 280 пациенти с MCL, които са получили най-малко една предходна терапия (Проучване MCL3001). Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават IMBRUVICA перорално по 560 mg веднъж дневно в продължение на 21 дни или темсирилимус интравенозно по 175 mg на 1, 8 и 15 ден от първия цикъл, последвано от 75 mg на 1, 8 и 15 ден на всеки следващ 21-дневен цикъл. Лечението в двете рамена на проучването продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон, 34 до 88 години), 74% са мъже и 87% са от европейската раса. Медианата на времето от поставяне на диагнозата е 43 месеца, а медианата на броя от предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 9 лечения), включително 51% с предходна химиотерапия с високи дози, 18% с предходно лечение с бортезомиб, 5% с предходно лечение с леналидомид, и 24% с предшестваща трансплантация на стволови клетки. На изходно ниво 53% от пациентите са имали масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 21% са имали висока оценка на риска по опростения индекс MIPI, 60% са имали екстранодално заболяване и 54% са имали засягане на костния мозък, установено по време на скрининга.

Преживяемостта без прогресия (PSF) се оценява от IRC съгласно ревизираните критерии на Международната работна група (International Working Group, IWG) за Неходжкинов лимфом (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Резултатите за ефикасност от Проучване MCL3001 са показани в Таблица 6 и кривата на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия – на Фигура 3.

**Таблица 6: Резултатите за ефикасност при пациенти с рецидив или рефрактерен MCL (Проучване MCL3001)**

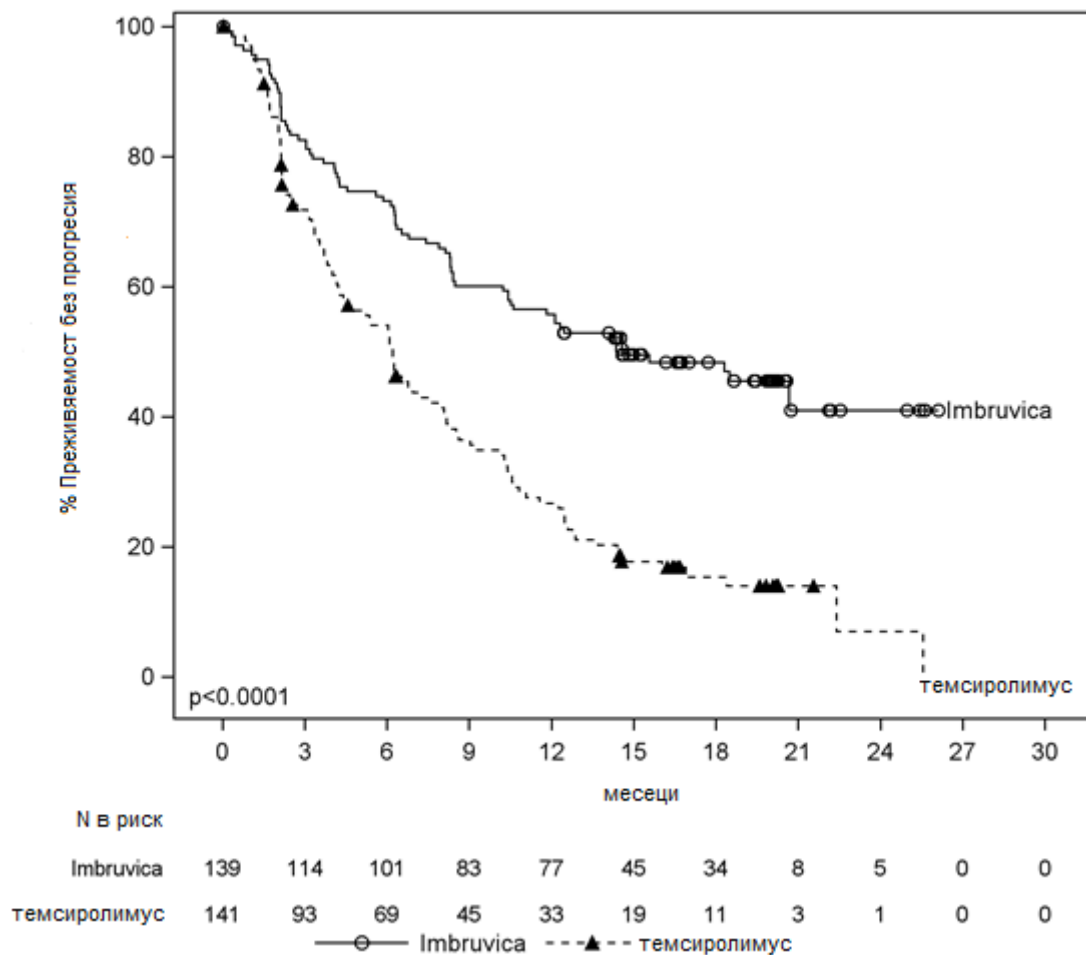
<b>Крайна точка</b>	<b>IMBRUVICA N = 139</b>	<b>Темсирилимус N = 141</b>
PSF <sup>a</sup>		
Средна PSF (95% CI), (месеци)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
р-стойност	p < 0,0001	

NE = не е оценено; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; ORR = степен на общ отговор; PFS = преживяемост без прогресия

<sup>a</sup> IRC оценен.

По-малък процент от пациентите, лекувани с ибрутиниб, са имали клинично значимо влошаване на симптомите на лимфома в сравнение с темсиролимус (27% срещу 52%) и времето до влошаване на симптомите настъпва по-бавно с ибрутиниб спрямо темсиролимус (HR 0,27,  $p < 0,0001$ ).

**Фигура 3: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в Проучване MCL3001**



### CLL

*Пациенти, нелекувани досега за CLL*

#### Монотерапия

Проведено е едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (PCYC-1115-CA) на IMBRUVICA спрямо хлорамбуцил при пациенти с нелекувана досега CLL на възраст 65 години или по-възрастни. Пациентите на възраст между 65 и 70 години трябва да имат най-малко едно съпътстващо заболяване, което да изключва употребата на първа линия химиотерапия с флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб. Пациентите ( $n = 269$ ) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или хлорамбуцил с начална доза 0,5 mg/kg в дни 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл за максимум 12 цикъла, като е позволено повишаване на дозата до 0,8 mg/kg въз основа на поносимостта. След потвърдена прогресия на заболяването има възможност пациентите, лекувани с хлорамбуцил, да преминат на лечение с ибрутиниб.

Медианата на възрастта е 73 години (граница, 65 до 90 години), 63% са мъже и 91% са от бялата раса. Деведесет и един процент от пациентите имат на изходното ниво функционален статус 0 или 1 по ECOG, а 9% имат функционален статус 2 по ECOG. Проучването включва 269 пациенти с CLL. На изходно ниво 45% са в напреднал клиничен стадий (стадий III или IV по Rai), 35% от пациентите имат най-малко един тумор  $\geq 5$  cm, 39% имат анемия на изходно ниво, 23% имат тромбоцитопения на изходно ниво, 65% имат повишен  $\beta 2$  микроглобулин  $> 3500 \mu\text{g/l}$ , 47% имат  $\text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$ , 20% от пациентите имат del11q, 6% от пациентите

имат del17p/мутация в туморен протеин 53 (TP53), а 44% от пациентите имат немутирал вариабелен регион в тежките имуноглобулинови вериги (IGHV).

Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от IRC според критериите на Международния семинар по CLL (International Workshop on CLL - IWCLL), показва 84% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия в рамото с IMBRUVICA. Резултатите за ефикасност от Проучване PCYC-1115-CA са показани на Таблица 7, а кривите по Kaplan-Meier на PFS и OS са показани съответно на Фигури 4 и 5.

Наблюдава се статистически значимо продължително подобрене по отношение на тромбоцитите или хемоглобина в ИТТ популацията в полза на ибрутиниб спрямо хлорамбуцил. При пациенти с цитопения на изходното ниво, продължителното хематологично подобрене се изразява в: тромбоцити 77,1% спрямо 42,9%; хемоглобин 84,3% спрямо 45,5% съответно за ибрутиниб и хлорамбуцил.

**Таблица 7: Резултати за ефикасност в Проучване PCYC-1115-CA**

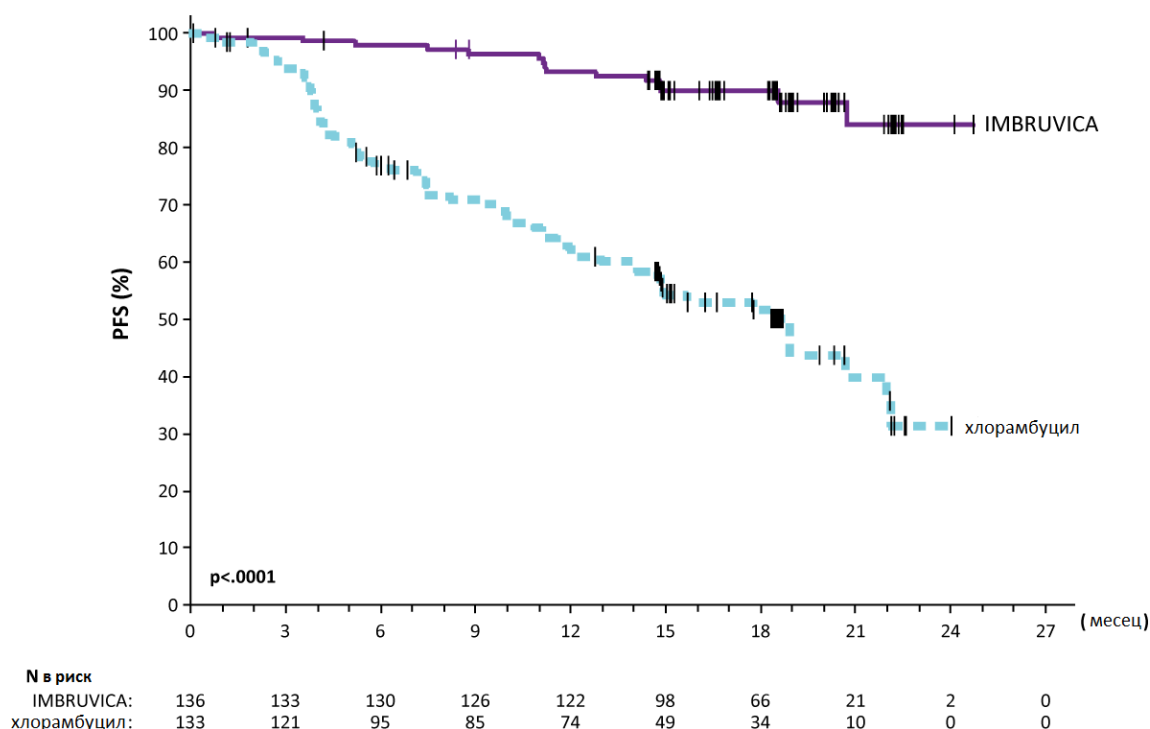
Крайна точка	IMBRUVICA N = 136	Хлорамбуцил N = 133
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Брой събития (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>ORR<sup>a</sup> (CR +PR)</b>	82,4%	35,3%
Р-стойност	< 0,0001	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Брой смъртни случаи (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; CR = пълен отговор; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор

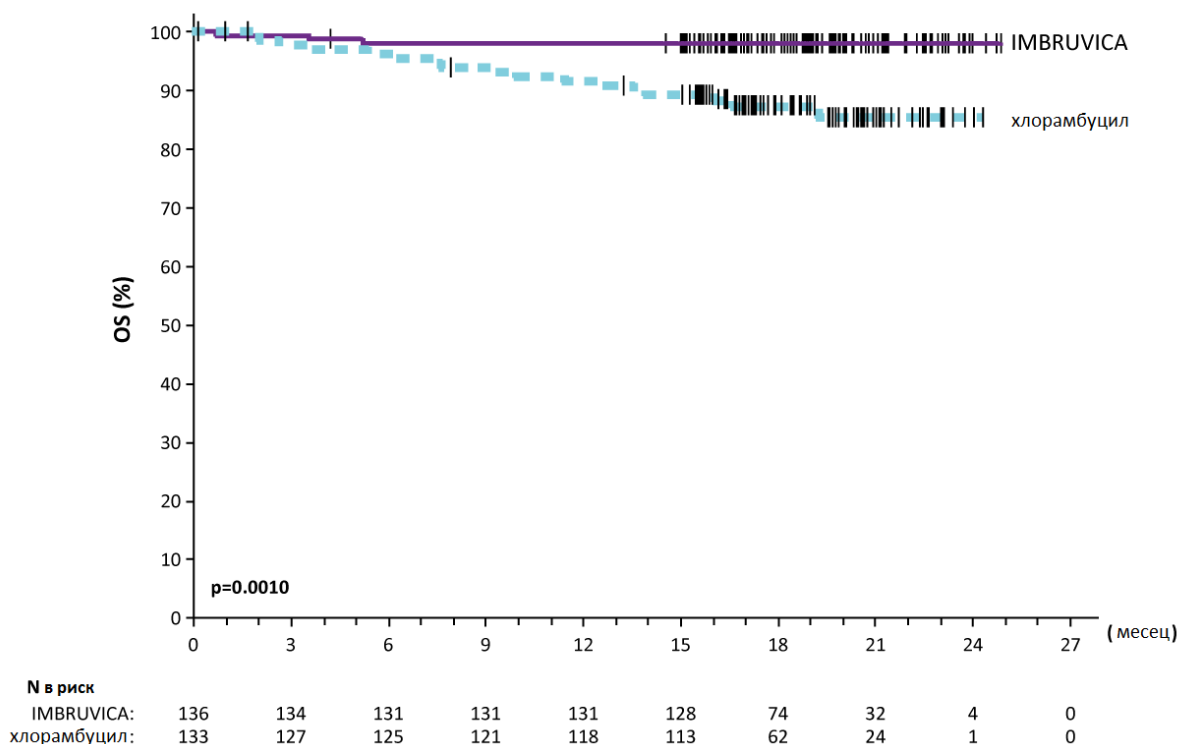
<sup>a</sup> Оценена от IRC медиана на проследяване 18,4 месеца;

<sup>b</sup> Медианата на OS не е достигната в двете рамена.  $p < 0,005$  за OS.

**Фигура 4: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ИТТ популация) в Проучване PCYC-1115-CA**



**Фигура 5: Крива на Карпан-Меер за OS (ITT популация) в Проучване PCYC-1115-CA**

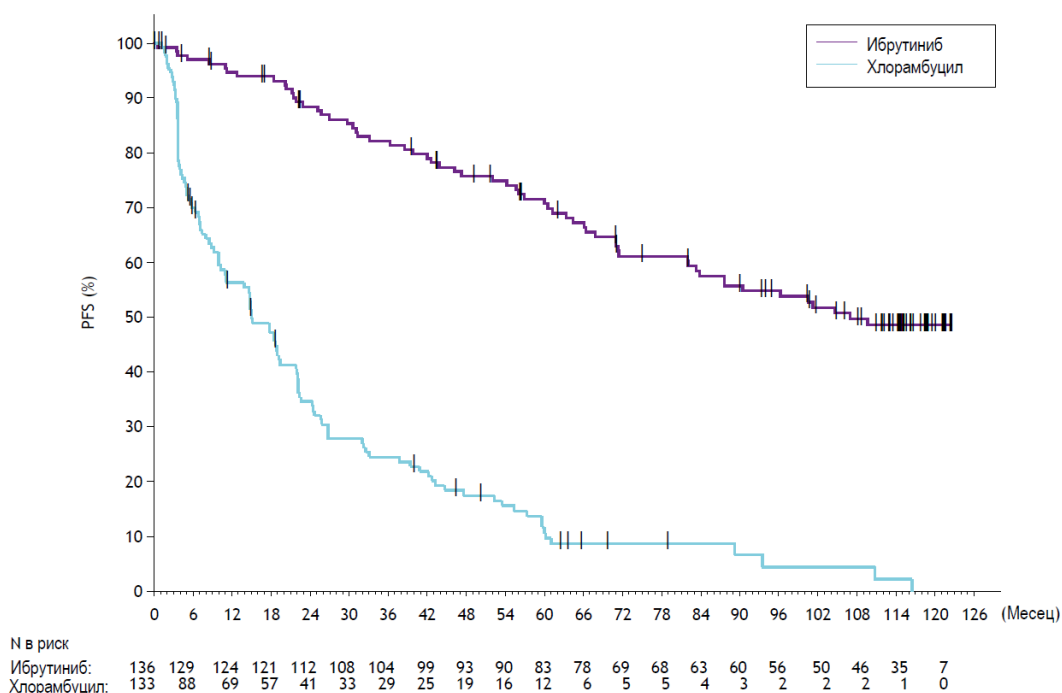


Ефектът от лечението с ибрутиниб в проучване PCYC-1115-CA си съответства при високорисковите пациенти с del17p/TP53 мутация, del11q и/или немутирал IGHV.

*Окончателен анализ при медиана на проследяване > 9 години (115 месеца)*

При медиана на проследяване 115 месеца в проучване PCYC-1115-CA и неговото продължение, при пациентите в рамото с IMBRUVICA се наблюдава 85% намаление на риска от смърт или прогресия според оценка на изследователя. Медианата на PFS, оценена от изследователя, в рамото с IMBRUVICA е 107 месеца, а в рамото с хлорамбуцил – 15 месеца (HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Актуализираната крива на Карпан-Меер за PFS е показана на Фигура 6. Запазва се подобрението на ORR в рамото с ибрутиниб (91,2%) в сравнение с рамото с хлорамбуцил (36,8%). Честотата на пълен отговор (CR и CRi) в рамото с IMBRUVICA се увеличава от 11% на 36% между първичния анализ и приключването на проучването. Оценката на OS по Карпан-Меер в определена времева точка (landmark) след 108 месеца е 68,0% в рамото с IMBRUVICA.

**Фигура 6: Крива на Карпан-Меиер за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1115-CA при 115-месечно проследяване**



#### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при нелекувани досега пациенти с CLL/SLL са оценени допълнително в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (PCYC-1130-CA) на IMBRUVICA в комбинация с обинутузумаб спрямо хлорамбуцил в комбинация с обинутумаб. В проучването са включени пациенти на възраст 65 или повече години или <65 години със съпътстващи заболявания, намалена бъбречна функция, измерена чрез креатининов клирънс <70 ml/min, или наличие на del17p/TP53 мутация. Пациентите (n=229) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или хлорамбуцил с доза 0,5 mg/kg в Ден 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл в продължение на 6 цикъла. В двете рамена пациентите получават 1 000 mg обинутузумаб в Ден 1, 8 и 15 от първия цикъл, последвано от лечение в първия ден на 5 последващи цикъла (общо 6 цикъла от 28 дни всеки). Първата доза обинутузумаб е разделена между ден 1 (100 mg) и ден 2 (900 mg).

Медианата на възрастта е 71 години (диапазон, 40 до 87 години), 64% са мъже, а 96% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (48%) или 1-2 (52%). На изходно ниво 52% са в напреднал клиничен стадий (стадий III или IV по Rai), 32% от пациентите имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 44% са с анемия на изходно ниво, 22% са с тромбоцитопения на изходно ниво, 28% имат CrCL <60 ml/min, а медианата на кумулативния скор за класификация на заболяването в гериатрията (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRSG) е 4 (диапазон, 0 до 12). На изходно ниво 65% от пациентите имат CLL/SLL с високорискови фактори (del17p/TP53 мутация [18%], del11q [15%] или немутирал IGHV [54%]).

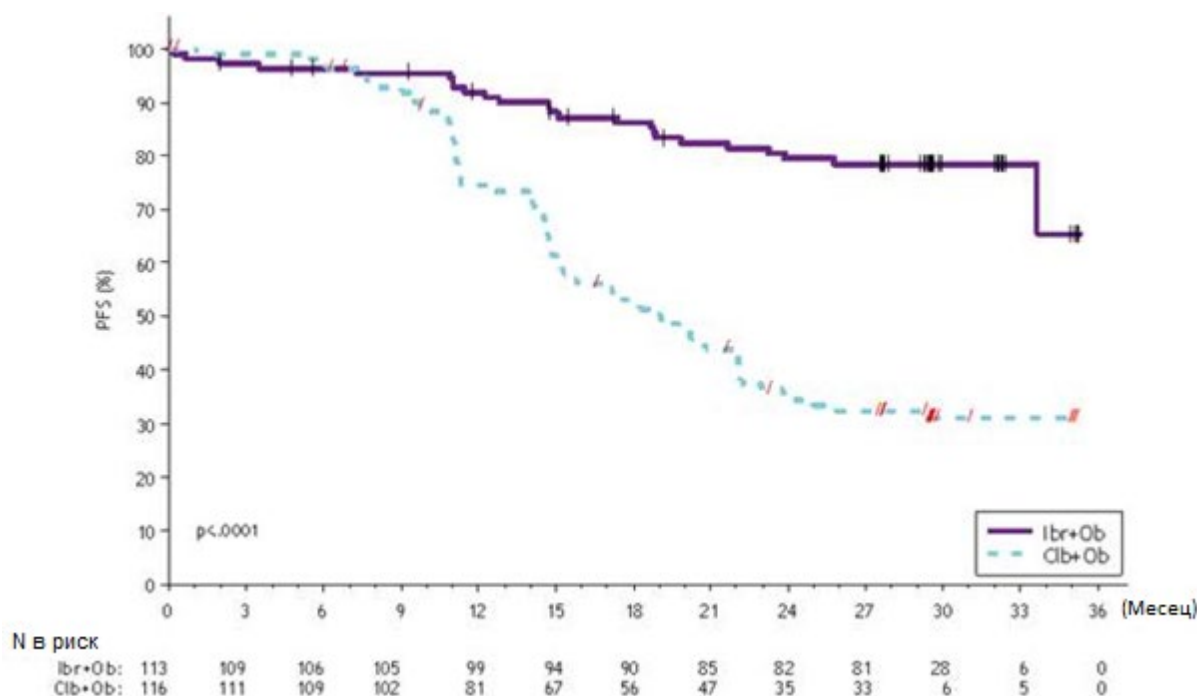
Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от IRC в съответствие с критериите на IWCLL, показва 77% статистически значимо намаляване на риска от смърт или прогресия в рамките на IMBRUVICA. В рамките на проучването, при медиана на времето на проследяване 31 месеца, медианата на PFS не е достигната в рамките на IMBRUVICA+обинутузумаб и е 19 месеца в рамките на хлорамбуцил+обинутузумаб. Резултатите за ефикасност в проучване PCYC-1130-CA са показани в Таблица 8, а кривата на Карпан-Меиер за PFS е показана на Фигура 7.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност в проучване PCYC-1130-CA**

Крайна точка	IMBRUVICA+обинутузумаб N=113	Хлорамбуцил+обинутузумаб N=116
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a</sup></b>		
Брой събития (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
<b>Обща честота на отговор<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
CR <sup>b</sup>	19,5	7,8
PR <sup>b</sup>	69,0	65,5

CI=доверителен интервал; HR=коэффициент на риск; CR=пълнен отговор; PR=частичен отговор.  
<sup>a</sup> Оценено от IRC.  
<sup>b</sup> Включва 1 пациент в рамото с IMBRUVICA+обинутузумаб с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi).  
<sup>b</sup> PR=PR+nPR.

**Фигура 7: Крива на Карпан-Меер за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1130-CA**



Ефектът от лечението с ибрутиниб е еднакъв при високорисковата популация с CLL/SLL (del17p/TP53 мутация, del11q или неутирал IGHV), като HR за PFS е 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], както е показано в Таблица 9. Изчислената 2-годишна PFS за високорисковата популация с CLL/SLL е съответно 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] и 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] в рамото с IMBRUVICA+обинутузумаб и с хлорамбуцил+обинутузумаб.

**Таблица 9: Анализ на PFS по подгрупи (проучване PCYC-1130-CA)**

	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	229	0,231	0,145; 0,367
<b>Висок риск (del17p/TP53/del11q/неутирал IGHV)</b>			
Да	148	0,154	0,087; 0,270
Не	81	0,521	0,221; 1,231
<b>Del17p/TP53</b>			
Да	41	0,109	0,031; 0,380
Не	188	0,275	0,166; 0,455

<b>FISH</b>			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Други	162	0,302	0,176; 0,520
<b>Немутирал IGHV</b>			
Да	123	0,150	0,084; 0,269
Не	91	0,300	0,120; 0,749
<b>Възраст</b>			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
<b>Масивно заболяване</b>			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
<b>Стадий по Rai</b>			
0/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
<b>ECOG на CRF</b>			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Коефициент на риск, основан на нестратифициран анализ

Реакции, свързани с инфузията, от всички степени са наблюдавани при 25% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+обинутузимаб, и при 58% от пациентите, лекувани с хлорамбуцил+обинутузимаб. Реакции степен 3 или по-висока или сериозни реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 3% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+обинутузимаб, и при 9% от пациентите, лекувани с хлорамбуцил+обинутузимаб.

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с нелекувана преди това CLL или SLL са оценени допълнително в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (E1912) на IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб (IR) спрямо стандартна химиотерапия с флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR). В проучването са включени нелекувани преди това пациенти с CLL или SLL на възраст 70 години или по-млади. Пациенти с del17p са изключвани от проучването. Пациентите (n=529) са рандомизирани 2:1 за получаване на IR или FCR. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Флударабин е прилаган в доза 25 mg/m<sup>2</sup>, а циклофосфамид е прилаган в доза 250 mg/m<sup>2</sup>; и двата продукта са прилагани в Дни 1, 2 и 3 на Цикли 1-6. Ритуксимаб се започва в Цикъл 2 в рамото с IR и в Цикъл 1 в рамото с FCR и се прилага в доза 50 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1 от първия цикъл, 325 mg/m<sup>2</sup> в Ден 2 от първия цикъл и 500 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1 на 5-те последващи цикъла за общо 6 цикъла. Всеки цикъл е 28 дни.

Медианата на възраст е 58 години (диапазон, 28 до 70 години), 67% са мъже и 90% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1 (98%) или 2 (2%). На изходно ниво 43% от пациентите са в стадий по Rai III или IV, а 59% от пациентите имат CLL/SLL с високо рискови фактори (TP53 мутация [6%], del11q [22%] или немутирал IGHV [53%]).

Резултатите за ефикасност в E1912 са показани в Таблица 10 при медиана на времето на проследяване в проучването 37 месеца. Кривите на Kaplan-Meier за PFS, оценени по критериите на IWCLL, и за OS са показани съответно на Фигури 8 и 9.

**Таблица 10: Резултати за ефикасност в Проучване E1912**

Крайна точка	Ибрутиниб +ритуксимаб (IR) N=354	Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) N=175
<b>Преживяемост без прогресия</b>		
Брой събития (%)	41 (12)	44 (25)

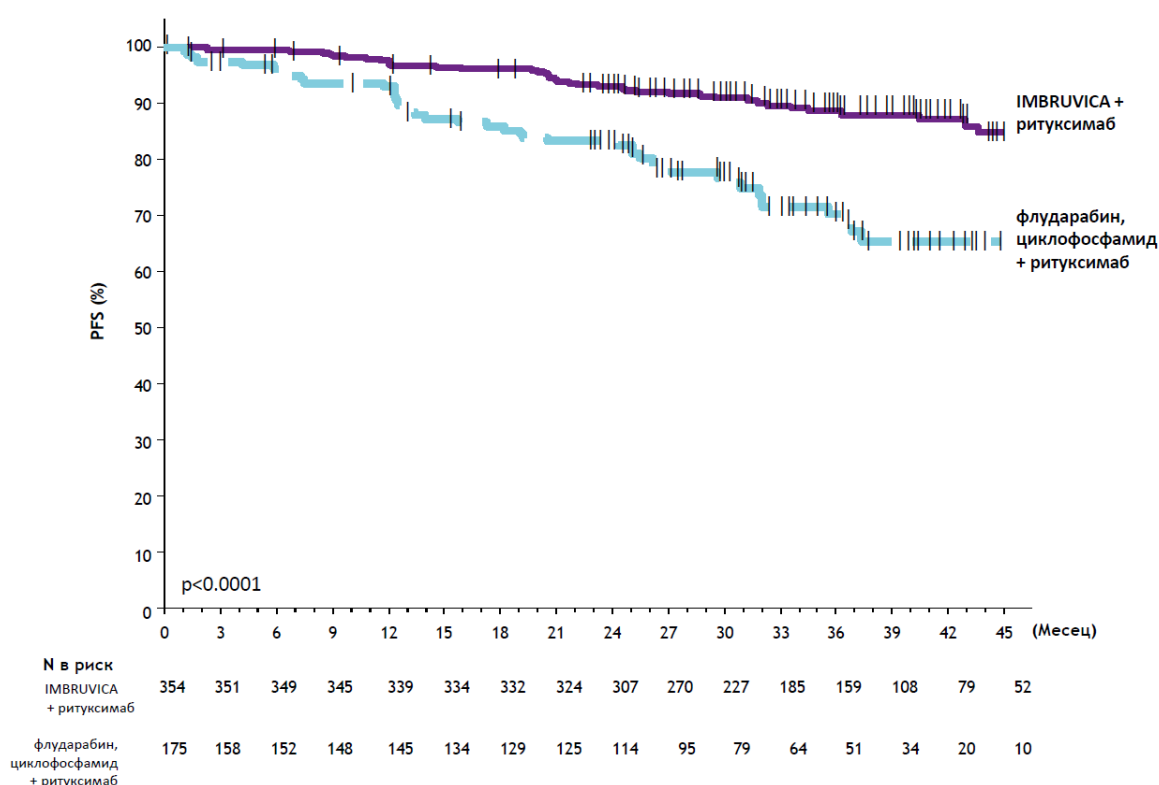
Прогресия на заболяването	39	38
Събития със смърт	2	6
Медиана (95% CI), месеци	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-стойност <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Обща преживяемост</b>		
Брой смъртни случаи (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-стойност <sup>a</sup>	0,0007	
<b>Обща честота на отговор<sup>b</sup> (%)</b>	96,9	85,7

<sup>a</sup> P-стойността е от нестратифициран log-rank тест.

<sup>b</sup> Оценена от изследвателя.

HR = коефициент на риска; NE = не може да се оцени

**Фигура 8: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в Проучване E1912**



Ефектът от лечението с ибрутиниб е постоянен във високорисковата популация с CLL/SLL (TP53 мутация, del11q или немутирал IGHV), с HR за PFS 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)],  $p < 0,0001$ , както е показано в Таблица 11. Изчислената 3-годишна честота на PFS във високорисковата популация с CLL/SLL е 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] и 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)] съответно в рамките с IR и с FCR.

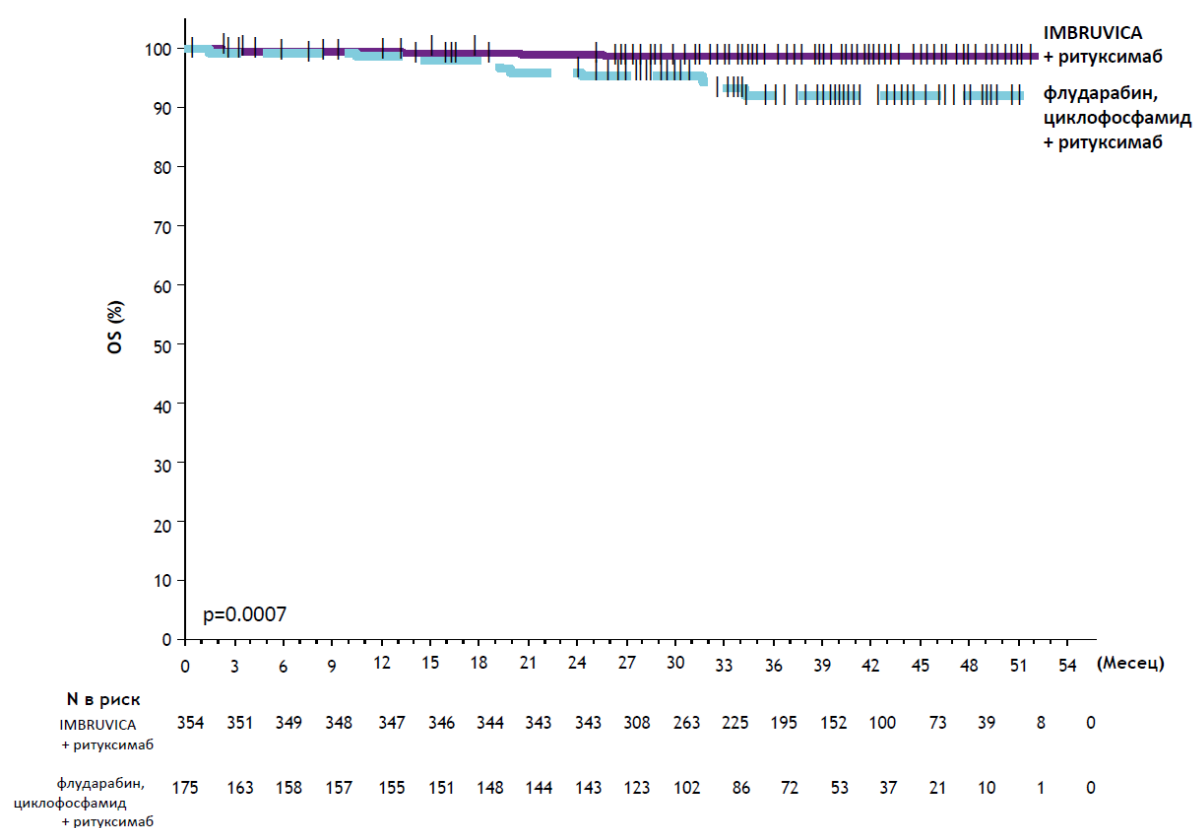
**Таблица 11: Анализ по подгрупи на PFS (Проучване E1912)**

	N	Коефициент на риска	95% CI
Всички участници	529	0,340	0,222; 0,522
<b>Висок риск (TP53/del11q/немутирал IGHV)</b>			
Да	313	0,231	0,132; 0,404
Не	216	0,568	0,292; 1,105
<b>del11q</b>			
Да	117	0,199	0,088; 0,453
Не	410	0,433	0,260; 0,722

<b>Немутирал IGHV</b>			
Да	281	0,233	0,129; 0,421
Не	112	0,741	0,276; 1,993
<b>Масивно заболяване</b>			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
<b>Стадий по Rai</b>			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
<b>ECOG</b>			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Коефициент на риска, основан на нестратифициран анализ

**Фигура 9: Крива на Kaplan-Meier за OS (ITT популация) в Проучване E1912**



### Комбинирана терапия с фиксирана продължителност

Безопасността и ефикасността на терапията с фиксирана продължителност с IMBRUVICA в комбинация с венетоклак спрямо хлорамбуцил в комбинация с обинутузумаб при пациенти с нелекувана преди това CLL са оценени в рандомизирано открито проучване фаза 3 (CLL3011). В проучването са включени пациенти с нелекувана преди това CLL на възраст 65 или повече години и възрастни пациенти <65 години с CIRS скор >6 или CrCL ≥30 до <70 ml/min. Пациенти с del 17p или известни TP53 мутации са изключвани. Пациентите (n=211) са рандомизирани 1:1 за получаване на IMBRUVICA в комбинация с венетоклак или хлорамбуцил в комбинация с обинутузумаб. Пациентите в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак получават IMBRUVICA самостоятелно в продължение на 3 цикъла, последвано от IMBRUVICA в комбинация с венетоклак за 12 цикъла (включително 5-седмична схема на титриране на дозата). Всеки цикъл се състои от 28 дни. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно. Венетоклак е прилаган ежедневно, като се започва с 20 mg в продължение на 1 седмица, последвано от 1 седмица на всяко дозово ниво от 50 mg, 100 mg и 200 mg, след това препоръчителната дневна доза от 400 mg. Пациентите, рандомизирани в рамото с хлорамбуцил

плюс обинутузумаб, получават лечение в продължение на 6 цикъла. Обинутузумаб е прилаган в доза 1 000 mg в Дни 1, 8 и 15 в Цикъл 1. В Ден 1 от Циклите 2 до 6 е даван обинутузумаб 1 000 mg. Хлорамбуцил е прилаган в доза 0,5 mg/kg телесно тегло в Дни 1 и 15 от Цикли 1 до 6. Пациентите с потвърдена прогресия по критериите на IWCLL след завършване на всяка схема с фиксирана продължителност могат да се лекуват с монотерапия с IMBRUVICA.

Медианата на възрастта е 71 години (диапазон, 47 до 93 години), 58% са мъже и 96% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (35%), 1 (53%) или 2 (12%). На изходно ниво 18% от пациентите имат CLL с del 11q, а 52% са без IGHV мутации.

При оценка на изходното ниво за риск от синдром на туморен разпад 25% от пациентите имат висок туморен товар. След 3 цикъла на въвеждаща терапия със самостоятелно прилагане на IMBRUVICA 2% от пациентите имат висок туморен товар. Високият туморен товар се определя като всеки лимфен възел  $\geq 10$  cm или всеки лимфен възел  $\geq 5$  cm и абсолютен брой лимфоцити  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

При медиана на времето на проследяване в проучването 28 месеца резултатите за ефикасност в Проучване CLL3011, оценени от IRC според критериите на IWCLL, са показани в Таблица 12, кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 10, а честотата на негативен статус за минимално остатъчно заболяване (MRD) е показана в Таблица 13.

**Таблица 12: Резултати за ефикасност в Проучване CLL3011**

<b>Крайна точка<sup>a</sup></b>	<b>IMBRUVICA + Венетоклакс N=106</b>	<b>Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105</b>
<b>Преживяемост без прогресия</b>		
Брой събития (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Медиана (95% CI), месеци	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Честота на пълен отговор (%)<sup>b</sup></b>	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-стойност <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Честота на общ отговор (%)<sup>d</sup></b>	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

<sup>a</sup> Въз основа на оценка на IRC

<sup>b</sup> P-стойността е от стратифициран log-rank тест

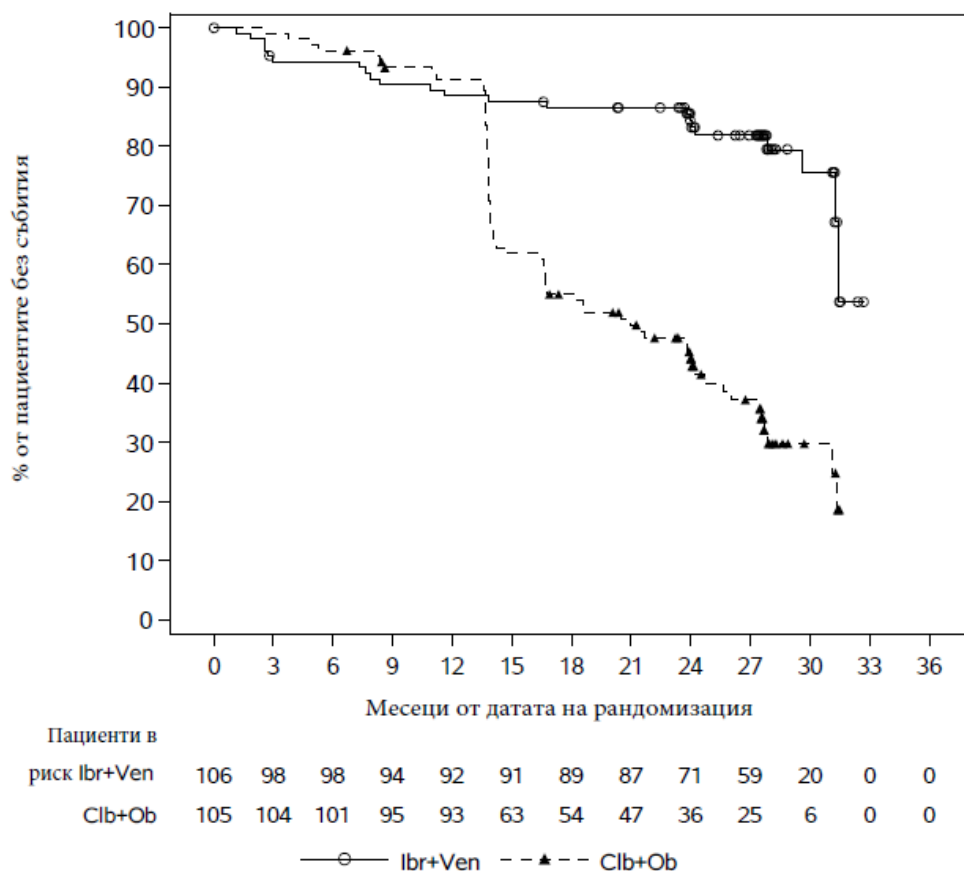
<sup>c</sup> Включва 3 пациенти в рамките на IMBRUVICA + венетоклакс с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi)

<sup>d</sup> P-стойността е от хи-квадрат тест на Cochran-Mantel-Haenszel

<sup>e</sup> Общ отговор = CR+CRi+nPR+PR

CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък; HR = коефициент на риск; NE = не може да се оцени; nPR = нодулен частичен отговор; PR = частичен отговор

**Фигура 10: Криви на Карпан-Меиер на преживяемостта без прогресия (ITT популация) при пациенти с CLL в Проучване CLL3011**



Ефектът от лечението с IMBRUVICA плюс венетоклак се запазва във високорисковата CLL популация (TP53 мутация, del 11q или IGHV без мутация) с PFS HR 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Данните за общата преживяемост не са достатъчни. При медиана на проследяване 28 месеца няма значима разлика между рамената на лечение с общо 23 смъртни случая: 11 (10,4%) в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак и 12 (11,4%) в рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб с OS HR 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. След 6 месеца допълнително проследяване се съобщават 11 (10,4%) и 16 (15,2%) смъртни случая съответно в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак и рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, с изчислен OS HR 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

**Таблица 13: Честота на негативен статус за минимално остатъчно заболяване в Проучване CLL3011**

	NGS анализ <sup>a</sup>		Флуоцитометрия <sup>b</sup>	
	IMBRUVICA + Венетоклак N=106	Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105	IMBRUVICA + Венетоклак N=106	Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105
<b>Честота на MRD негативен статус</b>				
Костен мозък, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-стойност	<0,0001			
Периферна кръв, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

<b>Честота на MRD негативен статус три месеца след завършване на лечението</b>				
Костен мозък, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Периферна кръв, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-стойностите са от хи-квадрат тест на Cochran-Mantel-Haenszel. P-стойността за честотата на негативно MRD в костен мозък с NGS е основният анализ за MRD.

<sup>a</sup> Въз основа на прагова стойност  $10^{-4}$  при използване на анализ със секвениране от следващо поколение (clonoSEQ)

<sup>b</sup> MRD е оценявано чрез флоуцитометрия на периферна кръв или костен мозък от централна лаборатория. Определението на негативен статус е  $<1$  CLL клетка на  $10\,000$  левкоцита ( $<1 \times 10^4$ ).

CI = доверителен интервал; NGS = секвениране от следващо поколение

Дванадесет месеца след завършването на лечението честотата на MRD негативно статус в периферната кръв е 49,1% (52/106) чрез NGS анализ и 54,7% (58/106) чрез флоуцитометрия при пациентите, лекувани с IMBRUVICA плюс венетоклакс, и 12,4% (13/105) чрез NGS анализ и 16,2% (17/105) чрез флоуцитометрия при пациентите, лекувани с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, в съответната времева точка.

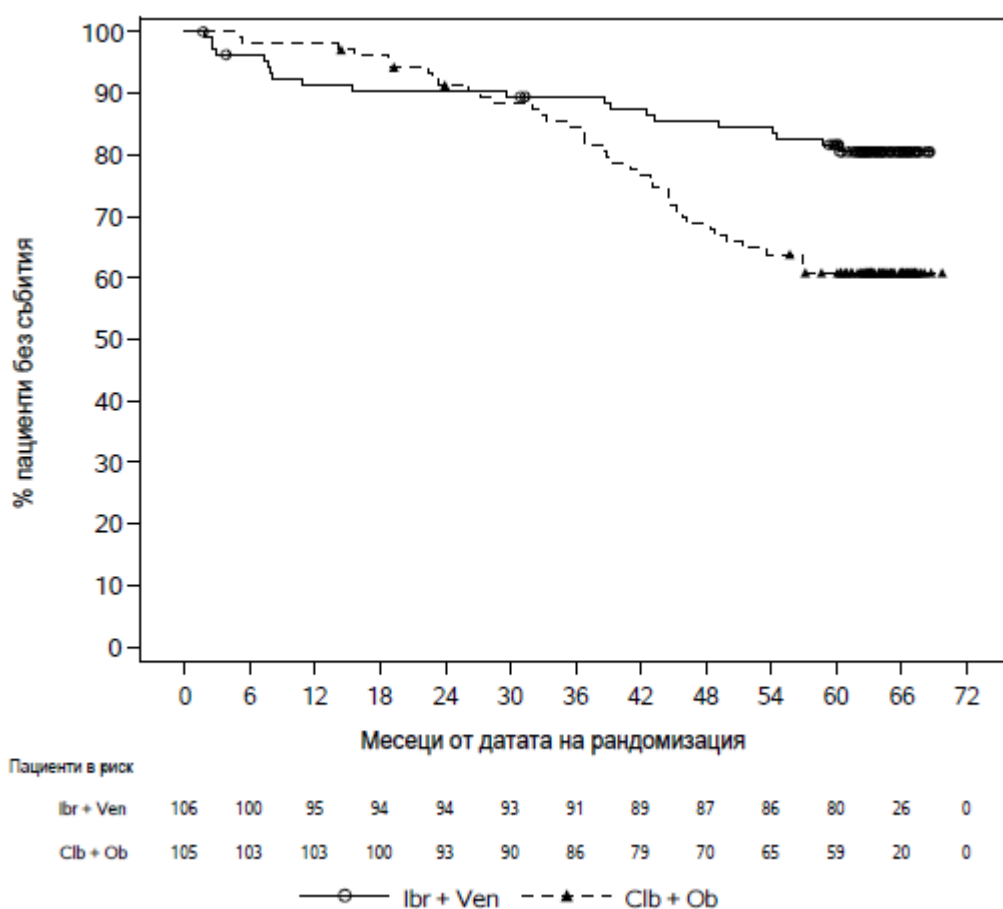
TLS се съобщава при 6 пациенти, лекувани с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, и не се съобщава при IMBRUVICA в комбинация с венетоклакс.

#### *Медиана на проследяване 64 месеца*

При медиана на проследяване 64,0 месеца в проучване CLL3011 се наблюдава 73% намаление на риска от смърт или прогресия по оценка на изследователя при пациенти в рамото на IMBRUVICA. Коефициентът на риск по отношение на PFS е 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), номинално  $p < 0,0001$ , не е контролираната грешка тип 1]. Има 20 (18,9%) смъртни случая в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и 40 (38,1%) в рамото на хлорамбуцил плюс обинутузумаб, което съответства на HR 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, номинално  $p = 0,0039$ , не е контролираната грешка тип 1). Медианата на времето до следващото лечение не е достигната в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и е 65 месеца в рамото на хлорамбуцил плюс обинутузумаб (HR=0,233; 95% CI: 0,130; 0,416), като 15,1% от участниците в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и 43,8% от участниците в рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб са започнали последваща противоракова терапия.

Кривата на Kaplan Meier за OS е показана на Фигура 11.

**Фигура 11: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT Population) при пациенти с CLL/SLL в проучване CLL3011 след 64 месеца на проследяване**



Безопасността и ефикасността на терапията с фиксирана продължителност с IMBRUVICA в комбинация с венетоклак при пациенти с нелекувана преди това CLL са допълнително оценявани в кохорта на многоцентрово, 2-кохортно проучване фаза 2 (PCYC-1142-CA). В проучването са включени нелекувани преди това пациенти с CLL на възраст 70 години или по-млади. В проучването са включени 323 пациенти, от тях 159 пациенти са рандомизирани на терапия с фиксирана продължителност, състояща се от 3 цикъла на самостоятелно прилагане на IMBRUVICA, последвано от IMBRUVICA в комбинация с венетоклак в продължение на 12 цикъла (включително 5-седмична схема на титриране на дозата). Всеки цикъл се състои от 28 дни. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно. Венетоклак е прилаган ежедневно, като се започва с 20 mg в продължение на 1 седмица, последвано от 1 седмица на всяко дозово ниво от 50 mg, 100 mg и 200 mg, след това препоръчителната дневна доза от 400 mg. Пациентите с потвърдена прогресия по критериите на IWCLL след завършване на схемата с фиксирана продължителност могат да се лекуват с монотерапия с IMBRUVICA.

Медианата на възрастта е 60 години (диапазон, 33 до 71 години), 67% са мъже и 92% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (69%) или 1 (31%). На изходно ниво 13% от пациентите имат del 17p, 18% са с del 11q, 17% са с мутация del 17p/TP53, 56% са без IGHV мутации и 19% са с комплексен кариотип. При оценка на изходното ниво за риск от синдром на туморен разпад 21% от пациентите имат висок туморен товар.

След 3 цикъла на въвеждаща терапия със самостоятелно прилагане на IMBRUVICA 1% от пациентите имат висок туморен товар. Високият туморен товар се определя като всеки лимфен възел  $\geq 10$  cm или всеки лимфен възел  $\geq 5$  cm и абсолютен брой лимфоцити  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

При медиана на времето на проследяване в проучването от 28 месеца резултатите за ефикасност в PCYC-1142-CA, оценени от IRC според критериите на IWCLL, са показани в Таблица 14, а

честотата на негативен статус за минимално остатъчно заболяване (MRD) е показана в Таблица 15.

**Таблица 14: Резултати за ефикасност в Проучване PCYC 1142-CA (кохорта с фиксирана продължителност)**

Крайна точка <sup>a</sup>	IMBRUVICA + Венетоклакс	
	Без Del 17p (N=136)	Всички (N=159)
<b>Честота на общ отговор, n (%)<sup>b</sup></b>	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
<b>Честота на пълен отговор, n (%)<sup>c</sup></b>	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Медиана на продължителност на CR, месеци (диапазон) <sup>d</sup>	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

<sup>a</sup> Въз основа на оценка на IRC

<sup>b</sup> Общ отговор = CR + CRi + nPR + PR

<sup>c</sup> Включва 3 пациенти с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi)

<sup>d</sup> Знакът „+“ показва непълно наблюдение

CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък; nPR = нодулен частичен отговор; PR = частичен отговор; NE = не може да се оцени

**Таблица 15: Честота на негативен статус за минимално остатъчно заболяване в Проучване PCYC 1142-CA (кохорта с фиксирана продължителност)**

Крайна точка	IMBRUVICA + Венетоклакс	
	Без Del 17p (N=136)	Всички (N=159)
<b>Честота на MRD негативен статус</b>		
Костен мозък, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Периферна кръв, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
<b>Честота на MRD негативен статус три месеца след завършване на лечението</b>		
Костен мозък, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Периферна кръв, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD е оценявано чрез поточна цитометрия на периферна кръв или костен мозък от централна лаборатория.

Определението на негативен статус е <1 CLL клетка на 10 000 левкоцити (<1×10<sup>4</sup>).

CI = доверителен интервал

При пациенти с мутация del 17p/TP53 (n=27) в PCYC-1142-CA честотата на общ отговор въз основа на оценка на IRC е 96,3%, честотата на пълен отговор е 55,6%, а медианата на продължителността на пълен отговор не е достигната (диапазон, 4,3 до 22,6 месеца). Честотата на MRD негативен статус при пациенти с мутация del 17p/TP53 3 месеца след завършване на лечението в костен мозък и в периферна кръв е съответно 40,7% и 59,3%.

Не се съобщават случаи на TLS при пациентите, лекувани с IMBRUVICA в комбинация с венетоклакс.

#### *Пациенти с CLL, които са получили най-малко една предходна терапия Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с CLL са демонстрирани в едно неконтролирано проучване и едно рандомизирано, контролирано проучване. Отвореното, многоцентрово проучване (PCYC-1102-CA) включва 51 пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL, които са получавали 420 mg веднъж дневно. IMBRUVICA е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 37 до 82 години), медианата на времето от установяване на диагнозата е

80 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 4 (диапазон: от 1 до 12 лечения), включително 92,2% с предходно лечение с нуклеозиден аналог, 98,0% с предходно лечение с ритуксимаб, 86,3% с предходно лечение с алкилиращо средство, 39,2% с предходно лечение с бендамустин и 19,6% с предходно лечение с офатумумаб. На изходно ниво 39,2% от пациентите имат стадий IV по Rai, 45,1% имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 35,3% имат делеция 17p и 31,4% имат делеция 11q.

ORR е оценен в съответствие с критериите на IWCLL от изследователите и от IRC. ORR, оценен от IRC, на 51 пациенти с рецидив или рефрактерно заболяване, при средна продължителност на проследяване 16,4 месеца, е 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), всички с PR. ORR, включително PR с лимфоцитоза, е 70,6%. Медианата на времето за отговор е 1,9 месеца. DOR е от 3,9 до 24,2+ месеца. Медианата на DOR не е достигната.

Проведено е рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване фаза 3 на IMBRUVICA спрямо офатумумаб (PCYC-1112-CA) при пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL. Пациентите (n = 391) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или офатумумаб до 12 дози (300/2 000 mg). Петдесет и седем пациенти, рандомизирани да получават офатумумаб, са преминали на IMBRUVICA след прогресия. Медианата на възрастта е 67 години (диапазон: 30 до 88 години), 68% са мъже, а 90% са от бялата раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 91 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 13 лечения). На изходно ниво 58% от пациентите имат най-малко един тумор  $\geq 5$  cm. Тридесет и два процента от пациентите са с делеция 17p (като 50% от пациентите имат делеция 17p/TP53 мутация), 24% са с делеция 11q, а 47% от пациентите имат немутирал IGHV.

Преживяемостта без прогресия (Progression free survival, PFS), както е оценена от IRC в съответствие с критериите на IWCLL, показва 78% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия за пациентите в рамото на IMBRUVICA. Анализът на OS показва 57% статистически значимо намаление на риска от смърт при пациентите в рамото на IMBRUVICA. Резултатите за ефикасност в проучване PCYC-1112-CA са представени в Таблица 16.

**Таблица 16: Резултатите за ефикасност при пациенти с CLL (проучване PCYC-1112-CA)**

Крайна точка	IMBRUVICA N = 195	Офатумумаб N = 196
Медиана на PFS	Непостигнат отговор	8,1 месеца
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] <sup>b</sup>	
ORR <sup>г, д</sup> (%)	42,6	4,1
ORR включително PR с лимфоцитоза <sup>г</sup> (%)	62,6	4,1

HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор

<sup>a</sup> Медиана на OS не е постигната за двете рамена  $p < 0,005$  за OS.

<sup>b</sup> Пациентите, рандомизирани на офатумумаб, са цензурирани при започване на IMBRUVICA, ако е приложимо.

<sup>в</sup> Анализ на чувствителността, при който пациентите, прехвърлени от рамото на офатумумаб, не са цензурирани към датата на първата доза IMBRUVICA.

<sup>г</sup> Според IRC. Повторно КТ скениране, необходимо за потвърждаване на отговора.

<sup>д</sup> Всички постигнати PR;  $p < 0,0001$  за ORR.

Медиана на времето на проследяване в рамките на проучването=9 месеца.

Ефикасността е подобна сред всички изследвани подгрупи, включително при пациенти със и без делеция 17p, предварително определен стратифициращ фактор (Таблица 17).

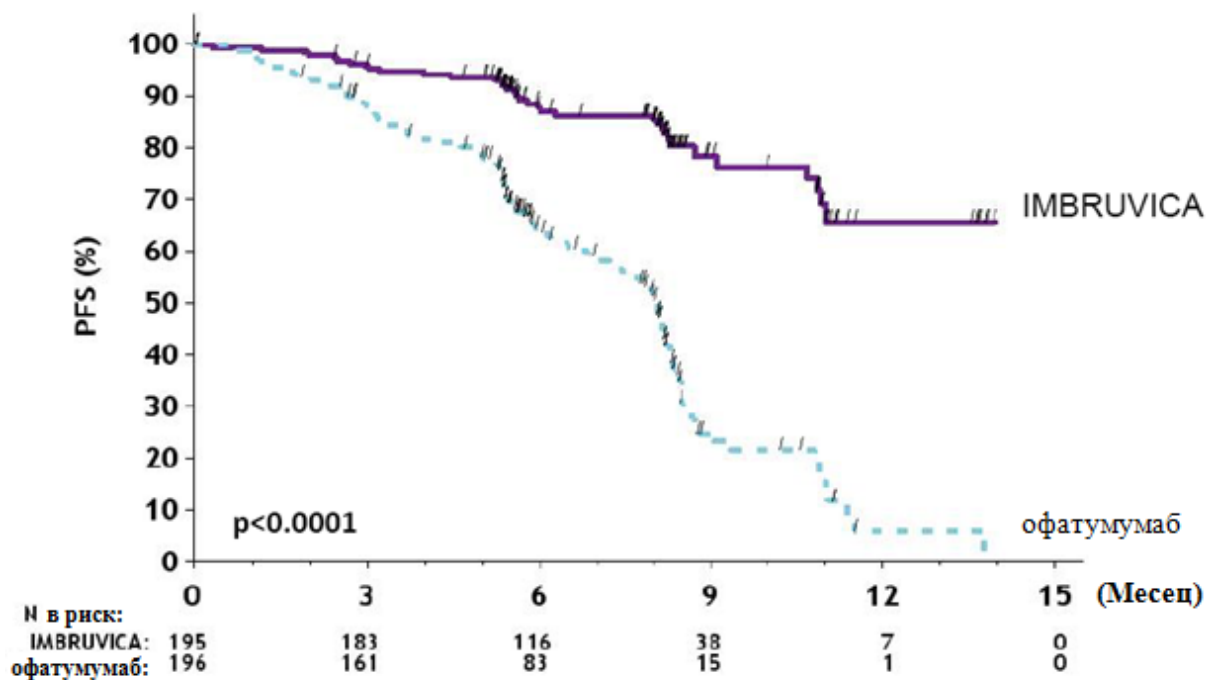
**Таблица 17: Анализ на PFS по подгрупи (проучване PCYC-1112-CA)**

	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички пациенти	391	0,210	(0,143; 0,308)
Делеция 17P			
Да	127	0,247	(0,136; 0,450)
Не	264	0,194	(0,117; 0,323)
Рефрактерно заболяване към пуринов аналог			
Да	175	0,178	(0,100; 0,320)
Не	216	0,242	(0,145; 0,404)
Възраст			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Брой предишни линии			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Масивно заболяване			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Коефициент на риск въз основа на нестратифициран анализ

Кривата на Kaplan Meier за PFS е показана на Фигура 12.

**Фигура 12: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1112- CA**



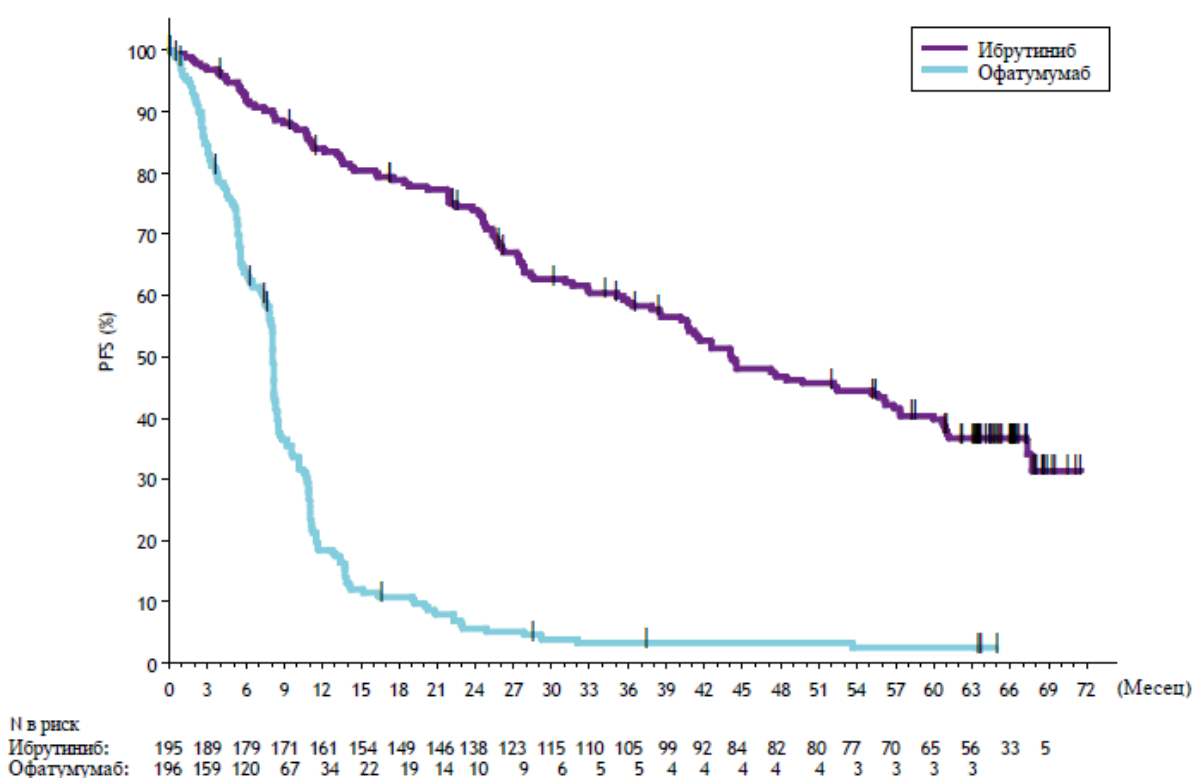
*Окончателен анализ след 65-месечно проследяване*

В рамките на проучването PCYC-1112-CA, при медиана на времето на проследяване 65 месеца, при пациентите в рамото с IMBRUVICA е наблюдавано 85% намаляване на риска от смърт или прогресия според оценката на изследователя. Медианата на PFS, оценена от изследователя в съответствие с критериите на IWCLL, е съответно 44,1 месеца [95% CI (38,47; 56,18)] в рамото с IMBRUVICA и 8,1 месеца [95% CI (7,79; 8,25)] в рамото с офатумумаб; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Актуализираната крива на Kaplan-Meier за PFS е показана на Фигура 13. ORR, оценена от изследователя, в рамото с IMBRUVICA е 87,7% спрямо 22,4% в рамото с офатумумаб. По време на окончателния анализ 133 (67,9%) от 196 участници, първоначално

рандомизирани в рамото за лечение с офатумумаб, са преминали към лечение с ибрутиниб. Медианата на PFS2, оценена от изследователя (време от рандомизирането до PFS събитие след първата следваща антинеопластична терапия) в съответствие с критериите на IWCLL е съответно 65,4 месеца [95% CI (51,61; не може да се оцени)] в рамото с IMBRUVICA и 38,5 месеца [95% CI (19,98; 47,24)] в рамото с офатумумаб; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Медианата на OS е 67,7 месеца [95% CI (61,0; не може да се оцени)] в рамото с IMBRUVICA.

Ефектът от лечението с ибрутиниб в проучването PCYC-1112-CA си съответства при високорисковите пациенти с делеция 17p/TP53 мутация, делеция 11q и/или немутирал IGHV.

**Фигура 13: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1112-CA – окончателен анализ след 65 месеца на проследяване**



### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти, лекувани преди това за CLL, са допълнително оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация с BR спрямо плацебо + BR (Проучване CLL3001). Пациентите (n = 578) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно, или плацебо, в комбинация с BR до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Всички пациенти получават BR за максимален срок от шест 28-дневни цикъла. Бендамустин се прилага по 70 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия за 30 минути на ден 2 и 3 от цикъл 1, както и на ден 1 и 2 от цикли 2-6 за максимум 6 цикъла. Ритуксимаб се прилага с доза 375 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 от първия цикъл и 500 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 от цикли от 2 до 6. Деветдесет пациенти, рандомизирани на плацебо + BR преминават на лечение с IMBRUVICA след потвърдена от IRC прогресия. Медианата на възрастта е 64 години (диапазон от 31 до 86 години), 66% са мъже, а 91% са от европейската раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 6 години, а медианата на броя на предшестващите лечения е 2 (диапазон от 1 до 11 лечения). В началото на проучването 56% от пациентите имат поне един тумор ≥ 5 cm, 26% имат делеция 11q.

Преживяемостта без прогресия (PFS) се оценява от IRC според критериите на Международния семинар по CLL (International Workshop on CLL - IWCLL). Резултатите за ефикасност от проучване CLL3001 са показани на таблица 18.

**Таблица 18: Резултатите за ефикасност при пациенти с CLL (Проучване CLL3001)**

Крайна точка	IMBRUVICA + BR N = 289	Плацебо + BR N = 289
PFS <sup>a</sup>		
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR <sup>b</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>b</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия;

<sup>a</sup> оценена от IRC.

<sup>b</sup> оценена от IRC, ORR (пълнен отговор, пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък, частичен нодуларен отговор, частичен отговор).

<sup>b</sup> Медиана на OS не е постигната за двете рамена.

### WM

#### Монотерапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при WM (лимфоплазмоцитен лимфом с продукция на IgM), са оценени в отворено, многоцентрово проучване с едно рамо при 63 пациенти с предшестващо лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: от 44 до 86 години), 76% са мъже и 95% са от бялата раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 74 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 11 лечения). На изходното ниво средната стойност на IgM в серума е 3.5 g/dl и 60% от пациентите са с анемия (хемоглобин  $\leq$  11 g/dl или 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA е прилаган перорално 420 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка при това проучване е оценената от изследователя ORR. ORR и DOR се оценяват в съответствие с критериите, адаптирани на Третата международна работна среща по WM (Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia). Отговорите към IMBRUVICA са показани в Таблица 19.

**Таблица 19: ORR и DOR при пациенти с WM**

	Общо (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CL (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Медиана на DOR месеци (диапазон)	NR (0,03+, 18,8+)

CL = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговора; NR = непостигнат отговор; MR = малък отговор; PR = частичен отговор; VGPR = много добър частичен отговор; ORR = MR+PR+VGPR

Медиана на времето на проследяване по време на проучването=14,8 месеца

Медианата на времето за отговор е 1,0 месец (диапазон: 0,7-13,4 месеца).

Данните за ефикасност, които са оценени също от IRC, показват 83% ORR с 11% VGPR и 51% PR.

#### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при WM са допълнително оценени при пациенти с нелекувана досега или лекувана преди това WM в рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб спрямо плацебо в комбинация с ритуксимаб (PCYC-1127-CA). Пациентите (n=150) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно, или плацебо в комбинация с ритуксимаб до

прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Ритуксимаб е прилаган веднъж седмично с доза 375 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 4 последователни седмици (седмици 1-4), последвано от втори курс на ритуксимаб веднъж седмично за 4 последователни седмици (седмици 17-20).

Медианата на възрастта е 69 години (диапазон, 36 до 89 години), 66% са мъже, а 79% са от бялата раса. Деветдесет и три процента от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1, а 7% от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 2. Четиридесет и пет процента от пациентите не са лекувани досега, а 55% от пациентите са лекувани преди това. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 52,6 месеца (нелекувани досега пациенти = 6,5 месеца и лекувани преди това пациенти = 94,3 месеца). Сред лекуваните преди това пациенти медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон, 1 до 6 лечения). На изходно ниво медианата на стойностите на IgM в серума е 3,2 g/dl (диапазон, 0,6 до 8,3 g/dl), 63% от пациентите са с анемия (хемоглобин  $\leq$  11 g/dl или 6,8 mmol/l), а мутации MYD88 L265P се установяват при 77% от пациентите, липсват при 13% от пациентите, а 9% от пациентите не са подходящи за оценка на мутационния статус.

При първичния анализ, с медиана на проследяването 26,5 месеца, оценения от IRC коефициент на риск за PFS е 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Коефициентът на риск за PFS при лечение на нелекувани досега пациенти, лекувани преди това пациенти и пациенти със или без MYD88 L265P мутации съответства на коефициента на риск за PFS в ИТТ популацията.

Реакции, свързани с инфузията степен 3 или 4 са наблюдавани при 1% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+ритуксимаб, и при 16% от пациентите, лекувани с плацебо+ритуксимаб.

Активиране на тумора под формата на повишение на IgM се наблюдава при 8,0% от участниците в рамото с IMBRUVICA+ритуксимаб и при 46,7% от участниците в рамото с плацебо+ритуксимаб.

#### Окончателен анализ след 63-месечно проследяване

При общо проследяване от 63 месеца, резултатите за ефикасност, оценени от IRC по време на окончателния анализ за PCYC-1127-CA, са показани в Таблица 20, а кривата на Kaplan-Meier за PFS е показана на Фигура 14. Коефициентът на риск за PFS при лечение на нелекувани досега пациенти (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) и лекувани преди това пациенти (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) съответства на коефициента на риск за PFS в ИТТ популацията.

**Таблица 20: Резултати за ефикасност в проучване PCYC-1127-CA (Окончателен анализ\*)**

Крайна точка	IMBRUVICA + R N=75	Плацебо + R N=75
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a, б</sup></b>		
Брой събития (%)	22 (29)	50 (67)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-value	<0,0001	
<b>Време до следващото лечение</b>		
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
<b>Най-добър общ отговор (%)</b>		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
<b>Обща честота на отговор<sup>b</sup> (CR, VGPR, PR, MR) (%)</b>		
Медиана на продължителността на общия отговор, месеци (диапазон)	Не е достигната (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

<b>Честота на отговор (CR, VGPR, PR)<sup>в, г</sup> (%)</b>	57 (76,0)	23 (30,7)
Медиана на продължителността на общия отговор, месеци (диапазон)	Не е достигната (1,9+; 58,9+)	Не е достигната (4,6; 49,7+)
<b>Честота на устойчиво подобрение на хемоглобина<sup>в, д</sup> (%)</b>	77,3	42,7

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; HR = коефициент на риск; MR = незначителен отговор;

PR = частичен отговор; R = ритуксимаб; VGPR = много добър частичен отговор

\* Медиана на времето на проследяване по време на проучването = 49.7 месеца.

<sup>а</sup> оценено от IRC.

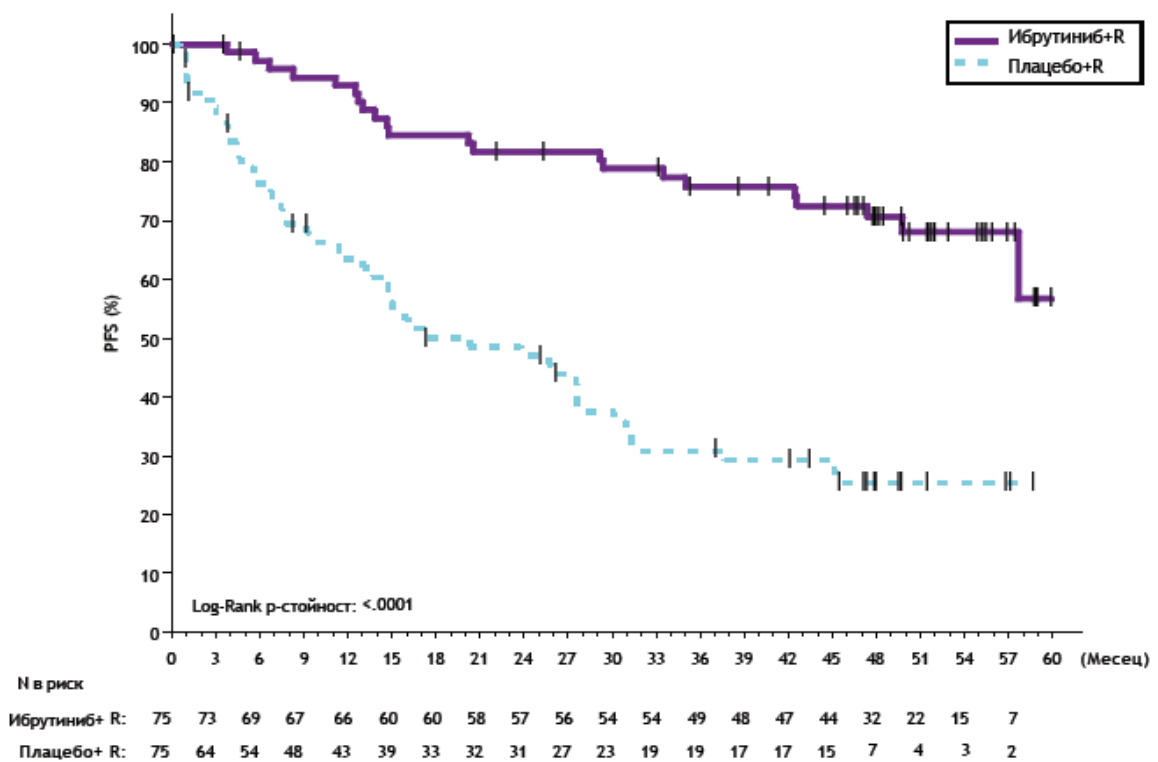
<sup>б</sup> Изчислената 4-годишна PFS е 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] в рамото на IMBRUVICA + R спрямо 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] в рамото на плацебо + R.

<sup>в</sup> р- стойността, свързана с честотата на отговор, е <0.0001.

<sup>г</sup> Честотата на отговор е 76% vs 41% при нелекувани досега пациенти и 76% vs 22% при лекувани преди това пациенти съответно в рамото на IMBRUVICA + R vs рамото на плацебо + R.

<sup>д</sup> Определено като повишение  $\geq 2$  g/dl над изходното ниво, независимо от изходната стойност, или повишение до >11 g/dl с подобрение  $\geq 0.5$  g/dl, ако изходното ниво е  $\leq 11$  g/dl.

**Фигура 14: Крива на Карпан-Меиер за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1127-CA (Окончателен анализ)**



В проучване PCYC-1127-CA има отделно рамо с монотерапия, с 31 пациенти с лекувана преди това WM с неуспешна предходна терапия, съдържаща ритуксимаб, които получават IMBRUVICA самостоятелно. Медианата на възрастта е 67 години (диапазон, 47 до 90 години). Осемдесет и един процент от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1, а 19% имат изходен функционален статус по ECOG 2. Медианата на броя на предходните лечения е 4 (диапазон, 1 до 7 лечения). При общо проследяване от 61 месеца, честотата на отговор според IRC, наблюдавана в рамото с монотерапия в проучване PCYC-1127-CA е 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Медианата на продължителността на отговора е 33 месеца (диапазон, 2,4 to 60,2+ месеца). Общата честота на отговор според IRC, наблюдавана в рамото с монотерапия е 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Медианата на продължителността на общия отговор е 39 месеца (диапазон, 2,07 to 60,2+ месеца).

#### Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на IMBRUVICA при педиатрични и млади възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом са

оценявани в многоцентрово, открито проучване фаза 3 (LYM3003) от две части на IMBRUVICA в комбинация със схема на лечение или с ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, етопозид и дексаметазон (RICE), или с ритуксимаб, винкристин, ифосфамид, карбоплатин, идарубицин и дексаметазон (RVICI) като основна терапия.

В част 1 на проучването (21 пациенти на възраст от 3 до 17 години) се оценява дозата, която да се използва в част 2 (51 пациенти на възраст от 3 до 19 години) (вж. точка 5.2).

В част 2 пациентите са рандомизирани 2:1 да получават IMBRUVICA 440 mg/m<sup>2</sup> дневно (на възраст под 12 години) или 329 mg/m<sup>2</sup> (възраст 12 и повече години) заедно с основна терапия или само основна терапия до завършване на 3 цикъла от терапията, трансплантация, прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за превъзходство по отношение на преживяемостта без събитие (EFS) не е постигната, което показва, че няма допълнителна полза от добавянето на ибрутиниб към RICE или RVICI (вж. точка 4.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ибрутиниб се абсорбира бързо след перорално приложение със средно T<sub>max</sub> от 1 до 2 часа. Абсолютната бионаличност на гладно (n = 8) е 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) и се удвоява, когато се комбинира с храна. Фармакокинетиката на ибрутиниб не се различава значително при пациенти с различни В-клетъчни злокачествени заболявания. Експозицията на ибрутиниб се увеличава с дози до 840 mg. Наблюдаваната при стационарно състояние AUC при пациенти на 560 mg е 953 ± 705 ng h/ml (средно ± стандартно отклонение). Приложението на ибрутиниб на гладно води до приблизително 60% експозиция (AUC<sub>last</sub>) в сравнение с 30 минути преди, 30 минути след хранене или 2 часа след богата на мазнини закуска.

Ибрутиниб има разтворимост, зависима от рН, с по-ниска разтворимост при по-високо рН. При здрави доброволци, приемащи на гладно 560 mg единична доза ибрутиниб след прием на 40 mg омепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни в сравнение с ибрутиниб самостоятелно, средните геометрични съотношения (90% CI) са 83% (68-102%), 92% (78-110%), и 38% (26-53%), съответно за AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>last</sub> и C<sub>max</sub>.

### Разпределение

Обратимото свързване на ибрутиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е 97,3% и не зависи от концентрацията в диапазона от 50-1000 ng/ml. Привидният обем на разпределение при стационарно състояние (V<sub>d,ss</sub>/F) е приблизително 10 000 l.

### Биотрансформация

Ибрутиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4 до получаване на дихидродиолов метаболит с инхибиторна активност по отношение на ВТК приблизително 15 пъти по-ниска от тази на ибрутиниб. Изглежда участието на CYP2D6 в метаболизма на ибрутиниб е минимално.

Следователно, не са необходими предпазни мерки при пациенти с различни CYP2D6 генотипове.

### Елиминиране

Привидният клирънс (CL/F) е приблизително 1 000 l/h. Полуживотът на ибрутиниб е от 4 до 13 часа.

След еднократно перорално приложение на изотопно белязан [<sup>14</sup>C]-ибрутиниб при здрави индивиди, приблизително 90% от радиоактивността се екскретира в рамките на 168 часа, като по-голямата част (80%) се отделя в изпражненията и < 10% в урината. Непромененият ибрутиниб представлява около 1% от изотопно белязания продукт, екскретиран във фецеса, а в урината не се открива.

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Популационните фармакокинетични данни показват, че възрастта не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетичните данни показват, че експозицията на ибрутиниб при деца с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом на възраст 12 и повече години, получаващи дневна доза 329 mg/m<sup>2</sup>, и деца на възраст от 3 до под 12 години, получаващи дневна доза 440 mg/m<sup>2</sup>, обикновено е в диапазона на експозициите, наблюдавани при възрастни пациенти, на които е приложена дневна доза 560 mg.

### *Пол*

Популационните фармакокинетични данни показват, че полът не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

### *Раса*

Няма достатъчно данни за оценка на потенциалния ефект на расата върху фармакокинетиката на ибрутиниб.

### *Телесно тегло*

Популационните фармакокинетични данни показват, че телесното тегло (диапазон: 41-146 kg; средна [SD]: 83 [19 kg]) има незначителен ефект върху очистването на ибрутиниб.

### *Бъбречно увреждане*

Ибрутиниб има минимален бъбречен клирънс; уринната екскреция на метаболитите е < 10% от дозата. До този момент не са проведени конкретни проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Липсват данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. В проучване при пациенти с чернодробно увреждане и без онкологично заболяване е приложена единична доза от 140 mg от лекарствения продукт на гладно. Ефектът на нарушена функция на черния дроб варира значително между отделните индивиди, но средно се наблюдава увеличение на експозицията на ибрутиниб (AUC<sub>last</sub>) с по 2,7-, 8,2- и 9,8- пъти, съответно при пациенти с леко (n = 6, Child-Pugh клас А), умерено (n = 10, Child-Pugh клас В) и тежко (n = 8, Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане. Несвързаната фракция на ибрутиниб също се увеличава със степента на увреждане с 3,0, 3,8 и 4,8% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, в сравнение с 3,3% в плазмата при съответстващите здрави контроли в рамките на това проучване. Съответното увеличение на експозицията на несвързан ибрутиниб (AUC<sub>unbound, last</sub>) се очаква да бъде 4,1, 9,8 и 13 пъти съответно при индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Едновременно приложение с транспортни субстрати/инхибитори*

*In vitro* проучвания показват, че ибрутиниб не е субстрат на P-гр, нито на други основни транспортери, с изключение на OCT2. Дихидродиоловият метаболит и други метаболити са P-гр субстрати. Ибрутиниб е *in vitro* инхибитор на P-гр и BCRP (вж. точка 4.5).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Следните нежелани ефекти са наблюдавани в проучвания с продължителност 13 седмици при плъхове и кучета. Установено е, че ибрутиниб предизвиква стомашно-чревни ефекти (меки изпражнения/диария и/или възпаление) и лимфоидно изчерпване при плъхове и кучета при ниво без наблюдаван нежелан ефект (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 30 mg/kg/ден и при двата вида. Въз основа на средната експозиция (AUC) при 560 mg/ден клинична доза, AUC

съотношенията са 2,6 и 21 при NOAEL, съответно при мъжки и женски плъхове и 0,4 и 1,8 при NOAEL, съответно при мъжки и женски кучета. Границите на най-ниските нива, при които се наблюдава ефект (Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/ден) при кучета са 3,6 пъти (мъжки) и 2,3 пъти (женски). При плъхове се наблюдава умерена атрофия на ацинарните клетки на панкреаса (смятана за нежелана) при дози  $\geq 100$  mg/kg при мъжки плъхове (граница на експозиция 2,6 пъти AUC) и не са наблюдавани при женските плъхове при дози до 300 mg/kg/ден (граница на експозиция 21,3 пъти AUC). Наблюдава се слабо намалена трабекуларна и кортикална кост при женски плъхове, третирани с  $> 100$  mg/kg/ден (граница на експозиция 20,3 пъти AUC). Всички стомашно-чревни, лимфоидни и костни находки са обратими след период на възстановяване от 6-13 седмици. Находките в панкреаса са частично обратими по време на съпоставими периоди на възстановяване.

Не са провеждани проучвания за токсичност при ювенилни животни.

#### *Канцерогенност/генотоксичност*

Ибрутиниб не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки (Tg.rasH2) при перорални дози до 2 000 mg/kg/дневно, с граница на експозицията приблизително от 23 (мъжки) до 37 (женски) пъти AUC при хора с дневна доза ибрутиниб 560 mg.

Ибрутиниб няма генотоксични свойства, когато е изследван при бактерии, клетки на бозайници или при мишки.

#### *Репродуктивна токсичност*

При бременни плъхове, ибрутиниб при доза 80 mg/kg/ден се свързва с увеличена постимплантационна загуба и повишени висцерални (на сърцето и големите съдове) малформации и скелетни вариации, с граница на експозиция 14 пъти AUC, установена при пациенти с дневна доза 560 mg. При доза  $\geq 40$  mg/kg/ден, ибрутиниб се свързва с намалено тегло на плода (AUC съотношение  $\geq 5,6$  в сравнение с дневна доза 560 mg при пациенти). Следователно феталният NOAEL е 10 mg/kg/ден (приблизително 1,3 пъти AUC на ибрутиниб при доза 560 mg дневно (вж. точка 4.6).

При бременни зайци приложението на ибрутиниб с доза 15 mg/kg/ден или по-висока е свързано със скелетни малформации (срастване на примордиалните стернални сегменти), а ибрутиниб с доза 45 mg/kg/ден е свързан с повишени постимплантационни загуби. Ибрутиниб причинява малформации при зайци с доза 15 mg/kg/ден (приблизително 2,0 пъти над експозицията (AUC) при пациенти с MCL, на които се прилага ибрутиниб 560 mg дневно, и 2,8 пъти над експозицията при пациенти с CLL или WM, получаващи ибрутиниб с доза 420 mg на ден). Следователно, феталното NOAEL е 5 mg/kg/ден (приблизително 0,7 пъти AUC на ибрутиниб при доза 560 mg дневно) (вж. точка 4.6).

#### *Фертилитет*

Не са наблюдавани ефекти по отношение на фертилитета или репродуктивните способности при мъжки или женски плъхове до максималната тествана доза - 100 mg/kg/ден (човешка еквивалентна доза - HED16 mg/kg/ден).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат  
микрокристална целулоза  
натриев лаурилсулфат (E487)

#### Състав на капсулата

желатин

титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

шеллак

черен железен оксид (E172)

пропиленгликол (E1520)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилки със защитена от деца полипропиленова запушалка.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка с 90 или 120 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)

EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 октомври 2014 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2019 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки  
IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки  
IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки  
IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg ибрутиниб (ibrutinib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 140 mg съдържа 28 mg лактоза монохидрат.

### IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 280 mg ибрутиниб (ibrutinib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 280 mg съдържа 56 mg лактоза монохидрат.

### IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 420 mg ибрутиниб (ibrutinib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 420 mg съдържа 84 mg лактоза монохидрат.

### IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 560 mg ибрутиниб (ibrutinib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 560 mg съдържа 112 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

### IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки

Жълто-зелени до зелени кръгли таблетки (9 mm), с вдлъбнато релефно означение “ibr” от едната страна и “140” от другата страна.

### IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки

Лилави продълговати таблетки (15 mm дължина и 7 mm ширина), с вдлъбнато релефно означение “ibr” от едната страна и “280” от другата страна.

### IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки

Жълто-зелени до зелени продълговати таблетки (17,5 mm дължина и 7,4 mm ширина), с вдлъбнато релефно означение “ibr” от едната страна и “420” от другата страна.

### IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки

Жълти до оранжеви продълговати таблетки (19 mm дължина и 8,1 mm ширина), с вдлъбнато релефно означение “ibr” от едната страна и “560” от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (IMBRUVICA + R-CHOP), като се редува с R-DHAP (или R-DHAOx) без IMBRUVICA, последвано от монотерапия с IMBRUVICA, е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL), които биха били подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (autologous stem cell transplantation, ASCT).

IMBRUVICA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL.

IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с ритуксимаб, обинутузумаб или венетоклакс е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана досега хронична лимфоцитна левкемия (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) (вж. точка 5.1).

IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с бендамустин и ритуксимаб (BR) е показан за лечение на възрастни пациенти с CLL, които са получили поне една предшестваща терапия.

IMBRUVICA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с макроглобулинемия на Waldenström (Waldenström's macroglobulinaemia, WM), които са получили поне една предшестваща терапия или като първа линия при пациенти, които са неподходящи за химио-имунотерапия. IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб е показан за лечение на възрастни пациенти с WM.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

#### Дозировка

##### *MCL*

Лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди това MCL

Препоръчителната доза за лечението на нелекуван преди това MCL е ибрутиниб 560 mg веднъж дневно (вж. Таблица 1).

**Таблица 1: Схема на дозиране на IMBRUVICA при нелекуван преди това MCL**

Лечение	Цикъл номер	Лечение	IMBRUVICA
Част I*	1, 3, 5	IMBRUVICA в комбинация с R-CHOP <sup>§</sup>	В дни 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP <sup>#§</sup>	Без IMBRUVICA
Част II <sup>±</sup>		IMBRUVICA	Всеки ден за 24 месеца

R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон; R-DHAP= ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатина

\* 6 цикъла; всеки цикъл е 21 дни

<sup>§</sup>Вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) за информация относно прилагането на всеки лекарствен продукт.

<sup>#</sup>Взаимозаменяем с R-DHAOx (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, оксалиплатина)

<sup>±</sup>Лечението трябва да започне след нормализиране на периферната кръвна картина. Може да се добави ритуксимаб според националните ръководства за лечение.

## Лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен MCL

Препоръчителната доза за лечението на лекуван преди това MCL е ибрутиниб 560 mg веднъж дневно като монотерапия. Лечението с IMBRUVICA като монотерапия трябва да продължи до прогресия на заболяването или до непоносимост на пациента към терапията.

### *CLL и WM*

Препоръчителната доза за лечение на CLL и WM, или като монотерапия, или в комбинация е 420 mg веднъж дневно (за повече информация относно схемата на прилагане на комбинацията вж. точка 5.1).

Лечението с IMBRUVICA като монотерапия или в комбинация с анти-CD20 терапия трябва да продължи до прогресия на заболяването или до непоносимост на пациента към терапията. В комбинация с венетоклак за лечение на CLL IMBRUVICA трябва да се прилага като самостоятелно средство в продължение на 3 цикъла (1 цикъл е 28 дни), последвано от 12 цикъла IMBRUVICA плюс венетоклак. За пълна информация за дозирането на венетоклак вижте кратката характеристика на продукта (КХП).

Когато IMBRUVICA се прилага в комбинация с анти-CD20 терапия, препоръчва се IMBRUVICA да се прилага преди анти-CD20 терапията, ако се прилагат в един и същи ден.

### Адаптиране на дозата

Умерените и мощните CYP3A4 инхибитори увеличават експозицията на ибрутиниб (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато се използва едновременно с умерени CYP3A4 инхибитори, дозата на ибрутиниб трябва да се намали до 280 mg веднъж дневно.

Когато се използва едновременно с мощни CYP3A4 инхибитори, дозата на ибрутиниб трябва да се намали до 140 mg веднъж дневно или лечението да се преустанови за не повече от 7 дни.

Терапията с IMBRUVICA трябва да се преустанови при всяка новопоявила се или влошаваща се сърдечна недостатъчност степен 2, сърдечни аритмии степен 3, нехематологична токсичност степен  $\geq 3$ , неутропения степен 3 или по-голяма с инфекция или повишена температура, или хематологична токсичност степен 4. След като симптомите на токсичност се възстановят до степен 1 или до изходно ниво (възстановяване), подновете терапията с IMBRUVICA с препоръчителната доза, посочена в таблиците по-долу.

Препоръчителните корекции на дозата при некардиологични събития са описани по-долу:

Събития <sup>†</sup>	Поява на токсичност	Коригиране на дозата след възстановяване при MCL	Коригиране на дозата след възстановяване при CLL/WM
Нехематологична токсичност степен 3 или 4	Първа*	Възобновяване с 560 mg дневно	Възобновяване с 420 mg дневно
	Втора	Възобновяване с 420 mg дневно	Възобновяване с 280 mg дневно
Неутропения с инфекция или повишена температура степен 3 или 4	Трета	Възобновяване с 280 mg дневно	Възобновяване със 140 mg дневно
	Четвърта	Преустановяване приема на IMBRUVICA	Преустановяване приема на IMBRUVICA

- † Оценяване въз основа на критериите на Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), или критериите на Международен симинар за хронична лимфоцитна левкемия (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) за хематологична токсичност при CLL/SLL.
- \* Когато възобновявате лечението, започнете със същата или по-ниска доза въз основа на оценката на съотношението полза-риск. При повторна поява на токсичността намалете дневната доза със 140 mg.

Препоръчителните корекции на дозата при събития на сърдечна недостатъчност или сърдечни аритмии са описани по-долу:

Събития	Поява на токсичност	Коригиране на дозата след възстановяване при MCL	Коригиране на дозата след възстановяване при CLL/WM
Сърдечна недостатъчност степен 2	Първа	Възобновяване с 420 mg дневно	Възобновяване с 280 mg дневно
	Втора	Възобновяване с 280 mg дневно	Възобновяване със 140 mg дневно
	Трета	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечни аритмии степен 3	Първа	Възобновяване с 420 mg дневно <sup>†</sup>	Възобновяване с 280 mg дневно <sup>†</sup>
	Втора	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечна недостатъчност степен 3 или 4	Първа	Преустановяване приема на IMBRUVICA	
Сърдечни аритмии степен 4			

† Преди възобновяване на лечението оценете съотношението полза-риск.

#### *Пропуснатата доза*

Ако дозата не е взета в определеното време, може да бъде взета възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден. Пациентът не трябва да взема допълнителни таблетки, за да компенсира пропуснатата доза.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

##### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани конкретни клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са били лекувани в клиничните проучвания с IMBRUVICA. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-голям от 30 ml/min). Трябва да се поддържа хидратиране и да се проследяват периодично нивата на серумния креатинин. IMBRUVICA трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), само ако ползата превишава риска и пациентите се следят отблизо за признаци на токсичност. Няма данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. В проучване при пациенти с чернодробно увреждане, данните показват увеличение на експозицията на ибрутиниб (вж. точка 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh клас A), препоръчителната доза е 280 mg дневно. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас B) препоръчителната доза е 140 mg дневно. Пациентите да се наблюдават за признаци на токсичност на IMBRUVICA и да се следват насоките за адаптиране на дозата, както е необходимо. Не се препоръчва приложение на IMBRUVICA при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас C).

### *Тежко сърдечно заболяване*

Пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване са изключени от клиничните проучвания с IMBRUVICA.

### *Педиатрична популация*

Употребата на IMBRUVICA при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години не се препоръчва, тъй като ефикасността не е установена. Наличните понастоящем данни при пациенти със зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

### Начин на приложение

IMBRUVICA трябва да се прилага перорално веднъж дневно с чаша вода приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се чупят или дъвчат. IMBRUVICA не трябва да се приема със сок от грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Използването на препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано при пациенти, лекувани с IMBRUVICA.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Събития свързани с кървене

Има съобщения за случаи на кървене при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, както със така и без тромбоцитопения. Те включват незначителни случаи на кървене, като контузии, епистаксис и петехии; и случаи на големи кръвоизливи, някои от които летални, включително стомашно-чревни кървене, вътречерепен кръвоизлив и хематурия.

Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат едновременно с IMBRUVICA.

Употребата на антикоагуланти или лекарствени продукти, които инхибират тромбоцитната функция (антиагрегантни средства) едновременно с IMBRUVICA, повишава риска от големи кръвоизливи. По-висок риск от големи кръвоизливи е наблюдаван при антикоагуланти, отколкото при антиагрегантни средства. Преценете рисковете и ползите от антикоагулантната или антиромбоцитната терапия, когато се прилагат едновременно с IMBRUVICA. Наблюдавайте за признаци и симптоми на кървене.

Трябва да се избягват добавки като рибено масло и препарати на витамин Е.

Приемът на IMBRUVICA трябва бъде преустановен най-малко 3 до 7 дни преди и след операция, в зависимост от вида на операцията и риска от кървене.

Механизмът на събитията, свързани с кървене, не е напълно изяснен. Пациентите с вродена хеморагична диатеза не са проучвани.

### Левкостаза

Съобщавани са случаи на левкостаза при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. При голям брой циркулиращи лимфоцити ( $> 400\,000/\mu\text{l}$ ) може да има повишен риск. Да се обмисли временно преустановяване на приема на IMBRUVICA. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Да се приложат поддържащи мерки, включително хидратация и/или циторедукция, както е показано.

### Руптура на слезката

Съобщават се случаи на руптура на слезката след преустановяване на лечение с IMBRUVICA. Когато лечението с IMBRUVICA се прекъсва или прекратява, трябва внимателно да се проследява статуса на заболяването и големината на слезката (напр. клиничен преглед, ехография). Пациентите, които получат болка в лявата горна част на корема или във върха на рамото, трябва да се оценяват, като се има предвид диагнозата руптура на слезката.

### Инфекции

Инфекции (включително сепсис, неутропеничен сепсис, бактериални, вирусни или гъбични инфекции) са наблюдавани при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Някои от тези инфекции са свързани с хоспитализация и смърт. Повечето пациенти с инфекции с летален изход са имали неутропения. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за треска, отклонения в чернодробните функционални показатели, неутропения и инфекции, и трябва да се назначи подходяща антиинфекциозна терапия, както е показано. При пациентите с повишен риск от опортюнистични инфекции трябва да се мисли за профилактика в съответствие със стандарта за лечение.

Съобщават се случаи на инвазивни микотични инфекции, включително случаи на аспергилоза, криптококоза и инфекции, причинени от *Pneumocystis jiroveci*, след употреба на ибрутиниб. Съобщените случаи на инвазивни микотични инфекции са свързани с летален изход.

Съобщавани са случаи на прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, след употреба на ибрутиниб в контекста на предшестваща или съпътстваща имunosупресивна терапия. При пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми, лекарите трябва да имат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза. Ако се подозира ПМЛ, трябва да бъдат предприети подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато се изключи ПМЛ. При наличие на съмнение, трябва да се обмисли насочване към невролог и подходящи диагностични методи за установяване на ПМЛ, включително ядрено-магнитен резонанс, за предпочитане с контраст, изследване на цереброспиналната течност за JC-вирусна ДНК и повторна неврологична оценка.

### Чернодробни събития

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, са настъпили случаи на хепатотоксичност, реактивиране на хепатит В и случаи на хепатит Е, които може да бъдат хронични. Чернодробна недостатъчност, включително с летален изход, е настъпила при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Преди започване на лечение с IMBRUVICA трябва да бъдат оценени чернодробната функция и статуса на вирусния хепатит. По време на лечението пациентите трябва периодично да се наблюдават за промени в показателите на чернодробната функция. Вирусният товар и серологичните изследвания за инфекциозен хепатит трябва да се извършват в съответствие с местните медицински ръководства и както е клинично показано. При пациентите с диагностицирани чернодробни събития, лечението трябва да се обсъди със специалист по чернодробни заболявания.

### Цитопении

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA са съобщавани възникнали вследствие на лечението цитопении степен 3 или 4 (неутропения, тромбоцитопения и анемия), изискващи незабавна лекарска намеса. Пълната кръвна картина да се наблюдава ежемесечно.

### Интерстициална белодробна болест (ИББ)

Съобщени са случаи на ИББ при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Проследявайте пациентите за белодробни симптоми, показателни за ИББ. Ако се появят симптоми, преустановете приложението на IMBRUVICA и назначете подходящо лечение на ИББ. Ако симптомите персистерат, преценете рисковете и ползите от лечението с IMBRUVICA и следвайте препоръките за модифициране на дозата.

### Сърдечна аритмия и сърдечна недостатъчност

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, са възниквали летални и сериозни сърдечни аритмии и сърдечна недостатъчност. Пациентите в напреднала възраст, функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  или съпътстващи сърдечни заболявания може да бъдат възложени на по-голям риск от събития, включващи внезапни летални сърдечни събития.

Съобщавани са

предсърдно мъждене, предсърдно трептене, камерна тахиаритмия и сърдечна недостатъчност, особено при пациенти с остри инфекции или сърдечни рискови фактори, включително хипертония, захарен диабет и предишна анамнеза за сърдечна аритмия.

Преди започване на IMBRUVICA трябва да се направи подходяща клинична оценка на сърдечната анамнеза и функция. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението за признаци на клинично влошаване на сърдечната функция, която да се овладяват клинично. Помислете за допълнителна оценка (напр. ЕКГ, ехокардиограма), както е показано при пациенти със сърдечносъдови проблеми.

При пациенти със значими рискови фактори за сърдечни събития внимателно оценете съотношението полза/риск преди започване на лечение с IMBRUVICA; може да се обмисли алтернативно лечение.

При пациенти, които развиват признаци и/или симптоми на камерна тахиаритмия, лечението с IMBRUVICA трябва временно да се преустанови, и да се извърши задълбочена клинична оценка на ползата/риска преди евентуалното подновяване на терапията.

При пациенти с предшестващо предсърдно мъждене, налагащо антикоагулантна терапия, трябва да се обмислят алтернативни на IMBRUVICA варианти за лечение. При пациенти, които развиват предсърдно мъждене при терапия с IMBRUVICA, трябва да се предприеме цялостна оценка на риска от развитие на тромбоемболично заболяване. При пациенти с висок риск и при които няма подходящи алтернативи на IMBRUVICA, трябва да се обмисли стриктно контролирано лечение с антикоагуланти.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечение с IMBRUVICA. В някои от тези случаи сърдечната недостатъчност е отзвучала или се е подобрила след прекратяване на IMBRUVICA или след намаляване на дозата.

### Мозъчносъдови инциденти

Случаи на мозъчносъдов инцидент, преходна исхемична атака и исхемичен инсулт, включително смъртни случаи, се съобщават при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, със и без съпътстващо предсърдно мъждене и/или хипертония. В случаите, при които е съобщена латентност на появата, времето от започване на лечението с IMBRUVICA до появата на исхемични съдови заболявания на централната нервна система в повечето случаи е няколко месеца (повече от 1 месец при 78% и повече от 6 месеца при 44% от случаите), като се подчертава необходимостта от редовно наблюдение на пациентите (вж. точка 4.4 „Сърдечна аритмия“ и „Хипертония“ и точка 4.8).

### Синдром на туморен разпад

При лечение с IMBRUVICA се съобщава за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS). Пациентите с риск от синдром на туморен разпад са тези с високо туморно натоварване преди започване на лечението. Пациентите трябва да се проследяват внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

### Немеланомен кожен рак

Немеланомните видове кожен рак се съобщават по-често при пациентите, лекувани с IMBRUVICA, отколкото при пациентите, лекувани с компаратори, в сборните сравнителни рандомизирани проучвания фаза 3. Пациентите трябва да се наблюдават за поява на немеланомен кожен рак.

### Хипертония

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA, възниква хипертония (вж. точка 4.8). Редовно проследявайте артериалното налягане на пациентите, лекувани с IMBRUVICA, и започнете или коригирайте антихипертензивната терапия в хода на лечението с IMBRUVICA, както е подходящо.

### Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ)

Съобщават се случаи на ХЛХ (включително летални случаи) при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. ХЛХ е животозастрашаващ синдром с патологична имунна активация, характеризира се с клинични признаци и симптоми на тежко системно възпаление. ХЛХ се характеризира с повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, висок серумен феритин и цитопении. Пациентите трябва да са информирани за симптомите на ХЛХ. Пациентите с ранни прояви на патологична имунна активация трябва незабавно да бъдат оценени, като се има предвид диагноза ХЛХ.

### Лекарствени взаимодействия

Едновременното приложение на мощни или умерени СYP3A4 инхибитори с IMBRUVICA може да доведе до повишена експозиция на ибрутиниб и следователно до по-висок риск от токсичност. Тъкмо обратното, едновременното приложение на индуктори на СYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията на IMBRUVICA и следователно има риск от липса на ефикасност. Следователно едновременната употреба на IMBRUVICA с мощни инхибитори на СYP3A4 и мощни или умерени индуктори на СYP3A4 трябва да се избягва, когато е възможно, и едновременно приложение трябва да се има предвид само когато потенциалните ползи ясно превишават потенциалните рискове. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва СYP3A4 инхибитор (вж. точки 4.2 и 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на липса на ефикасност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва индуктор на СYP3A4.

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод на контрацепция по време на приема на IMBRUVICA (вж. точка 4.6).

### Помощни вещества с известно действие

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Всяка филмирана таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ибрутиниб се метаболизира основно чрез цитохром P450 3A4 (СYP3A4).

### Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на ибрутиниб

Едновременната употреба на IMBRUVICA и лекарствени продукти, които мощно или умерено инхибират СYP3A4, може да увеличи експозицията на ибрутиниб и мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягват.

### *Мощни инхибитори на СYP3A4*

Едновременното приложение на кетоконазол, много мощен инхибитор на СYP3A4, приет на гладно при 18 здрави доброволци, повишава експозицията ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно 29 и 24 пъти. Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че мощният СYP3A4 инхибитор кларитромицин, може да увеличи AUC на ибрутиниб с коефициент 14. При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, приемащи IMBRUVICA с храна, едновременното приложение на мощния инхибитор на СYP3A4 вориконазол увеличава  $C_{max}$  6,7 пъти и AUC 5,7 пъти. Употребата на мощни инхибитори на

CYP3A4 (напр. кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаконазол) трябва да се избягва. Ако ползата надвишава риска и трябва да се използва мощен инхибитор на CYP3A, дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg, докато се прилага инхибиторът, или IMBRUVICA да се преустанови временно (за 7 дни или по-малко). Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват указанията за промяна на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Умерени инхибитори на CYP3A4*

При пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, приемащи IMBRUVICA с храна, едновременното приложение на инхибитора на CYP3A4 еритромицин увеличава  $C_{max}$  3,4 пъти и AUC 3,0 пъти. Ако е показано приложението на умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. флуконазол, еритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фозампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон и дронедазон), дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 280 mg по време на използването на инхибитора. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Леки инхибитори на CYP3A4*

Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че леките инхибитори на CYP3A4 азитромицин и флувоксамин могат да увеличат AUC на ибрутиниб с < 2 пъти. Не се налага корекция на дозата в комбинация с леки инхибитори. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо.

Едновременното приложение на сок от грейпфрут, съдържащ инхибитори на CYP3A4 при осем здрави индивиди, води до повишена експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно с около 4 и 2 пъти. Грейпфрутите и севилските портокали трябва да се избягват по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като те съдържат умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2).

#### Средства, които могат да понижат плазмените концентрации на ибрутиниб

Приемът на IMBRUVICA с индуктори на CYP3A4, може да намали плазмените концентрации на ибрутиниб.

Едновременното приложение на рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, при 18 здрави доброволци на гладно, намалява експозицията на ибрутиниб ( $C_{max}$  и AUC) със съответно 92 и 90%. Да се избягва едновременната употреба на мощни или умерени CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, рифампицин, фенитоин). Препарати, съдържащи жълт кантарион са противопоказани по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като ефикасността може да бъде намалена. Да се обмислят алтернативни средства, които по-слабо индуцират CYP3A4. Ако ползата надвишава риска и е необходимо използването на мощен или умерен CYP3A4 индуктор, наблюдавайте внимателно пациента за липса на ефикасност (вж. точки 4.3 и 4.4). Леките индуктори могат да бъдат използвани едновременно с IMBRUVICA, обаче, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциална липса на ефикасност.

Ибрутиниб има разтворимост, зависима от рН, с по-ниска разтворимост при по-високо рН. Наблюдавана е по-ниска  $C_{max}$  на гладно при здрави доброволци, на които е приложена 560 mg единична доза ибрутиниб след прием на 40 mg омепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни (вж. точка 5.2). Няма доказателства, че по-ниската  $C_{max}$  би имала клинично значение и лекарствените продукти, които повишават стомашното рН (напр. инхибитори на протонната помпа) се използват без ограничения в основните клинични проучвания.

#### Средства, чиито плазмени концентрации може да се повлияят от ибрутиниб

Ибрутиниб е инхибитор на Р-гликопротеина (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), *in vitro*. Тъй като липсват клинични данни за това взаимодействие не може да се изключи, че ибрутиниб би могъл да инхибира чревния P-gp и BCRP след терапевтична доза. За да се намали потенциалът за взаимодействие в стомашно-

чревния тракт, субстрати на P-гр или BCRP, с тесен терапевтичен диапазон за перорално приложение, като дигоксин или метотрексат, трябва да се вземат най-малко 6 часа преди или след прием на IMBRUVICA. Ибрутиниб може също да инхибира BCRP в черния дроб и да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са подложени на BCRP-медиран чернодробен ефлукс, като розувастатин.

В проучвания на ибрутиниб (420 mg) в комбинация с венетоклак (400 mg) при пациенти с CLL е наблюдавано повишение на експозицията на венетоклак (приблизително 1,8 пъти въз основа на AUC) в сравнение с данни от монотерапия с венетоклак.

В проучване за лекарствени взаимодействия при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, единична доза 560 mg ибрутиниб не оказва клинично значим ефект върху експозицията на субстрата на CYP3A4 мидазолам. В същото проучване, 2-седмично лечение с 560 mg ибрутиниб дневно, няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), субстрата на CYP3A4 мидазолам, нито върху субстрата на CYP2B6 бупропион.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Въз основа на находките при животни, IMBRUVICA може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Жените трябва да избягват да забременяват, докато приемат IMBRUVICA и до 3 месеца след прекратяване на лечението. Следователно жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод за контрацепция по време на приема на IMBRUVICA и в продължение на три месеца след прекратяване на лечението.

##### Бременност

IMBRUVICA не трябва да се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на IMBRUVICA при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

##### Кърмене

Не е известно дали ибрутиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с IMBRUVICA.

##### Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности на мъжки или женски плъхове до максималната тествана доза - 100 mg/kg/ден (човешка еквивалентна доза - Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/ден) (вж. точка 5.3). Липсват данни относно ефекта на ибрутиниб върху фертилитета при хора.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

IMBRUVICA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

При някои пациенти, приемали IMBRUVICA, са съобщавани умора, замайване и астения и това трябва да се има предвид при оценяването на способността на пациента за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са диария, неутропения, мускулно-скелетна болка, кръвоизлив (напр., кръвонасядания), обрив, гадене, тромбоцитопения, артралгия и инфекция на горните дихателни пътища. Най-често срещаните нежелани реакции степен 3/4 ( $\geq 5\%$ ) са неутропения, лимфоцитоза, тромбоцитопения, хипертония и пневмония.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с ибрутиниб за В-клетъчни неоплазми и нежеланите реакции от постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органен клас и са групирани по честота. Честотите са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

### Обобщение при В-клетъчни злокачествени заболявания

Профилът на безопасност се базира на сборните данни от 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA в четири клинични проучвания фаза 2 и осем рандомизирани проучвания фаза 3 и от постмаркетинговия опит. Данните от проучването TRIANGLE не са включени в сборните данни, а са представени отделно в Таблица 3. Пациентите, лекувани за MCL в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA 560 mg веднъж дневно, а пациентите, лекувани за CLL или WM в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA 420 mg веднъж дневно. Всички пациенти, участвали в клинични проучвания, са получавали IMBRUVICA до прогресия на заболяването или до непоносимост към терапията с изключения на проучвания с IMBRUVICA в комбинация с венетоклакс, при които пациентите са получавали лечение с фиксирана продължителност (проучвания CLL3011 и PCYC-1142-CA). Медианата на продължителността на лечението с IMBRUVICA в сборния набор от данни е 14,7 месеца. Медианата на продължителността на лечението на CLL/SLL е 14,7 месеца (до 52 месеца); MCL е 11,7 месеца (до 28 месеца); WM е 21,6 месеца (до 37 месеца).

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени в клиничните проучвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти с В-клетъчен тип злокачествени заболявания<sup>†</sup>**

Системо-органен клас	Честота (Всички степени)	Нежелани реакции	Всички степени (%)	Степен $\geq 3$ (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония* <sup>#</sup>	12	7
		Инфекция на горните дихателни пътища	21	1
		Инфекция на кожата*	15	2
	Чести	Сепсис* <sup>#</sup>	3	3
		Инфекция на пикочните пътища	9	1
		Синузит*	9	1
	Нечести	Криптококови инфекции*	<1	0
		Инфекции с Pneumocystis* <sup>#</sup>	<1	<1
		Инфекции с Aspergillus*	<1	<1
Реактивирани на хепатит В@ <sup>#</sup>		<1	<1	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Немеланомен кожен рак*	5	1
		Базалноклетъчен карцином	3	<1
		Сквамозноклетъчен карцином	1	<1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения*	39	31
		Тромбоцитопения*	29	8
		Лимфоцитоза*	15	11
	Чести	Фебрилна неутропения	4	4
Левкоцитоза		4	4	
Редки	Левкостазен синдром	<1	<1	
Нарушения на имунната система	Чести	Интерстициална белодробна болест* <sup>#</sup>	2	<1
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперурикемия	9	1
	Нечести	Синдром на туморен разпад	1	1
Нарушения на нервната система	Много чести	Замайване	12	<1
		Главоболие	19	1

	Чести	Периферна невропатия*	7	<1
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент <sup>#</sup>	<1	<1
		Преходна исхемична атака	≤1	<1
		Исхемичен инсулт <sup>#</sup>	<1	<1
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение	6	0
	Нечести	Кървоизлив в очите <sup>‡</sup>	<1	0
		Увеит*	<1	0
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечна недостатъчност <sup>*, #</sup>	2	1
		Предсърдно мъждене	8	4
	Нечести	Камерна тахиаритмия <sup>*#</sup>	1	<1
		Сърдечен арест <sup>#</sup>	<1	<1
Съдови нарушения	Много чести	Кървоизлив <sup>*#</sup>	35	1
		Кръвонасядания*	27	<1
		Хипертония*	18	8
	Чести	Епистаксис	9	<1
		Петехии	7	0
	Нечести	Субдурален хематом <sup>#</sup>	1	<1
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	47	4
		Повръщане	15	1
		Стоматит*	17	1
		Гадене	31	1
		Запек	16	<1
		Диспепсия	11	<1
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Чернодробна недостатъчност <sup>*,#</sup>	<1	<1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив*	34	3
	Чести	Уртикария	1	<1
		Еритем <sup>a</sup>	3	<10
		Чупливост на ноктите	4	
	Нечести	Ангиоедем	<1	<1
		Паникулит*	<1	<1
		Неутрофилни дерматози <sup>*</sup>	<1	<1
		Пиогенен гранулом	<1	0
		Кожен васкулит	<1	0
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson	<1	<1
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия	24	2
		Мускулни спазми	15	<1
		Мускулно-скелетна болка*	36	3
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Остро увреждане на бъбреците <sup>#</sup>	<2	<1
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	19	1
		Периферен оток	16	1
Изследвания	Чести	Повишен креатинин в кръвта	10	<1

<sup>†</sup> Честотите са закръглени до най-близкото цяло число.

\* Включва множество термини на нежелани реакции

<sup>‡</sup> В някои случаи, свързан със загуба на зрение.

<sup>#</sup> Включва събития с летален изход.

<sup>@</sup> Използван е терминът за по-ниско ниво (LLT).

### Обобщение при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за ASCT

Профилът на безопасност се основава на данните от 265 пациенти (в рамките с IMBRUVICA), лекувани с IMBRUVICA в проучването TRIANGLE фаза 3. Пациентите са получавали IMBRUVICA в доза 560 mg веднъж дневно съгласно схемата на лечение TRIANGLE (вж. точка 5.1). Медианата на продължителността на лечение е 28,5 месеца в рамките с IMBRUVICA.

**Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени в рамата с IMBRUVICA в проучването TRIANGLE<sup>†</sup>**

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	N=265		
		Нежелани реакции	Всички степени (%)	Степен ≥3 (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония* #	16	9
		Инфекция на кожата*	12	3
	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища	6	<1
		Сепсис*	2	2
		Инфекция на пикочните пътища	6	<1
	Нечести	Синузит*	6	1
Инфекции с Aspergillus*		1	<1	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Немеланомен рак на кожата*	1	<1
		Базалноклетъчен карцином	1	<1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*	69	61
		Неутропения*	63	60
		Фебрилна неутропения	14	14
Нарушения на имунната система	Чести	Левкоцитоза	3	1
		Интерстициална белодробна болест*	5	1
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперурикемия	8	3
		Синдром на туморен разпад*	3	3
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна невропатия*	35	3
		Главоболие	11	1
	Чести	Замаяност	6	<1
Нарушения на очите	Нечести	Преходна исхемична атака	1	0
		Замъглено зрение	1	0
Сърдечни нарушения	Чести	Кръвоизлив в очите	<1	0
		Предсърдно мъждене	10	4
Съдови нарушения	Много чести	Сърдечна недостатъчност*	2	0
		Кръвоизлив*	14	2
	Чести	Хипертония*	14	5
		Поява на синина*	8	1
		Епистаксис	6	1
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Петехии	3	0
		Гадене	32	4
		Диария	28	5
		Повръщане	18	4
	Чести	Стоматит *	11	2
Запек		17	<1	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Диспепсия	8	0
		Обрив*	23	2
	Чести	Еритем	5	0
		Чупливост на ноктите	2	0
	Нечести	Уртикария	<1	0
		Ангиоедем	1	0
		Кожен васкулит	<1	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Паникулит*	1	0
		Мускулно-скелетна болка*	19	2
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Мускулни спазми	9	1
		Артралгия	8	1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Остро увреждане на бъбреците	11	5

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	22	2
		Периферен оток	5	0
Изследвания	Много чести	Повишен креатинин в кръвта	16	1

† Честотите са закръглени до най-близкото цяло число.

\* Термините налагат групиране

# Включва събития с летален изход.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Преустановяване на лечението и намаляване на дозата поради нежелани реакции*

От 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA за В-клетъчни неоплазми, 6% прекратяват лечението главно поради нежелани реакции. Те включват пневмония, предсърдно мъждене, неутропения, обрив, тромбоцитопения и кръвоизлив. Нежелани реакции, довели до намаляване на дозата са наблюдавани при приблизително 8% от пациентите. В проучването TRIANGLE фаза 3, включващо 265 пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за ASCT, прекъсване на лечението поради нежелани реакции е наблюдавано при 13% в рамото с IMBRUVICA. Те включват неутропения, пневмония, предсърдно мъждене, остро бъбречно увреждане, диария, обрив и интерстициална белодробна болест. Нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата, са наблюдавани при приблизително 12% в рамото с IMBRUVICA.

#### *Старческа възраст*

От 1 981 пациенти, лекувани с IMBRUVICA, 50% са на 65-годишна възраст или по-възрастни. Степен 3 или по-висока степен пневмония (11% от пациентите на възраст  $\geq 65$  спрямо 4% пациенти на възраст  $< 65$  години) и тромбоцитопения (11% от пациентите на възраст  $\geq 65$  спрямо 5% пациенти на възраст  $< 65$  години) се наблюдава по-често сред пациенти в старческа възраст, лекувани с IMBRUVICA.

### Дългосрочна безопасност

Анализирани са данни за безопасността при продължително лечение с IMBRUVICA за 5 години при 1 284 пациенти (нелекувани досега за CLL/SLL n = 162, с рецидивираш/рефрактерен CLL/SLL n = 646, и с рецидивираш/рефрактерен MCL n = 370, и WM n = 106). Медианата на продължителността на лечение при CLL/SLL е 51 месеца (диапазон от 0,2 до 98 месеца) като 70% и 52% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Медианата на продължителността на лечение при MCL е 11 месеца (диапазон от 0 до 87 месеца), като 31% и 17% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Медианата на продължителността на лечение при WM е 47 месеца (диапазон от 0,3 до 61 месеца), като 78% и 46% от пациентите са получавали лечение съответно повече от 2 години и 4 години. Установеният общ профил на безопасност при пациентите с експозиция на IMBRUVICA остава постоянен, не са установени нови данни засягащи безопасността с изключение на повишена честота на хипертония. Честотата на хипертония степен 3 или по-висока е 4% (година 0-1), 7% (година 1-2), 9% (година 2-3), 9% (година 3-4), и 9% (година 4-5). Общата честота за 5-годишния период е 11%.

### Педиатрична популация

Оценката на безопасността се основава на данни от проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация със схема на лечение или с ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, етопозид и дексаметазон (RICE), или с ритуксимаб, винкристин, ифосфамид, карбоплатин, идарубицин и дексаметазон (RVIC1) като основна терапия или само основна терапия при педиатрични и млади възрастни пациенти (на възраст от 3 до 19 години) с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом (вж. точка 5.1). В това проучване не са наблюдавани нови нежелани реакции.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Има ограничени данни за ефектите от предозиране с IMBRUVICA. Не е достигната максималната поносима доза в проучване фаза 1, в което пациентите са получили до 12,5 mg/kg/ден (1 400 mg/дневно). В отделно проучване, при един здрав пациент, получил доза от 1680 mg, е наблюдавано обратимо повишение на чернодробните ензими Степен 4 [аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин аминотрансфераза (ALT)]. Няма специфичен антидот за IMBRUVICA. Пациентите, които погълнат повече от препоръчителната доза трябва да бъдат стриктно мониториран и да им бъде назначено подходящо поддържащо лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EL01.

##### Механизъм на действие

Ибрутиниб е мощен, нискомолекулен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Ибрутиниб образува ковалентна връзка с цистеинов остатък (Cys-481) в активния участък на ВТК, което води до продължително инхибиране на ензимната активност на ВТК. ВТК, член на семейството на Тес киназите, е важна сигнална молекула на пътищата на антиген-разпознаващия В-клетъчен рецептор (B-cell antigen receptor, BCR) и цитокиновите рецептори. Пътят на BCR участва в патогенезата на няколко В-клетъчни неоплазми, включително MCL, дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), фоликуларен лимфом и CLL. Ключовата роля на ВТК в сигнализацията чрез В-клетъчните повърхностни рецептори води до активиране на пътищата, необходими за движението на В-клетките, хемотаксис и адхезия. Предклинични проучвания показват, че ибрутиниб ефективно инхибира злокачествената В-клетъчна пролиферация и *in vivo* преживяемост, както и клетъчната миграция и клетка-субстрат адхезията *in vitro*.

В предклинични туморни модели комбинацията на ибрутиниб и венетоклак води до повишена клетъчна апоптоза и антитуморна активност в сравнение с всяко от средствата, приложени самостоятелно. Инхибирането на ВТК от ибрутиниб увеличава зависимостта на CLL клетките от BCL-2, път на клетъчна преживяемост, докато венетоклак инхибира BCL-2, което води до апоптоза.

##### Лимфоцитоза

При започване на лечение е наблюдавано обратимо увеличение на броя на лимфоцитите (т.е.,  $\geq 50\%$  увеличение спрямо изходните стойности и абсолютен брой  $> 5\ 000/\mu\text{l}$ ), което често е свързано с намаляване на лимфаденопатията при около три четвърти от пациентите с CLL, лекувани с IMBRUVICA. Този ефект също се наблюдава при около една трета от пациентите с рецидивираща или рефрактерна MCL, лекувани с IMBRUVICA. Наблюдаваната лимфоцитоза е фармакодинамичен ефект и не следва да се счита за прогресиращо заболяване при липса на други клинични находки. И при двата типа заболяване, лимфоцитоза обикновено възниква по време на първия месец от лечението с IMBRUVICA и обикновено отшумява в рамките на средно 8,0 седмици при пациенти с MCL и 14 седмици при пациенти с CLL. При някои пациенти се наблюдава голямо увеличение на броя на циркулиращите лимфоцити (напр.  $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ).

При пациенти с WM, лекувани с IMBRUVICA, не е наблюдавана лимфоцитоза.

#### In vitro тромбоцитна агрегация

В едно проучване *in vitro* ибрутиниб показва инхибиране на индуцираната от колаген агрегация на тромбоцитите. Ибрутиниб не показва значимо инхибиране на агрегацията на тромбоцитите при използване на други агонисти на тромбоцитната агрегация.

#### Ефект върху QT/QTc интервала и сърдечната електрофизиология

Ефектът на ибрутиниб върху QTc интервала е оценен при 20 здрави мъже и жени в рандомизирано, двойносляпо, основно проучване на QT с плацебо и положителни контроли. При супратерапевтична доза от 1 680 mg, ибрутиниб не удължава QTc интервала до клинично значима степен. Най-високата горна граница на двустранния 90% CI за коригираните средни разлики на изходно ниво между ибрутиниб и плацебо е под 10 ms. В същото проучване е наблюдавано скъсяване на QTc интервала в зависимост от концентрацията (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] при C<sub>max</sub> от 719 ng/ml след супратерапевтична доза от 1 680 mg).

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *MCL*

*Комбинирано лечение при пациенти, нелекувани преди това за MCL, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT)*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT), са оценени в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 с три рамена (TRIANGLE). В проучването TRIANGLE са рандомизирани 870 пациенти в съотношение 1:1:1, които получават една от следните терапии:

- Рамо с IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg дневно (Дни 1-19) в комбинация с R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвано от 2 години IMBRUVICA 560 mg дневно;
- Рамо с IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA 560 mg дневно (Дни 1-19) в комбинация с R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвана от високодозова химиотерапия и ASCT, последвано от 2 години IMBRUVICA 560 mg дневно;
- Рамо с ASCT: R-CHOP за три 21-дневни цикъла (Цикли 1, 3, 5), редувани с три 21-дневни цикъла на R-DHAP (Цикли 2,4,6) като индукционна терапия, последвана от високодозова химиотерапия и ASCT (Контролно рамо).

Анализите на ефикасността са извършени въз основа на 809 пациенти от популацията в групата за пълен анализ (FAS), като са използвани 3 сравнения по двойки на трите терапевтични рамена: IMBRUVICA + ASCT спрямо ASCT, IMBRUVICA спрямо ASCT и IMBRUVICA + ASCT спрямо IMBRUVICA. Популацията FAS включва пациенти, които или са предоставили изрично разрешение за включване на техните данни съгласно Общия регламент за защита на данните на ЕС, или са починали. Представените резултати са само от рамото с IMBRUVICA (N = 265) и рамото с ASCT (N = 268).

Индукцията с R-CHOP (ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> в Ден 0 или 1, циклофосфамид 750 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1, доксорубицин 50 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1, винкристин 1,4 mg/m<sup>2</sup> до максимум 2 mg в Ден 1 и преднизон 100 mg в дни 1-5), редувана с R-DHAP (ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> в Ден 0 или 1, дексаметазон 40 mg в дни 1-4, Ага-С 2 x 2 g/m<sup>2</sup> на всеки 12 часа в Ден 2, цисплатин 100 mg/m<sup>2</sup> (алтернативно оксалиплатин 130 mg/m<sup>2</sup>) в Ден 1 и G-CSF 5 µg/kg от Ден 6 до възстановяване на нивата на левкоцитите), е еднаква във всичките 3 рамена на лечение. Поддържаща терапия с ритуксимаб е разрешена във всички терапевтични групи (59,7% в рамото IMBRUVICA, 62,5% в рамото ASCT) в съответствие с националните терапевтични ръководства.

Медианата на възрастта е 57 години (диапазон от 27 до 65 години), 78% са мъже и 99% са от европеидната раса. Деветдесет и осем процента от пациентите имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. На изходно ниво 86% имат заболяване в стадий IV по Ann Arbor, а 57%, 28% и 15% от пациентите имат съответно нисък, среден и висок скор по Международния прогностичен индекс на MCL (MCL International Prognostic Index, MIPI). От пациентите 11,6% са с бластоидна или плеоморфна хистология. Експресия на P53 е установена при 64,6% от пациентите, експресия >50% е налице при 14,1% от тези пациенти. Индексът на пролиферация Ki-67 е оценен при 88,3% от пациентите, като при 32,9% от тях индексът на пролиферация е >30%.

Туморния отговор е оценен в съответствие с ревизираните критерии на Международната работна група (International Working Group, IWG) за неходжкинов лимфом (NHL) (2007). Първичната крайна точка е преживяемост без неуспех (failure-free survival, FFS), определена като времето от рандомизиране до стабилно заболяване в края на индукционната химиотерапия, прогресиращо заболяване или смърт по каквато и да е причина, което от тях настъпи по-рано.

При медиана на времето на проследяване в проучването 54,9 месеца резултатите за ефикасност в TRIANGLE са показани в Таблица 4. Кривите на Каплан-Майер за FFS и OS са показани съответно на Фигури 1 и 2.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това MCL (TRIANGLE) (FAS популация)**

Крайна точка	Рамо с IMBRUVICA N = 268	Рамо с ASCT N = 269
<b>Преживяемост без неуспех<sup>±</sup></b>		
Брой събития (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Стабилно заболяване в края на индукцията	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Прогресия на заболяването	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Събития на смърт	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Медиана (95% CI), месеци	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
IMBRUVICA спрямо рамена с ASCT HR (98,33% CI) (P-стойност)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<b>Обща преживяемост<sup>§</sup></b>		
Брой смъртни случаи (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA спрямо рамена с ASCT HR (95% CI) (P-стойност)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<b>Обща честота на отговор (%)<sup>§</sup></b> (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
<b>Честота на CR (%)<sup>§</sup></b> (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

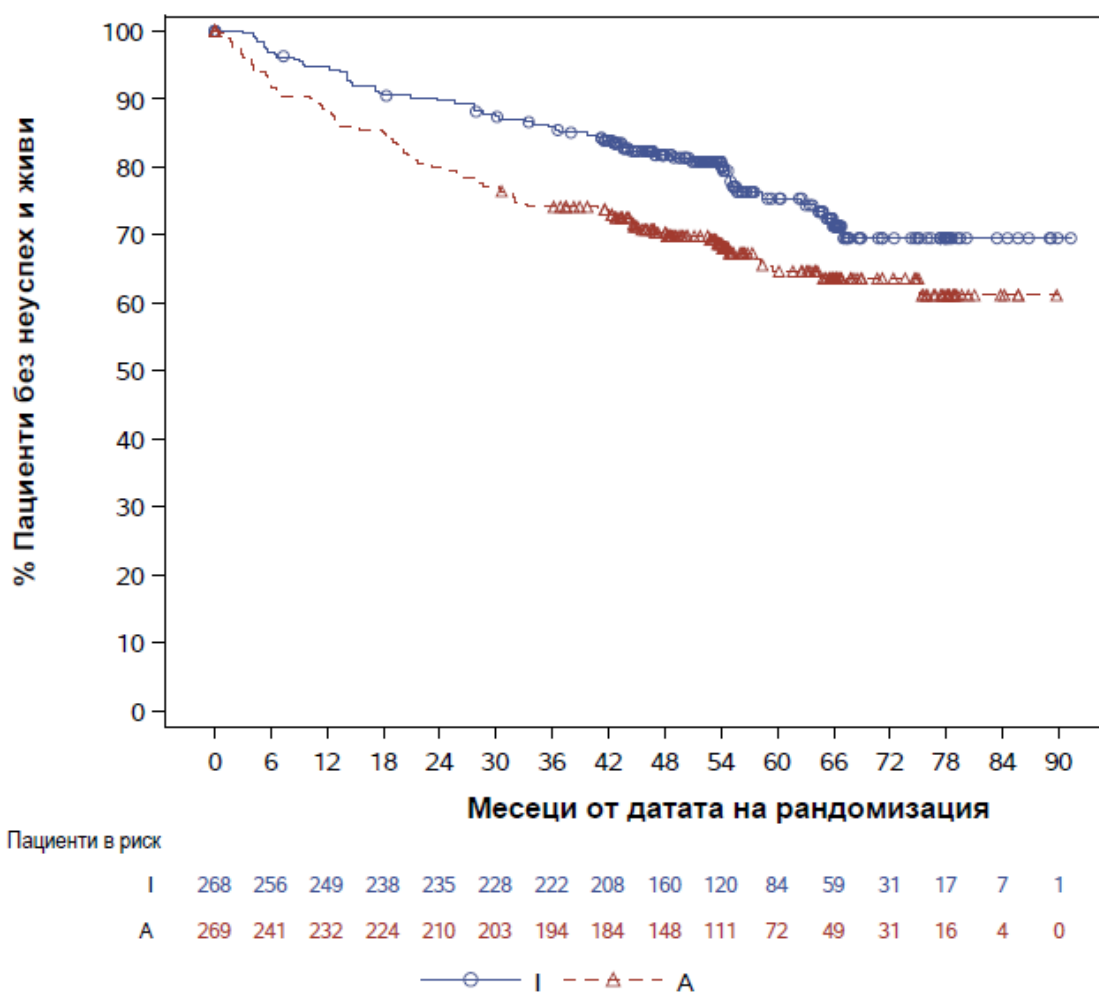
FFS=преживяемост без неуспех; NE=не може да се оцени; HR=коефициент на риск (въз основа на нестратифициран регресионен модел на Cox); RR=относителен риск; CI=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; FAS=цялата анализирана група

<sup>±</sup> Резултатите от FFS не са контролирани за грешка от тип 1, тъй като тези анализи са получени от допълнителни анализи, проведени за целите на регистрацията.

\* Двустранните p-стойности са от нестратифициран log-rank тест; p-стойностите са тествани въз основа на p<0,0167

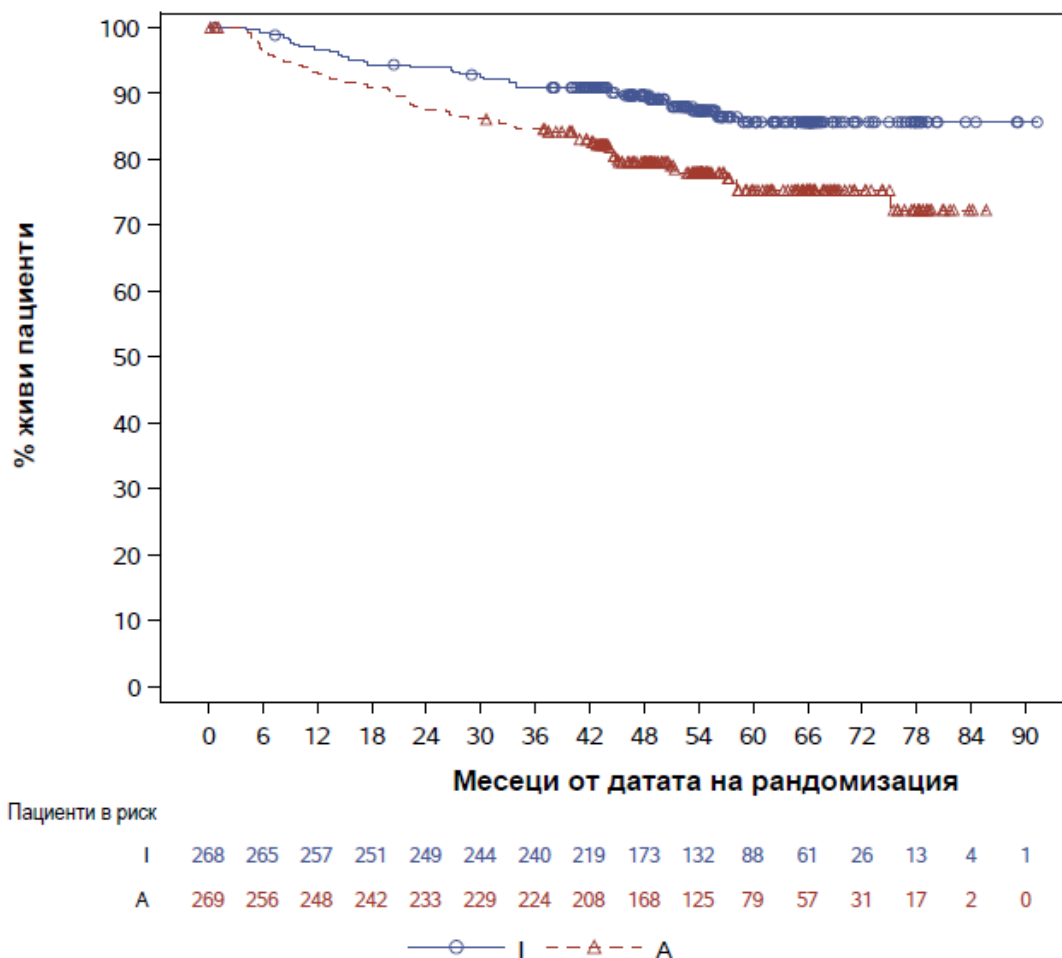
<sup>§</sup> Представените резултати са получени от описателен анализ

**Фигура 1: Крива на Карпан-Меиер на преживяемостта без неуспех, оценена по Европейската мрежа за MCL, в TRIANGLE (FAS популация)\***



\* I=IMBRUVICA; A=ASCT

**Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за OS<sup>§</sup> в TRIANGLE (FAS популация)\***



\* I=IMBRUVICA; A=ASCT

§ Представените резултати са получени от описателен анализ

*Пациенти с MCL, получили най-малко една предходна терапия*

*Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL са оценени в отворено, многоцентрово проучване фаза 2 (PCYC-1104-CA), включващо 111 пациенти. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 40 до 84 години), 77% са мъже и 92% са от бялата раса. Пациенти с функционален статус 3 или повече съгласно ECOG са изключени от проучването. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 42 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 3 (диапазон: от 1 до 5 лечения), включително 35% с предшестваща химиотерапия с високи дози, 43% с предшестваща терапия с бортезомиб, 24% с предшестваща терапия с леналидомид и 11% с предшестваща трансплантация на автоложни или алогенни стволови клетки. На изходно ниво 39% от пациентите имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 49% имат скор за висока степен на риск по Опростения международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) и 72% са с напреднало заболяване (екстранодално и/или със засягане на костния мозък) при скрининга.

IMBRUVICA е прилаган перорално 560 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Отговорът на тумора се оценява в съответствие с критериите на ревизираната Международна работна група (International Working Group, IWG) за неходжкинов лимфом (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Първичната крайна точка при това проучване е оценената от изследователя степен на общ отговор (overall response rate, ORR). Отговорите към IMBRUVICA са показани в Таблица 5.

**Таблица 5: ORR и DOR при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL  
(Проучване PCYC-1104-CA)**

	<b>Общо N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Медиана на DOR (CR+PR) (месеци)	17,5 (15,8, NR)
Медиана на времето до първоначален отговор, месеци (диапазон)	1,9 (1,4-13,7)
Медиана на времето до CR, месеци (диапазон)	5,5 (1,7-11,5)

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; ORR = степен на общ отговор;

PR = частичен отговор; NR = непостигнат отговор

Данните за ефикасност, които са оценени от Комисия за независима оценка (Independent Review Committee, IRC), показват 69% ORR, 21% пълен отговор (CR) и 48% частичен отговор (PR). Изчислената от IRC медиана на продължителност на отговора е 19,6 месеца.

Общият отговор към IMBRUVICA е независим от предходно лечение, включващо бортезомиб и леналидомид или наличие на рискови/прогностични фактори, масивно заболяване, пол или възраст.

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA са доказани в едно рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване фаза 3, включващо 280 пациенти с MCL, които са получили най-малко една предходна терапия (Проучване MCL3001). Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават IMBRUVICA перорално по 560 mg веднъж дневно в продължение на 21 дни или темсирилимус интравенозно по 175 mg на 1, 8 и 15 ден от първия цикъл, последвано от 75 mg на 1, 8 и 15 ден на всеки следващ 21-дневен цикъл. Лечението в двете рамена на проучването продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон, 34 до 88 години), 74% са мъже и 87% са от европейската раса. Медианата на времето от поставяне на диагнозата е 43 месеца, а медианата на броя от предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 9 лечения), включително 51% с предходна химиотерапия с високи дози, 18% с предходно лечение с бортезомиб, 5% с предходно лечение с леналидомид, и 24% с предшестваща трансплантация на стволови клетки. На изходно ниво 53% от пациентите са имали масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 21% са имали висока оценка на риска по опростения индекс MIPI, 60% са имали екстранодално заболяване и 54% са имали засягане на костния мозък, установено по време на скрининга.

Преживяемостта без прогресия (PFS) се оценява от IRC съгласно ревизираните критерии на Международната работна група (International Working Group, IWG) за Неходжкинов лимфом (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Резултатите за ефикасност от Проучване MCL3001 са показани в Таблица 6 и кривата на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия – на Фигура 3.

**Таблица 6: Резултатите за ефикасност при пациенти с рецидив или рефрактерен MCL  
(Проучване MCL3001)**

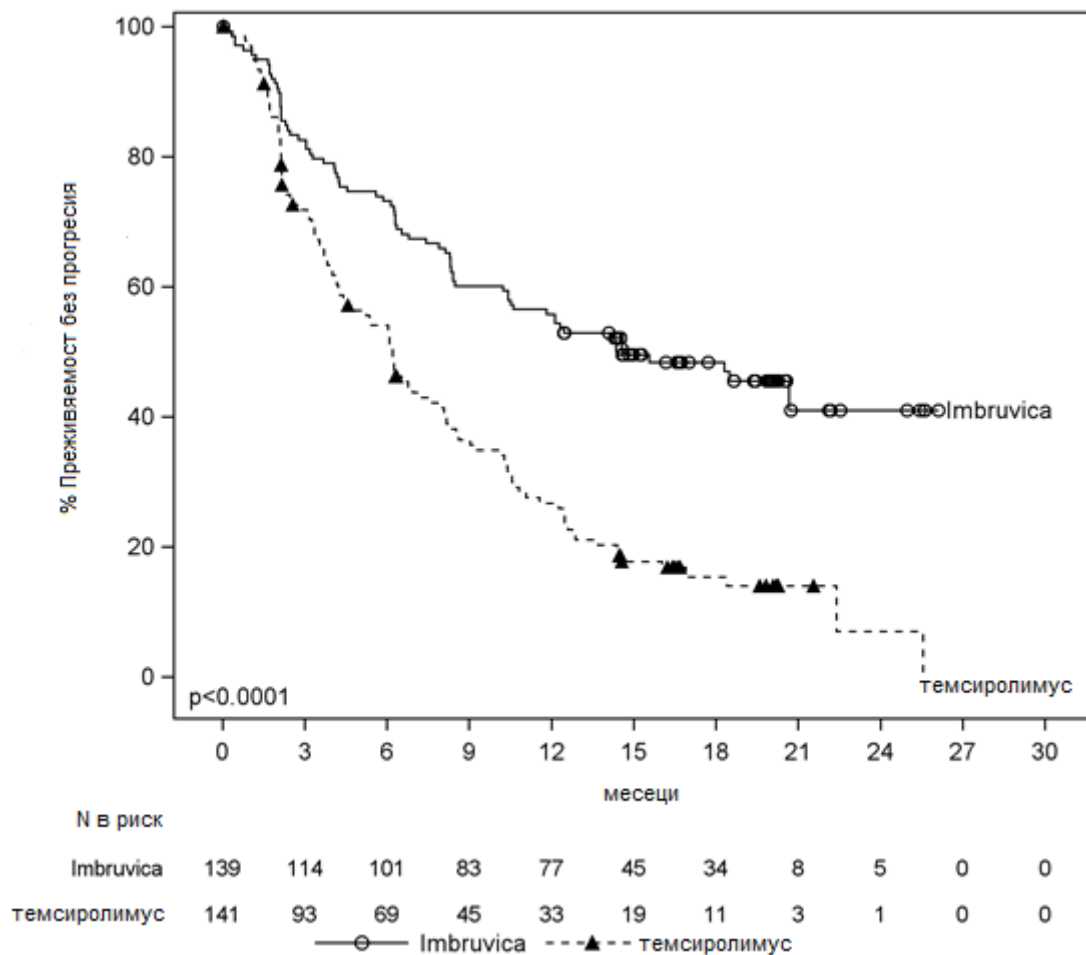
<b>Крайна точка</b>	<b>IMBRUVICA N = 139</b>	<b>Темсирилимус N = 141</b>
PFS <sup>a</sup>		
Средна PFS (95% CI), (месеци)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-стойност	p < 0,0001	

NE = не е оценено; HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; ORR = степен на общ отговор; PFS = преживяемост без прогресия

<sup>a</sup> IRC оценен.

По-малък процент от пациентите, лекувани с ибрутиниб, са имали клинично значимо влошаване на симптомите на лимфома в сравнение с темсиролимус (27% срещу 52%) и времето до влошаване на симптомите настъпва по-бавно с ибрутиниб спрямо темсиролимус (HR 0,27,  $p < 0,0001$ ).

**Фигура 3: Крива на Карпан-Meier за PFS (ITT популация) в Проучване MCL3001**



### CLL

*Пациенти, нелекувани досега за CLL*

#### Монотерапия

Проведено е едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (PCYC-1115-CA) на IMBRUVICA спрямо хлорамбуцил при пациенти с нелекувана досега CLL на възраст 65 години или по-възрастни. Пациентите на възраст между 65 и 70 години трябва да имат най-малко едно съпътстващо заболяване, което да изключва употребата на първа линия химиотерапия с флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб. Пациентите ( $n = 269$ ) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или хлорамбуцил с начална доза 0,5 mg/kg в дни 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл за максимум 12 цикъла, като е позволено повишаване на дозата до 0,8 mg/kg въз основа на поносимостта. След потвърдена прогресия на заболяването има възможност пациентите, лекувани с хлорамбуцил, да преминат на лечение с ибрутиниб.

Медианата на възрастта е 73 години (граница, 65 до 90 години), 63% са мъже и 91% са от бялата раса. Деветдесет и един процент от пациентите имат на изходното ниво функционален статус 0 или 1 по ECOG, а 9% имат функционален статус 2 по ECOG. Проучването включва 269 пациенти с CLL. На изходно ниво 45% са в напреднал клиничен стадий (стадий III или IV по Rai), 35% от пациентите имат най-малко един тумор  $\geq 5$  cm, 39% имат анемия на изходно ниво, 23% имат тромбоцитопения на изходно ниво, 65% имат повишен  $\beta 2$  микроглобулин  $> 3500 \mu\text{g/l}$ , 47% имат  $\text{CrCL} < 60 \text{ ml/min}$ , 20% от пациентите имат del11q, 6% от пациентите

имат del17p/мутация в туморен протеин 53 (TP53), а 44% от пациентите имат немутирал вариабелен регион в тежките имуноглобулинови вериги (IGHV).

Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от IRC според критериите на Международния семинар по CLL (International Workshop on CLL - IWCLL), показва 84% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия в рамото с IMBRUVICA. Резултатите за ефикасност от Проучване PCYC-1115-CA са показани на Таблица 7, а кривите по Карпан-Меиер на PFS и OS са показани съответно на Фигури 4 и 5.

Наблюдава се статистически значимо продължително подобрене по отношение на тромбоцитите или хемоглобина в ИТТ популацията в полза на ибрутиниб спрямо хлорамбуцил. При пациенти с цитопения на изходното ниво, продължителното хематологично подобрене се изразява в: тромбоцити 77,1% спрямо 42,9%; хемоглобин 84,3% спрямо 45,5% съответно за ибрутиниб и хлорамбуцил.

**Таблица 7: Резултати за ефикасност в Проучване PCYC-1115-CA**

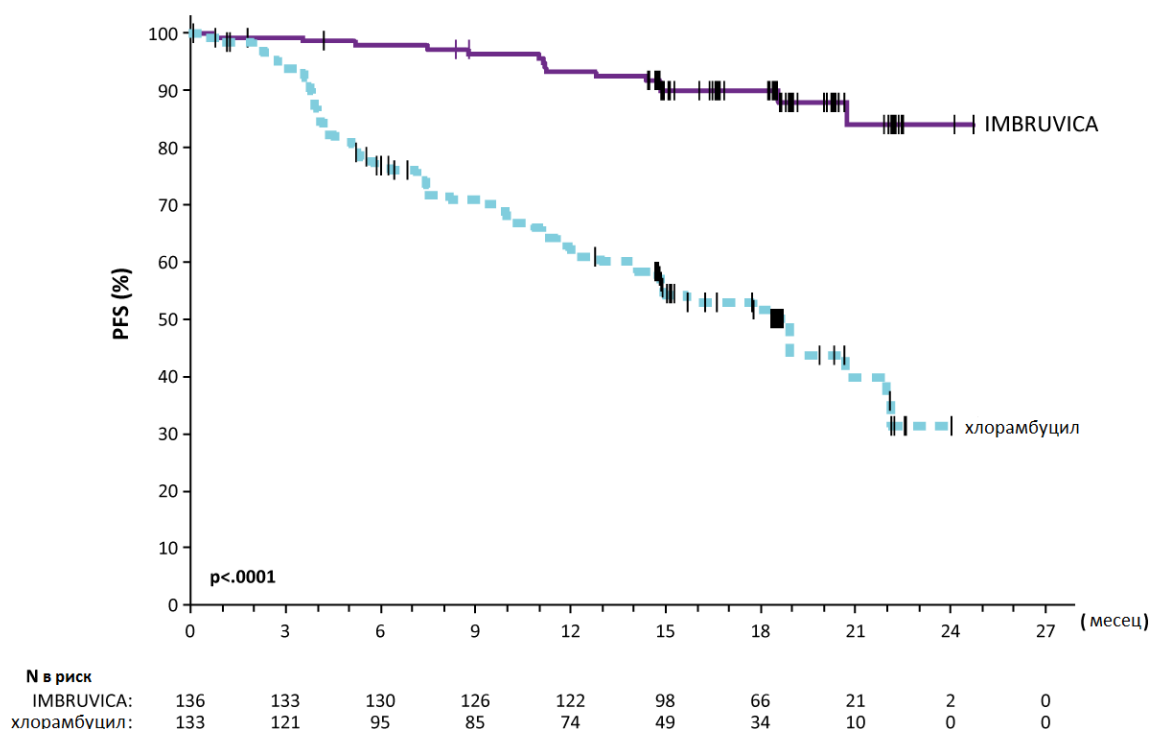
Крайна точка	IMBRUVICA N = 136	Хлорамбуцил N = 133
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Брой събития (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>ORR<sup>a</sup> (CR +PR)</b>	82,4%	35,3%
Р-стойност	< 0,0001	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Брой смъртни случаи (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; CR = пълен отговор; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор

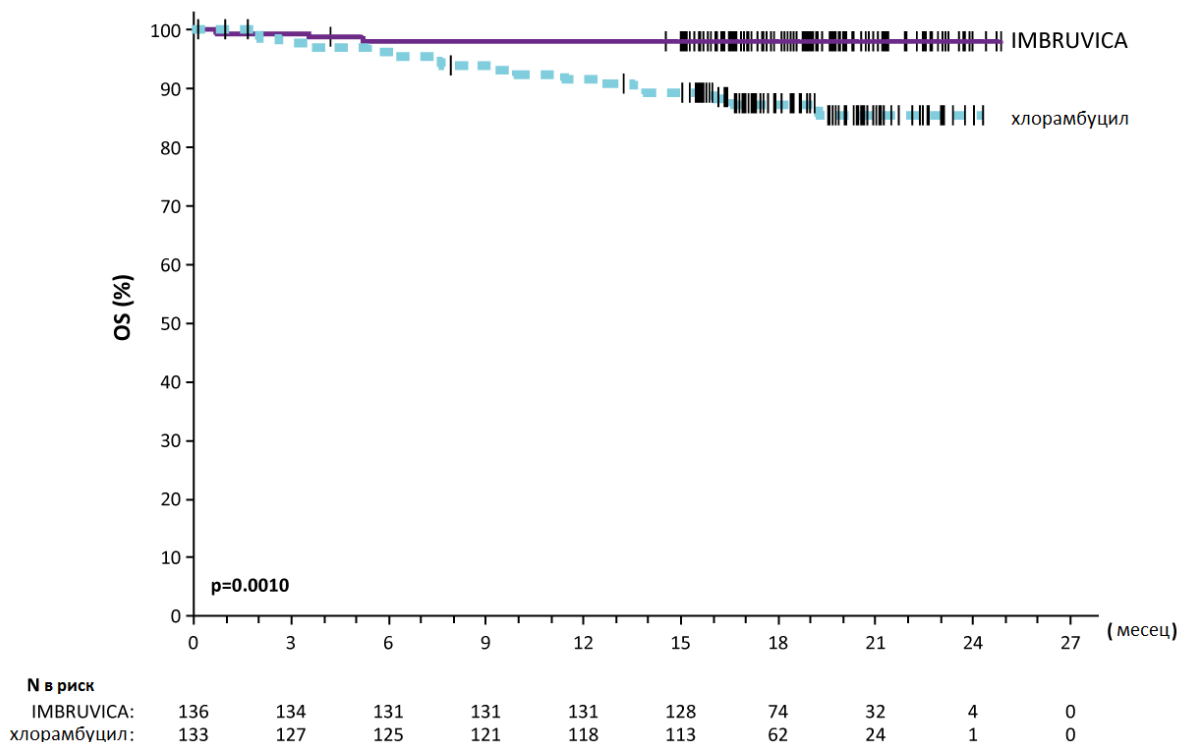
<sup>a</sup> Оценена от IRC медиана на проследяване 18,4 месеца;

<sup>b</sup> Медианата на OS не е достигната в двете рамена.  $p < 0,005$  за OS.

**Фигура 4: Крива на Карпан-Меиер за PFS (ИТТ популация) в Проучване PCYC-1115-CA**



**Фигура 5: Крива на Карпан-Меиер за OS (ITT популация) в Проучване PCYC-1115-CA**

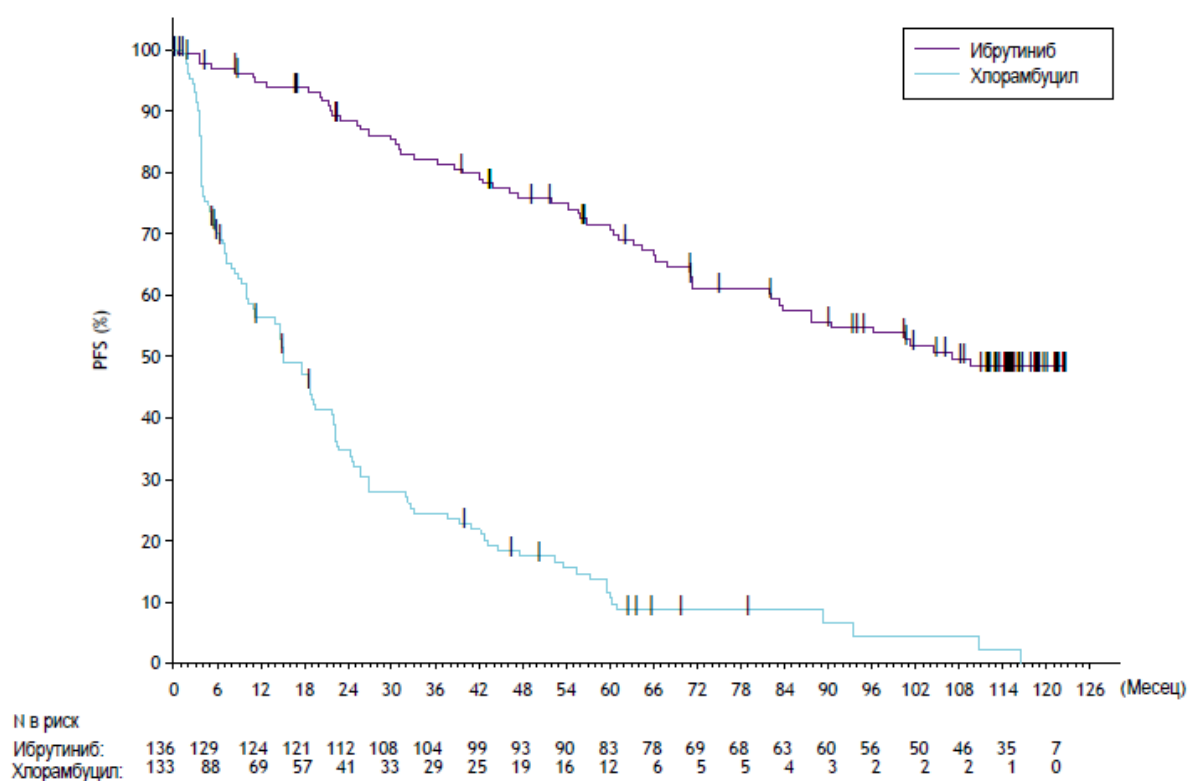


Ефектът от лечението с ибрутиниб в проучване PCYC-1115-CA е постоянен при високорисковите пациенти с del17p/TP53 мутация, del11q и/или немутирал IGHV.

*Окончателен анализ при медиана на проследяване > 9 години (115 месеца)*

При медиана на проследяване 115 месеца в проучване PCYC-1115-CA и неговото продължение, при пациентите в рамото с IMBRUVICA се наблюдава 85% намаление на риска от смърт или прогресия според оценката на изследователя. Медианата на PFS, оценена от изследователя, в рамото с IMBRUVICA е 107 месеца, а в рамото с хлорамбуцил – 15 месеца (HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Актуализираната крива на Карпан-Меиер за PFS е показана на Фигура 6. Запазва се подобрението на ORR в рамото с ибрутиниб (91,2%) в сравнение с рамото с хлорамбуцил (36,8%). Честотата на пълен отговор (CR и CRi) в рамото с IMBRUVICA се увеличава от 11% на 36% между първичния анализ и приключването на проучването. Оценката на OS по Карпан-Меиер в определена времева точка (landmark) след 108 месеца е 68,0% в рамото с IMBRUVICA.

**Фигура 6: Крива на Карпан-Меер за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1115-CA при 115-месечно проследяване**



#### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при нелекувани досега пациенти с CLL/SLL са оценени допълнително в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (PCYC-1130-CA) на IMBRUVICA в комбинация с обинутузумаб спрямо хлорамбуцил в комбинация с обинутумаб. В проучването са включени пациенти на възраст 65 или повече години или <65 години със съпътстващи заболявания, намалена бъбречна функция, измерена чрез креатининов клирънс <70 ml/min, или наличие на del17p/TP53 мутация. Пациентите (n=229) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или хлорамбуцил с доза 0,5 mg/kg в Ден 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл в продължение на 6 цикъла. В двете рамена пациентите получават 1 000 mg обинутузумаб в Ден 1, 8 и 15 от първия цикъл, последвано от лечение в първия ден на 5 последващи цикъла (общо 6 цикъла от 28 дни всеки). Първата доза обинутузумаб е разделена между ден 1 (100 mg) и ден 2 (900 mg).

Медианата на възрастта е 71 години (диапазон, 40 до 87 години), 64% са мъже, а 96% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (48%) или 1-2 (52%). На изходно ниво 52% са в напреднал клиничен стадий (стадий III или IV по Rai), 32% от пациентите имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 44% са с анемия на изходно ниво, 22% са с тромбоцитопения на изходно ниво, 28% имат CrCL <60 ml/min, а медианата на кумулативния скор за класификация на заболяването в гериатрията (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G) е 4 (диапазон, 0 до 12). На изходно ниво 65% от пациентите имат CLL/SLL с високо рискови фактори (del17p/TP53 мутация [18%], del11q [15%] или немутирал IGHV [54%]).

Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена от IRC в съответствие с критериите на IWCLL, показва 77% статистически значимо намаляване на риска от смърт или прогресия в рамото с IMBRUVICA. В рамките на проучването, при медиана на времето на проследяване 31 месеца, медианата на PFS не е достигната в рамото с IMBRUVICA+обинутузумаб и е 19 месеца в рамото с хлорамбуцил+обинутузумаб. Резултатите за ефикасност в проучване PCYC-1130-CA са показани в Таблица 8, а кривата на Карпан-Меер за PFS е показана на Фигура 7.

**Таблица 8: Резултати за ефикасност в проучване PCYC-1130-CA**

Крайна точка	IMBRUVICA+обинутузумаб N=113	Хлорамбуцил+обинутузумаб N=116
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a</sup></b>		
Брой събития (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
<b>Обща честота на отговор<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
CR <sup>b</sup>	19,5	7,8
PR <sup>b</sup>	69,0	65,5

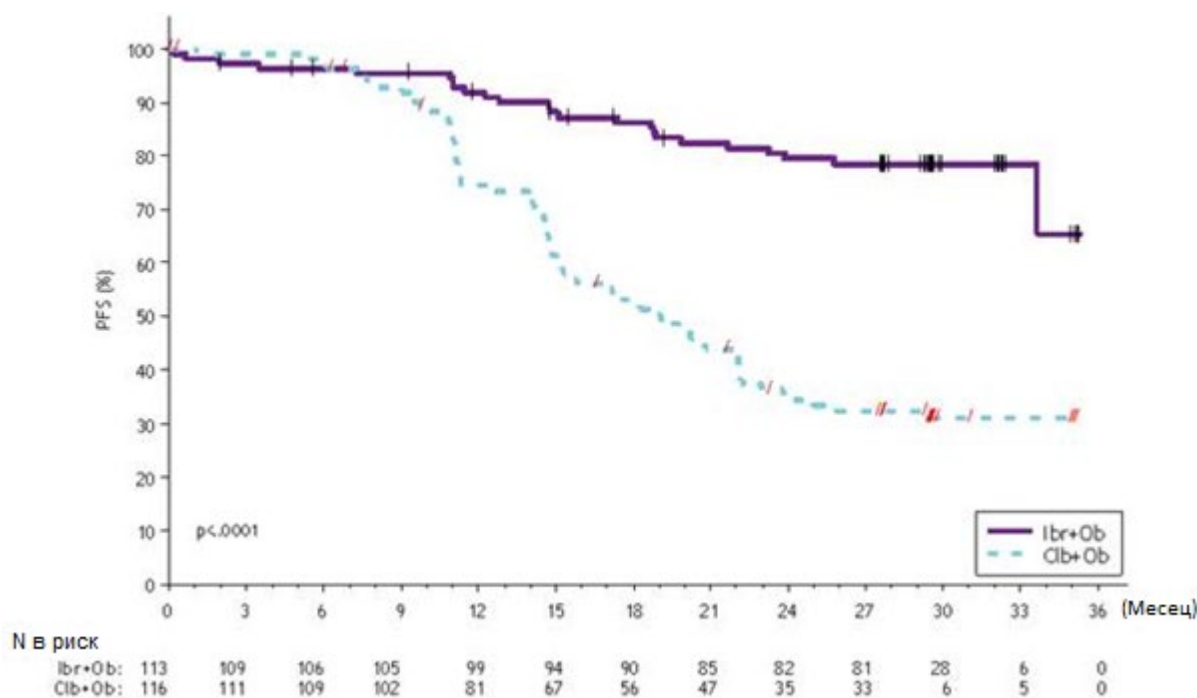
CI=доверителен интервал; HR=коефициент на риск; CR=пълен отговор; PR=частичен отговор.

<sup>a</sup> Оценено от IRC.

<sup>b</sup> Включва 1 пациент в рамото с IMBRUVICA+обинутузумаб с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi).

<sup>b</sup> PR=PR+nPR.

**Фигура 7: Крива на Карпан-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1130-CA**



Ефектът от лечението с ибрутиниб е еднакъв при високорисковата популация с CLL/SLL (del17p/TP53 мутация, del11q или неутирал IGHV), като HR за PFS е 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], както е показано в Таблица 9. Изчислената 2-годишна PFS за високорисковата популация с CLL/SLL е съответно 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] и 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] в рамото с IMBRUVICA+обинутузумаб и с хлорамбуцил+обинутузумаб.

**Таблица 9: Анализ на PFS по подгрупи (проучване PCYC-1130-CA)**

	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички участници	229	0,231	0,145; 0,367
<b>Висок риск (del17p/TP53/del11q/неутирал IGHV)</b>			
Да	148	0,154	0,087; 0,270
Не	81	0,521	0,221; 1,231
<b>Del17p/TP53</b>			
Да	41	0,109	0,031; 0,380
Не	188	0,275	0,166; 0,455

<b>FISH</b>			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Други	162	0,302	0,176; 0,520
<b>Немутирал IGHV</b>			
Да	123	0,150	0,084; 0,269
Не	91	0,300	0,120; 0,749
<b>Възраст</b>			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
<b>Масивно заболяване</b>			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
<b>Стадий по Rai</b>			
0/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
<b>ECOG на CRF</b>			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Коефициент на риск, основан на нестратифициран анализ

Реакции, свързани с инфузията, от всички степени са наблюдавани при 25% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+обинутузумаб, и при 58% от пациентите, лекувани с хлорамбуцил+обинутузумаб. Реакции степен 3 или по-висока или сериозни реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 3% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+обинутузумаб, и при 9% от пациентите, лекувани с хлорамбуцил+обинутузумаб.

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с нелекувана преди това CLL или SLL са оценени допълнително в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3 (E1912) на IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб (IR) спрямо стандартна химиотерапия с флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR). В проучването са включени нелекувани преди това пациенти с CLL или SLL на възраст 70 години или по-млади. Пациенти с del17p са изключвани от проучването. Пациентите (n=529) са рандомизирани 2:1 за получаване на IR или FCR. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Флударабин е прилаган в доза 25 mg/m<sup>2</sup>, а циклофосфамид е прилаган в доза 250 mg/m<sup>2</sup>; и двата продукта са прилагани в Дни 1, 2 и 3 на Цикли 1-6. Ритуксимаб се започва в Цикъл 2 в рамото с IR и в Цикъл 1 в рамото с FCR и се прилага в доза 50 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1 от първия цикъл, 325 mg/m<sup>2</sup> в Ден 2 от първия цикъл и 500 mg/m<sup>2</sup> в Ден 1 на 5-те последващи цикъла за общо 6 цикъла. Всеки цикъл е 28 дни.

Медианата на възраст е 58 години (диапазон, 28 до 70 години), 67% са мъже и 90% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1 (98%) или 2 (2%). На изходно ниво 43% от пациентите са в стадий по Rai III или IV, а 59% от пациентите имат CLL/SLL с високо рискови фактори (TP53 мутация [6%], del11q [22%] или немутирал IGHV [53%]).

Резултатите за ефикасност в E1912 са показани в Таблица 10 при медиана на времето на проследяване в проучването 37 месеца. Кривите на Kaplan-Meier за PFS, оценени по критериите на IWCLL, и за OS са показани съответно на Фигури 8 и 9.

**Таблица 10: Резултати за ефикасност в Проучване E1912**

Крайна точка	Ибрутиниб +ритуксимаб (IR) N=354	Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) N=175
<b>Преживяемост без прогресия</b>		
Брой събития (%)	41 (12)	44 (25)

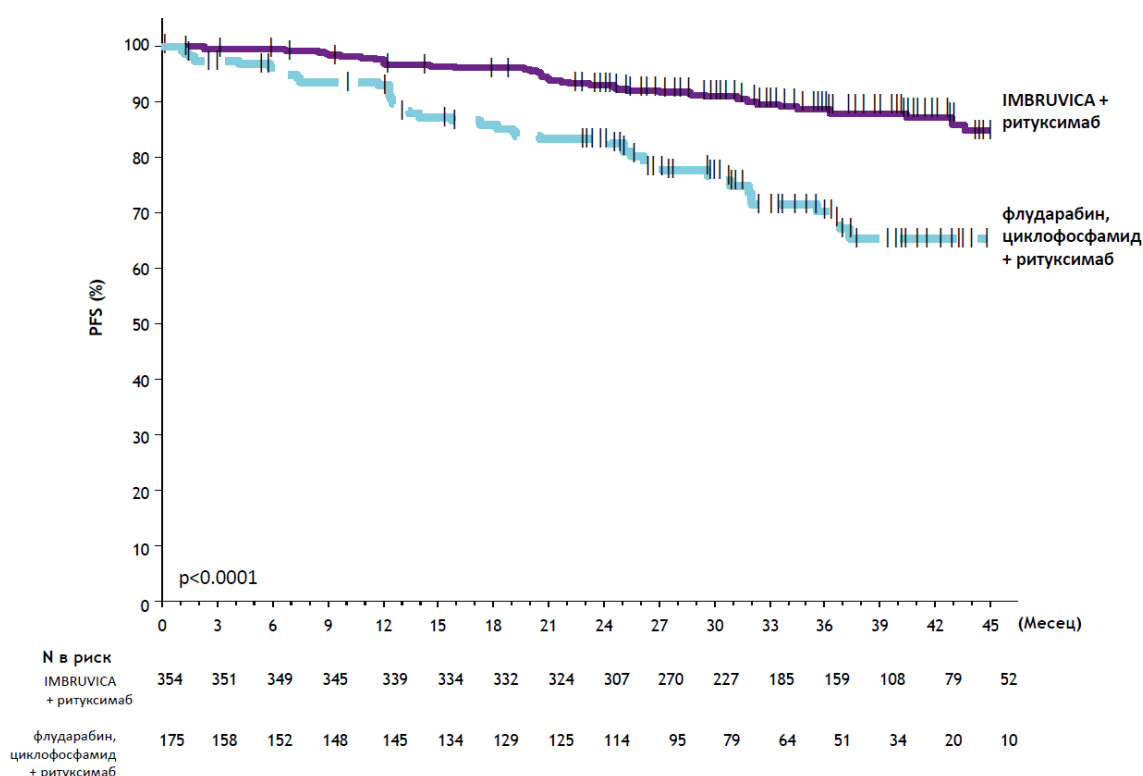
Прогресия на заболяването	39	38
Събития със смърт	2	6
Медиана (95% CI), месеци	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-стойност <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Обща преживяемост</b>		
Брой смъртни случаи (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-стойност <sup>a</sup>	0,0007	
<b>Обща честота на отговор<sup>b</sup> (%)</b>	96,9	85,7

<sup>a</sup> P-стойността е от нестратифициран log-rank тест.

<sup>b</sup> Оценена от изследвателя.

HR = коефициент на риска; NE = не може да се оцени

**Фигура 8: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в Проучване E1912**



Ефектът от лечението с ибрутиниб е постоянен във високорисковата популация с CLL/SLL (TP53 мутация, del11q или немутирал IGHV), с HR за PFS 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)],  $p < 0,0001$ , както е показано в Таблица 11. Изчислената 3-годишна честота на PFS във високорисковата популация с CLL/SLL е 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] и 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)] съответно в рамките с IR и с FCR.

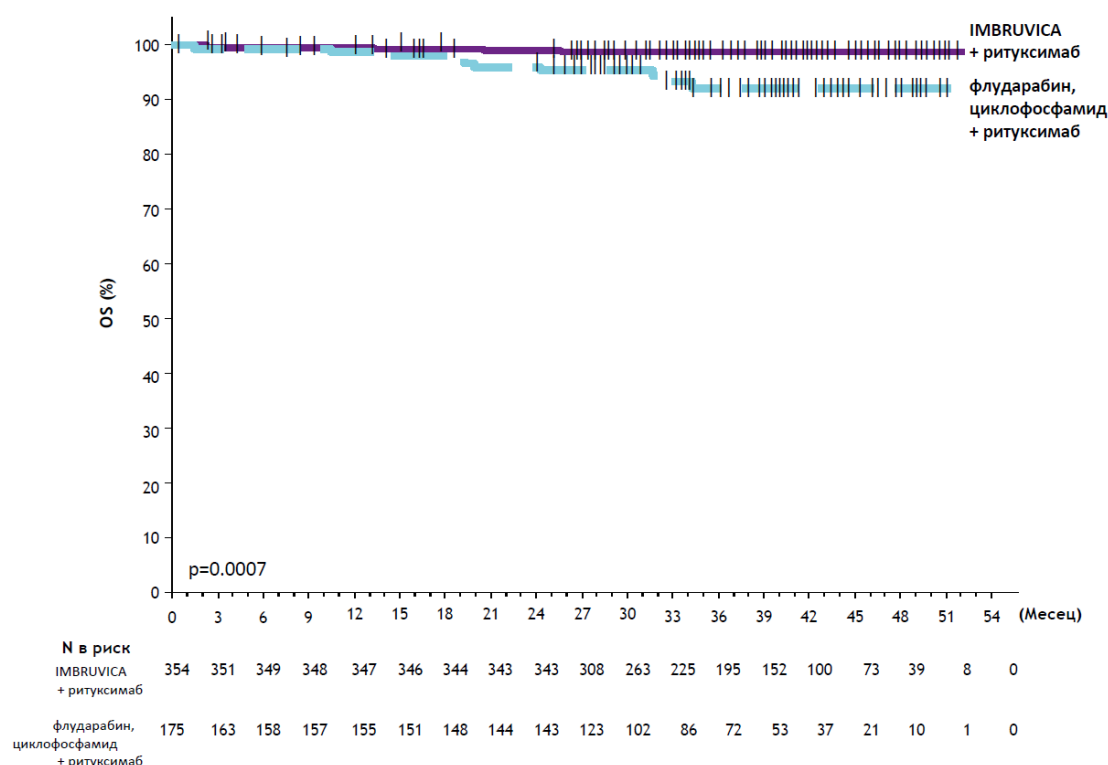
**Таблица 11: Анализ по подгрупи на PFS (Проучване E1912)**

	N	Коефициент на риска	95% CI
Всички участници	529	0,340	0,222; 0,522
<b>Висок риск (TP53/del11q/немутирал IGHV)</b>			
Да	313	0,231	0,132; 0,404
Не	216	0,568	0,292; 1,105
<b>del11q</b>			
Да	117	0,199	0,088; 0,453
Не	410	0,433	0,260; 0,722

<b>Немутирал IGHV</b>			
Да	281	0,233	0,129; 0,421
Не	112	0,741	0,276; 1,993
<b>Масивно заболяване</b>			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
<b>Стадий по Rai</b>			
0/1/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
<b>ECOG</b>			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Коефициент на риска, основан на нестратифициран анализ

**Фигура 9: Крива на Kaplan-Meier за OS (ITT популация) в Проучване E1912**



#### *Комбинирана терапия с фиксирана продължителност*

Безопасността и ефикасността на терапията с фиксирана продължителност с IMBRUVICA в комбинация с венетоклак спрямо хлорамбуцил в комбинация с обинутузумаб при пациенти с нелекувана преди това CLL са оценени в рандомизирано открито проучване фаза 3 (CLL3011). В проучването са включени пациенти с нелекувана преди това CLL на възраст 65 или повече години и възрастни пациенти <65 години с CIRS скор >6 или CrCL ≥30 до <70 ml/min. Пациенти с del 17p или известни TP53 мутации са изключвани. Пациентите (n=211) са рандомизирани 1:1 за получаване на IMBRUVICA в комбинация с венетоклак или хлорамбуцил в комбинация с обинутузумаб. Пациентите в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак получават IMBRUVICA самостоятелно в продължение на 3 цикъла, последвано от IMBRUVICA в комбинация с венетоклак за 12 цикъла (включително 5-седмична схема на титриране на дозата). Всеки цикъл се състои от 28 дни. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно. Венетоклак е прилаган ежедневно, като се започва с 20 mg в продължение на 1 седмица, последвано от 1 седмица на всяко дозово ниво от 50 mg, 100 mg и 200 mg, след това препоръчителната дневна доза от 400 mg. Пациентите, рандомизирани в рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, получават лечение в продължение на 6 цикъла. Обинутузумаб е прилаган в доза 1 000 mg в Дни 1, 8 и 15 в Цикъл 1. В Ден 1 от Циклите 2 до 6 е даван обинутузумаб

1 000 mg. Хлорамбуцил е прилаган в доза 0,5 mg/kg телесно тегло в Дни 1 и 15 от Цикли 1 до 6. Пациентите с потвърдена прогресия по критериите на IWCLL след завършване на всяка схема с фиксирана продължителност могат да се лекуват с монотерапия с IMBRUVICA.

Медианата на възрастта е 71 години (диапазон, 47 до 93 години), 58% са мъже и 96% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (35%), 1 (53%) или 2 (12%). На изходно ниво 18% от пациентите имат CLL с del 11q, а 52% са без IGHV мутации.

При оценка на изходното ниво за риск от синдром на туморен разпад 25% от пациентите имат висок туморен товар. След 3 цикъла на въвеждаща терапия със самостоятелно прилагане на IMBRUVICA 2% от пациентите имат висок туморен товар. Високият туморен товар се определя като всеки лимфен възел  $\geq 10$  cm или всеки лимфен възел  $\geq 5$  cm и абсолютен брой лимфоцити  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

При медиана на времето на проследяване в проучването 28 месеца резултатите за ефикасност в Проучване CLL3011, оценени от IRC според критериите на IWCLL, са показани в Таблица 12, кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 10, а честотата на негативен статус за минимално остатъчно заболяване (MRD) е показана в Таблица 13.

**Таблица 12: Резултати за ефикасност в Проучване CLL3011**

<b>Крайна точка<sup>a</sup></b>	<b>IMBRUVICA + Венетоклакс N=106</b>	<b>Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105</b>
<b>Преживяемост без прогресия</b>		
Брой събития (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Медиана (95% CI), месеци	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Честота на пълен отговор (%)<sup>b</sup></b>	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-стойност <sup>г</sup>	<0,0001	
<b>Честота на общ отговор(%)<sup>д</sup></b>	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

<sup>a</sup> Въз основа на оценка на IRC

<sup>b</sup> P-стойността е от стратифициран log-rank тест

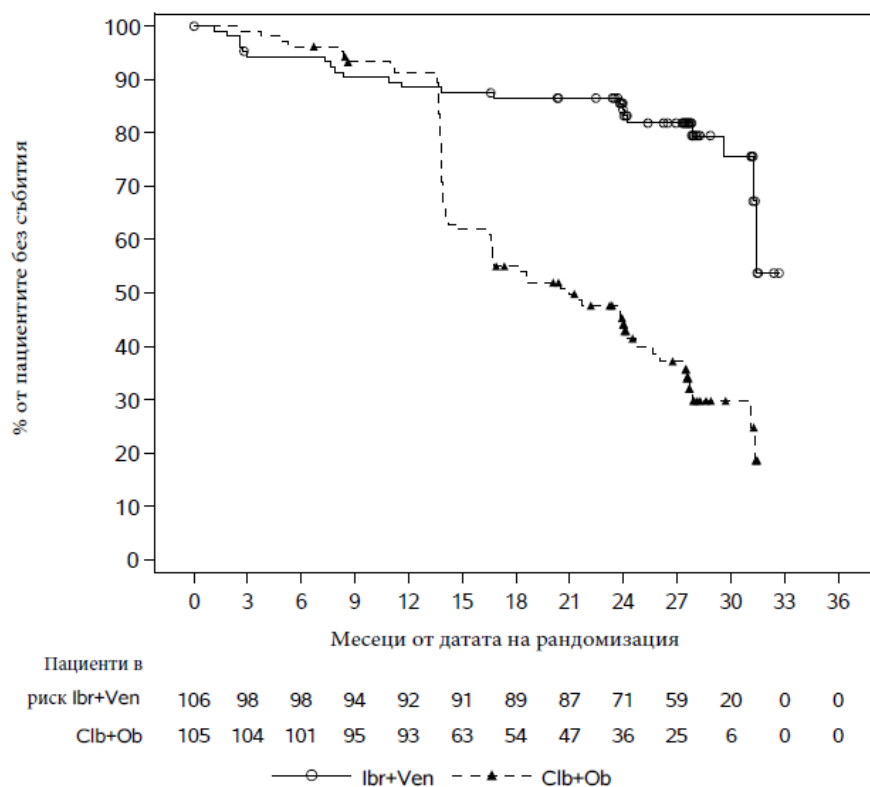
<sup>в</sup> Включва 3 пациенти в рамото с IMBRUVICA + венетоклакс с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi)

<sup>г</sup> P-стойността е от хи-квадрат тест на Cochran-Mantel-Haenszel

<sup>д</sup> Общ отговор = CR+CRi+nPR+PR

CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък; HR = коефициент на риск; NE = не може да се оцени; nPR = нодулен частичен отговор; PR = частичен отговор

**Фигура 10: Криви на Карпан-Меиер на преживяемостта без прогресия (ITT популация) при пациенти с CLL в Проучване CLL3011**



Ефектът от лечението с IMBRUVICA плюс венетоклак се запазва стабилен във високорисковата CLL популация (TP53 мутация, del 11q или IGHV без мутация) с PFS HR 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Данните за общата преживяемост не са достатъчни. При медиана на проследяване 28 месеца няма значима разлика между рамената на лечение с общо 23 смъртни случая: 11 (10,4%) в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак и 12 (11,4%) в рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб с OS HR 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. След 6 месеца допълнително проследяване се съобщават 11 (10,4%) и 16 (15,2%) смъртни случая съответно в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклак и рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, с изчислен OS HR 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

**Таблица 13: Честота на негативен статус за минимално остатъчно заболяване в Проучване CLL3011**

	NGS Анализ <sup>a</sup>		Флоуцитометрия <sup>b</sup>	
	IMBRUVICA + Венетоклак N=106	Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105	IMBRUVICA + Венетоклак N=106	Хлорамбуцил + Обинутузумаб N=105
<b>Честота на MRD негативен статус</b>				
Костен мозък, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-стойност	<0,0001			
Периферна кръв, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
<b>Честота на MRD негативен статус три месеца след завършване на лечението</b>				
Костен мозък, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)

Периферна кръв, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-стойностите са от хи-квадрат тест на Cochran-Mantel-Haenszel. P-стойността за честотата на негативно MRD в костен мозък с NGS е основният анализ за MRD.

<sup>a</sup> Въз основа на прагова стойност  $10^{-4}$  при използване на анализ със секвениране от следващо поколение (clonoSEQ)

<sup>b</sup> MRD е оценявано чрез флоуцитометрия на периферна кръв или костен мозък от централна лаборатория.

Определението на негативен статус е  $<1$  CLL клетка на 10 000 левкоцита ( $<1 \times 10^4$ ).

CI = доверителен интервал; NGS = секвениране от следващо поколение

Дванадесет месеца след завършването на лечението честотата на MRD негативен статус в периферната кръв е 49,1% (52/106) чрез NGS анализ и 54,7% (58/106) чрез флоуцитометрия при пациентите, лекувани с IMBRUVICA плюс венетоклакс, и 12,4% (13/105) чрез NGS анализ и 16,2% (17/105) чрез флоуцитометрия при пациентите, лекувани с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, в съответната времева точка.

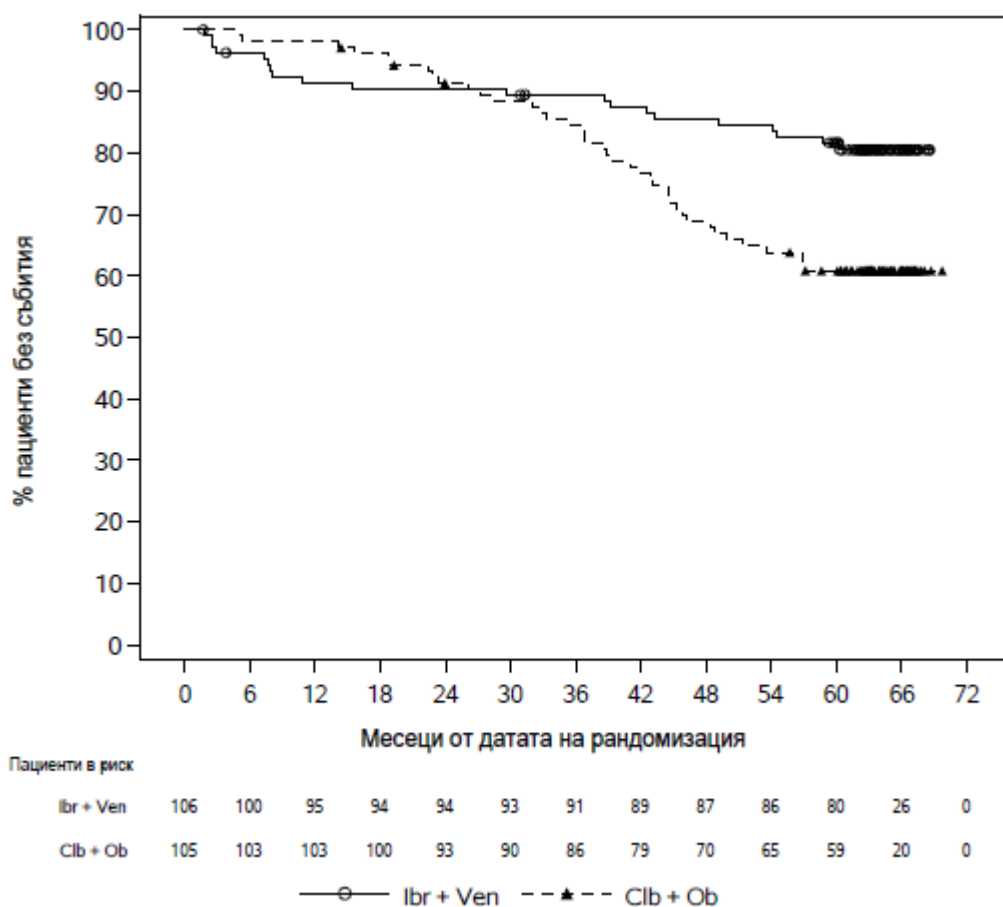
TLS се съобщава при 6 пациенти, лекувани с хлорамбуцил плюс обинутузумаб, и не се съобщава при IMBRUVICA в комбинация с венетоклакс.

#### Медиана на проследяване 64 месеца

При медиана на проследяване 64,0 месеца в проучване CLL3011, се наблюдава 73% намаление на риска от смърт или прогресия според оценката на изследователя при пациенти в рамото на IMBRUVICA. Коефициентът на риск по отношение на PFS е 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), номинално  $p < 0,0001$ , не е контролирана грешка тип 1]. Има 20 (18,9%) смъртни случая в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и 40 (38,1%) в рамото на хлорамбуцил плюс обинутузумаб, което съответства на HR 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, номинално  $p = 0,0039$ , не е контролирана грешка тип 1). Медианата на времето до следващото лечение не е достигната в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и е 65 месеца в рамото на хлорамбуцил плюс обинутузумаб (HR=0,233; 95% CI: 0,130; 0,416), като 15,1% от участниците в рамото с IMBRUVICA плюс венетоклакс и 41,0% от участниците в рамото с хлорамбуцил плюс обинутузумаб са започнали последваща противоракова терапия.

Кривата на Kaplan Meier за OS е показана на Фигура 11.

**Фигура 11: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост (ITT Population) при пациенти с CLL/SLL в проучване CLL3011 след 64 месеца на проследяване**



Безопасността и ефикасността на терапията с фиксирана продължителност с IMBRUVICA в комбинация с венетоклак при пациенти с нелекувана преди това CLL са допълнително оценявани в кохорта на многоцентрово, 2-кохортно проучване фаза 2 (PCYC-1142-CA). В проучването са включени нелекувани преди това пациенти с CLL на възраст 70 години или по-млади. В проучването са включени 323 пациенти, от тях 159 пациенти са рандомизирани на терапия с фиксирана продължителност, състояща се от 3 цикъла на самостоятелно прилагане на IMBRUVICA, последвано от IMBRUVICA в комбинация с венетоклак в продължение на 12 цикъла (включително 5-седмична схема на титриране на дозата). Всеки цикъл се състои от 28 дни. IMBRUVICA е прилаган в доза 420 mg дневно. Венетоклак е прилаган ежедневно, като се започва с 20 mg в продължение на 1 седмица, последвано от 1 седмица на всяко дозово ниво от 50 mg, 100 mg и 200 mg, след това препоръчителната дневна доза от 400 mg. Пациентите с потвърдена прогресия по критериите на IWCLL след завършване на схемата с фиксирана продължителност могат да се лекуват с монотерапия с IMBRUVICA.

Медианата на възрастта е 60 години (диапазон, 33 до 71 години), 67% са мъже и 92% са от бялата раса. Всички пациенти имат изходен функционален статус по ECOG 0 (69%) или 1 (31%). На изходно ниво 13% от пациентите имат del 17p, 18% са с del 11q, 17% са с мутацията del 17p/TP53, 56% са без IGHV мутации и 19% са с комплексен кариотип. При оценка на изходното ниво за риск от синдром на туморен разпад 21% от пациентите имат висок туморен товар. След 3 цикъла на въвеждаща терапия със самостоятелно прилагане на IMBRUVICA 1% от пациентите имат висок туморен товар. Високият туморен товар се определя като всеки лимфен възел  $\geq 10$  cm или всеки лимфен възел  $\geq 5$  cm и абсолютен брой лимфоцити  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

При медиана на времето на проследяване в проучването от 28 месеца резултатите за ефикасност в PCYC-1142-CA, оценени от IRC според критериите на IWCLL, са показани в Таблица 14, а честотата на негативен статус на минимално остатъчно заболяване (MRD) е показана в Таблица 15.

**Таблица 14: Резултати за ефикасност в Проучване PCYC 1142-CA (кохорта с фиксирана продължителност)**

Крайна точка <sup>a</sup>	IMBRUVICA + Венетоклак	
	Без Del 17p (N=136)	Всички (N=159)
<b>Честота на общ отговор, n (%)<sup>b</sup></b>	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
<b>Честота на пълен отговор, n (%)<sup>c</sup></b>	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Медиана на продължителност на CR, месеци (диапазон) <sup>d</sup>	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

<sup>a</sup> Въз основа на оценка на IRC

<sup>b</sup> Общ отговор = CR + CRi + nPR + PR

<sup>c</sup> Включва 3 пациенти с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък (CRi)

<sup>d</sup> Знакът „+“ показва непълно наблюдение

CR = пълен отговор; CRi = пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък; nPR = нодулен частичен отговор; PR = частичен отговор; NE = не може да се оцени

**Таблица 15: Честота на негативен статус за минимално остатъчно заболяване в Проучване PCYC 1142-CA (кохорта с фиксирана продължителност)**

Крайна точка	IMBRUVICA + Венетоклак	
	Без Del 17p (N=136)	Всички (N=159)
<b>Честота на MRD негативен статус</b>		
Костен мозък, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Периферна кръв, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
<b>Честота на MRD негативен статус три месеца след завършване на лечението</b>		
Костен мозък, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Периферна кръв, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD е оценявано чрез поточна цитометрия на периферна кръв или костен мозък от централна лаборатория.

Определението на негативен статус е <1 CLL клетка на 10 000 левкоцити (<1×10<sup>4</sup>).

CI = доверителен интервал

При пациенти с мутация del 17p/TP53 (n=27) в PCYC-1142-CA честотата на общ отговор въз основа на оценка на IRC е 96,3%, честотата на пълен отговор е 55,6%, а медианата на продължителността на пълен отговор не е достигната (диапазон, 4,3 до 22,6 месеца). Честотата на MRD негативен статус при пациенти с мутация del 17p/TP53 3 месеца след завършване на лечението в костен мозък и в периферна кръв е съответно 40,7% и 59,3%.

Не се съобщават случаи на TLS при пациентите, лекувани с IMBRUVICA в комбинация с венетоклак.

#### *Пациенти с CLL, които са получили най-малко една предходна терапия Монотерапия*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с CLL са демонстрирани в едно неконтролирано проучване и едно рандомизирано, контролирано проучване. Отвореното, многоцентрово проучване (PCYC-1102-CA) включва 51 пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL, които са получавали 420 mg веднъж дневно. IMBRUVICA е прилаган до

прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон: от 37 до 82 години), медианата на времето от установяване на диагнозата е 80 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 4 (диапазон: от 1 до 12 лечения), включително 92,2% с предходно лечение с нуклеозиден аналог, 98,0% с предходно лечение с ритуксимаб, 86,3% с предходно лечение с алкилиращо средство, 39,2% с предходно лечение с бендамустин и 19,6% с предходно лечение с офатумумаб. На изходно ниво 39,2% от пациентите имат стадий IV по Rai, 45,1% имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 35,3% имат делеция 17p и 31,4% имат делеция 11q.

ORR е оценен в съответствие с критериите на IWCLL от изследователите и от IRC. ORR, оценен от IRC, на 51 пациенти с рецидив или рефрактерно заболяване, при средна продължителност на проследяване 16,4 месеца, е 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), всички с PR. ORR, включително PR с лимфоцитоза, е 70,6%. Медианата на времето за отговор е 1,9 месеца. DOR е от 3,9 до 24,2+ месеца. Медианата на DOR не е достигната.

Проведено е рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване фаза 3 на IMBRUVICA спрямо офатумумаб (PCYC-1112-CA) при пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL. Пациентите (n = 391) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или офатумумаб до 12 дози (300/2 000 mg). Петдесет и седем пациенти, рандомизирани да получават офатумумаб, са преминали на IMBRUVICA след прогресия. Медианата на възрастта е 67 години (диапазон: 30 до 88 години), 68% са мъже, а 90% са от бялата раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 91 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 13 лечения). На изходно ниво 58% от пациентите имат най-малко един тумор  $\geq 5$  cm. Тридесет и два процента от пациентите са с делеция 17p (като 50% от пациентите имат делеция 17p/TP53 мутация), 24% са с делеция 11q, а 47% от пациентите имат немутирал IGHV.

Преживяемостта без прогресия (Progression free survival, PFS), както е оценена от IRC в съответствие с критериите на IWCLL, показва 78% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия за пациентите в рамото на IMBRUVICA. Анализът на OS показва 57% статистически значимо намаление на риска от смърт при пациентите в рамото на IMBRUVICA. Резултатите за ефикасност в проучване PCYC-1112-CA са представени в Таблица 16.

**Таблица 16: Резултатите за ефикасност при пациенти с CLL (проучване PCYC-1112-CA)**

Крайна точка	IMBRUVICA N = 195	Офатумумаб N = 196
Медиана на PFS	Непостигнат отговор	8,1 месеца
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] <sup>b</sup>	
ORR <sup>г, д</sup> (%)	42,6	4,1
ORR включително PR с лимфоцитоза <sup>г</sup> (%)	62,6	4,1

HR = коефициент на риск; CI = доверителен интервал; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор

<sup>a</sup> Медиана на OS не е постигната за двете рамена  $p < 0,005$  за OS.

<sup>b</sup> Пациентите, рандомизирани на офатумумаб, са цензурирани при започване на IMBRUVICA, ако е приложимо.

<sup>в</sup> Анализ на чувствителността, при който пациентите, прехвърлени от рамото на офатумумаб, не са цензурирани към датата на първата доза IMBRUVICA.

<sup>г</sup> Според IRC. Повторно КТ скениране, необходимо за потвърждаване на отговора.

<sup>д</sup> Всички постигнати PR;  $p < 0,0001$  за ORR.

Медиана на времето на проследяване в рамките на проучването=9 месеца.

Ефикасността е подобна сред всички изследвани подгрупи, включително при пациенти със и без делеция 17p, предварително определен стратифициращ фактор (Таблица 17).

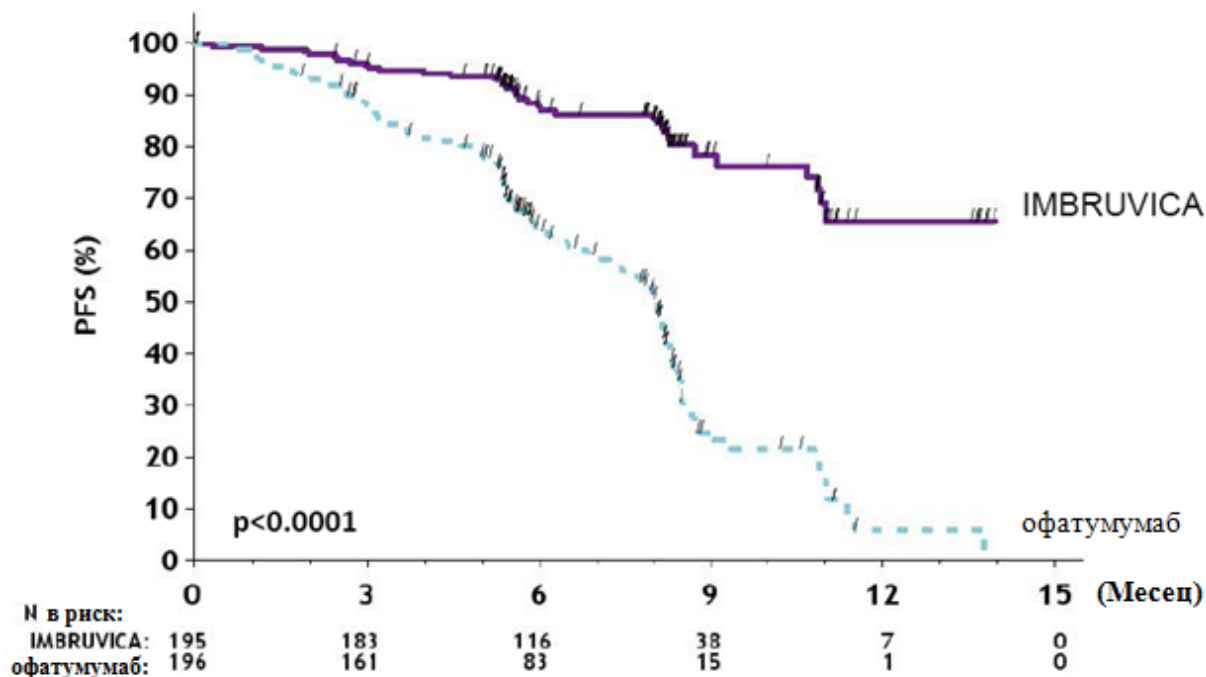
**Таблица 17: Анализ на PFS по подгрупи (проучване PCYC-1112-CA)**

	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички пациенти	391	0,210	(0,143; 0,308)
Делеция 17P			
Да	127	0,247	(0,136; 0,450)
Не	264	0,194	(0,117; 0,323)
Рефрактерно заболяване към пуринов аналог			
Да	175	0,178	(0,100; 0,320)
Не	216	0,242	(0,145; 0,404)
Възраст			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Брой предишни линии			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Масивно заболяване			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Коефициент на риск въз основа на нестратифициран анализ

Кривата на Kaplan Meier за PFS е показана на Фигура 12.

**Фигура 12: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1112- CA**



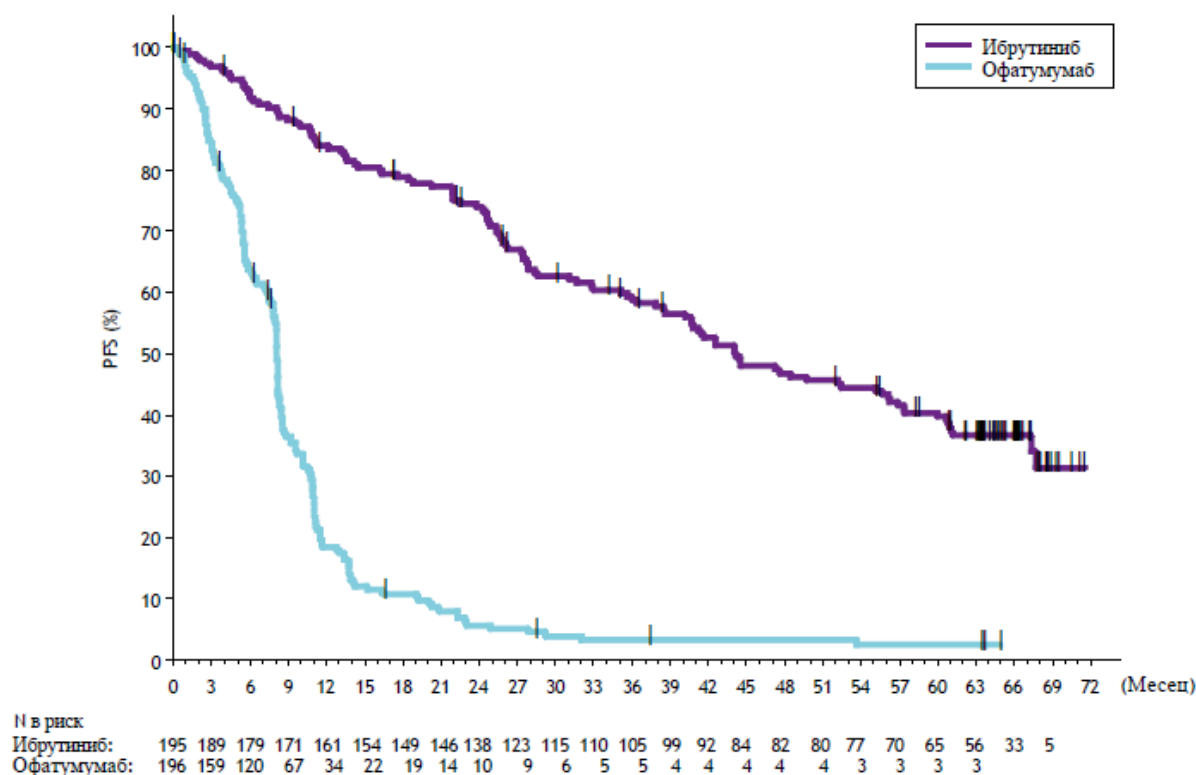
*Окончателен анализ след 65-месечно проследяване*

В рамките на проучването PCYC-1112-CA, при медиана на времето на проследяване 65 месеца, при пациентите в рамото с IMBRUVICA е наблюдавано 85% намаляване на риска от смърт или прогресия според оценката на изследователя. Медианата на PFS, оценена от изследователя в съответствие с критериите на IWCLL, е съответно 44,1 месеца [95% CI (38,47; 56,18)] в рамото с IMBRUVICA и 8,1 месеца [95% CI (7,79; 8,25)] в рамото с офатумумаб; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Актуализираната крива на Kaplan-Meier за PFS е показана на Фигура 13. ORR, оценена от изследователя, в рамото с IMBRUVICA е 87,7% спрямо 22,4% в рамото с

офатумумаб. По време на окончателния анализ 133 (67,9%) от 196 участници, първоначално рандомизирани в рамото за лечение с офатумумаб, са преминали към лечение с ибрутиниб. Медианата на PFS2, оценена от изследователя (време от рандомизирането до PFS събитие след първата следваща антинеопластична терапия) в съответствие с критериите на IWCLL е съответно 65,4 месеца [95% CI (51,61; не може да се оцени)] в рамото с IMBRUVICA и 38,5 месеца [95% CI (19,98; 47,24)] в рамото с офатумумаб; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Медианата на OS е 67,7 месеца [95% CI (61,0; не може да се оцени)] в рамото с IMBRUVICA.

Ефектът от лечението с ибрутиниб в проучването PCYC-1112-CA си съответства при високорисковите пациенти с делеция 17p/TP53 мутация, делеция 11q и/или немутирал IGHV.

**Фигура 13: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1112-CA - окончателен анализ след 65 месеца на проследяване**



### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти, лекувани преди това за CLL, са допълнително оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация с BR спрямо плацебо + BR (Проучване CLL3001). Пациентите (n = 578) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно, или плацебо, в комбинация с BR до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Всички пациенти получават BR за максимален срок от шест 28-дневни цикъла. Бендамустин се прилага по 70 mg/m<sup>2</sup> чрез интравенозна инфузия за 30 минути на ден 2 и 3 от цикъл 1, както и на ден 1 и 2 от цикли 2-6 за максимум 6 цикъла. Ритуксимаб се прилага с доза 375 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 от първия цикъл и 500 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 от цикли от 2 до 6. Деветдесет пациенти, рандомизирани на плацебо + BR преминават на лечение с IMBRUVICA след потвърдена от IRC прогресия. Медианата на възрастта е 64 години (диапазон от 31 до 86 години), 66% са мъже, а 91% са от европейската раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 6 години, а медианата на броя на предшествашите лечения е 2 (диапазон от 1 до 11 лечения). В началото на проучването 56% от пациентите имат поне един тумор ≥ 5 cm, 26% имат делеция 11q.

Преживяемостта без прогресия (PFS) се оценява от IRC според критериите на Международния семинар по CLL (International Workshop on CLL - IWCLL). Резултатите за ефикасност от проучване CLL3001 са показани на таблица 18.

**Таблица 18: Резултатите за ефикасност при пациенти с CLL (Проучване CLL3001)**

Крайна точка	IMBRUVICA + BR N = 289	Плацебо + BR N = 289
PFS <sup>a</sup>		
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR <sup>b</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>b</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; ORR = степен на общ отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия;

<sup>a</sup> оценена от IRC.

<sup>b</sup> оценена от IRC, ORR (пълнен отговор, пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък, частичен нодуларен отговор, частичен отговор).

<sup>b</sup> Медиана на OS не е постигната за двете рамена.

### WM

#### Монотерапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при WM (лимфоплазмоцитен лимфом с продукция на IgM), са оценени в отворено, многоцентрово проучване с едно рамо при 63 пациенти с предшестващо лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: от 44 до 86 години), 76% са мъже и 95% са от бялата раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 74 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон: от 1 до 11 лечения). На изходното ниво средната стойност на IgM в серума е 3.5 g/dl и 60% от пациентите са с анемия (хемоглобин  $\leq$  11 g/dl или 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA е прилаган перорално 420 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка при това проучване е оценената от изследователя ORR. ORR и DOR се оценяват в съответствие с критериите, адаптирани на Третата международна работна среща по WM (Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia). Отговорите към IMBRUVICA са показани в Таблица 19.

**Таблица 19: ORR и DOR при пациенти с WM**

	Общо (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CL (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Медиана на DOR месеци (диапазон)	NR (0,03+, 18,8+)

CL = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговора; NR = непостигнат отговор; MR = малък отговор; PR = частичен отговор; VGPR = много добър частичен отговор; ORR = MR+PR+VGPR

Медиана на времето на проследяване по време на проучването=14,8 месеца

Медианата на времето за отговор е 1,0 месец (диапазон: 0,7-13,4 месеца).

Данните за ефикасност, които са оценени също от IRC, показват 83% ORR с 11% VGPR и 51% PR.

#### Комбинирана терапия

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при WM са допълнително оценени при пациенти с нелекувана досега или лекувана преди това WM в рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо проучване фаза 3 на IMBRUVICA в комбинация с ритуксимаб спрямо плацебо в комбинация с ритуксимаб (PCYC-1127-CA). Пациентите (n=150) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно, или плацебо в комбинация с ритуксимаб до

прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Ритуксимаб е прилаган веднъж седмично с доза 375 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 4 последователни седмици (седмици 1-4), последвано от втори курс на ритуксимаб веднъж седмично за 4 последователни седмици (седмици 17-20).

Медианата на възрастта е 69 години (диапазон, 36 до 89 години), 66% са мъже, а 79% са от бялата раса. Деветдесет и три процента от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1, а 7% от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 2. Четиридесет и пет процента от пациентите не са лекувани досега, а 55% от пациентите са лекувани преди това. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 52,6 месеца (нелекувани досега пациенти = 6,5 месеца и лекувани преди това пациенти = 94,3 месеца). Сред лекуваните преди това пациенти медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон, 1 до 6 лечения). На изходно ниво медианата на стойностите на IgM в серума е 3,2 g/dl (диапазон, 0,6 до 8,3 g/dl), 63% от пациентите са с анемия (хемоглобин  $\leq$  11 g/dl или 6,8 mmol/l), а мутации MYD88 L265P се установяват при 77% от пациентите, липсват при 13% от пациентите, а 9% от пациентите не са подходящи за оценка на мутационния статус.

При първичния анализ, с медиана на проследяването 26,5 месеца, оценените от IRC коефициент на риск за PFS е 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Коефициентът на риск за PFS при лечение на нелекувани досега пациенти, лекувани преди това пациенти и пациенти със или без MYD88 L265P мутации съответства на коефициента на риск за PFS в ИТТ популацията.

Реакции, свързани с инфузията степен 3 или 4 са наблюдавани при 1% от пациентите, лекувани с IMBRUVICA+ритуксимаб, и при 16% от пациентите, лекувани с плацебо+ритуксимаб.

Активиране на тумора под формата на повишение на IgM се наблюдава при 8,0% от участниците в рамото с IMBRUVICA+ритуксимаб и при 46,7% от участниците в рамото с плацебо+ритуксимаб.

#### Окончателен анализ след 63-месечно проследяване

При общо проследяване от 63 месеца, резултатите за ефикасност, оценени от IRC по време на окончателния анализ за PCYC-1127-CA, са показани в Таблица 20, а кривата на Kaplan-Meier за PFS е показана на Фигура 14. Коефициентът на риск за PFS при лечение на нелекувани досега пациенти (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) и лекувани преди това пациенти (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) съответства на коефициента на риск за PFS в ИТТ популацията.

**Таблица 20: Резултати за ефикасност в проучване PCYC-1127-CA (Окончателен анализ\*)**

Крайна точка	IMBRUVICA + R N=75	Плацебо + R N=75
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a, б</sup></b>		
Брой събития (%)	22 (29)	50 (67)
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-value	<0,0001	
<b>Време до следващото лечение</b>		
Медиана (95% CI), месеци	Не е достигната	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
<b>Най-добър общ отговор (%)</b>		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
<b>Обща честота на отговор<sup>b</sup> (CR, VGPR, PR, MR) (%)</b>		
Медиана на продължителността на общия отговор, месеци (диапазон)	Не е достигната (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

<b>Честота на отговор (CR, VGPR, PR)<sup>в, г</sup> (%)</b>	57 (76,0)	23 (30,7)
Медиана на продължителността на общия отговор, месеци (диапазон)	Не е достигната (1,9+; 58,9+)	Не е достигната (4,6; 49,7+)
<b>Честота на устойчиво подобрене на хемоглобина<sup>в, д</sup> (%)</b>	77,3	42,7

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; HR = коефициент на риск; MR = незначителен отговор;

PR = частичен отговор; R = ритуксимаб; VGPR = много добър частичен отговор

\* Медиана на времето на проследяване по време на проучването = 49.7 месеца.

<sup>а</sup> оценено от IRC.

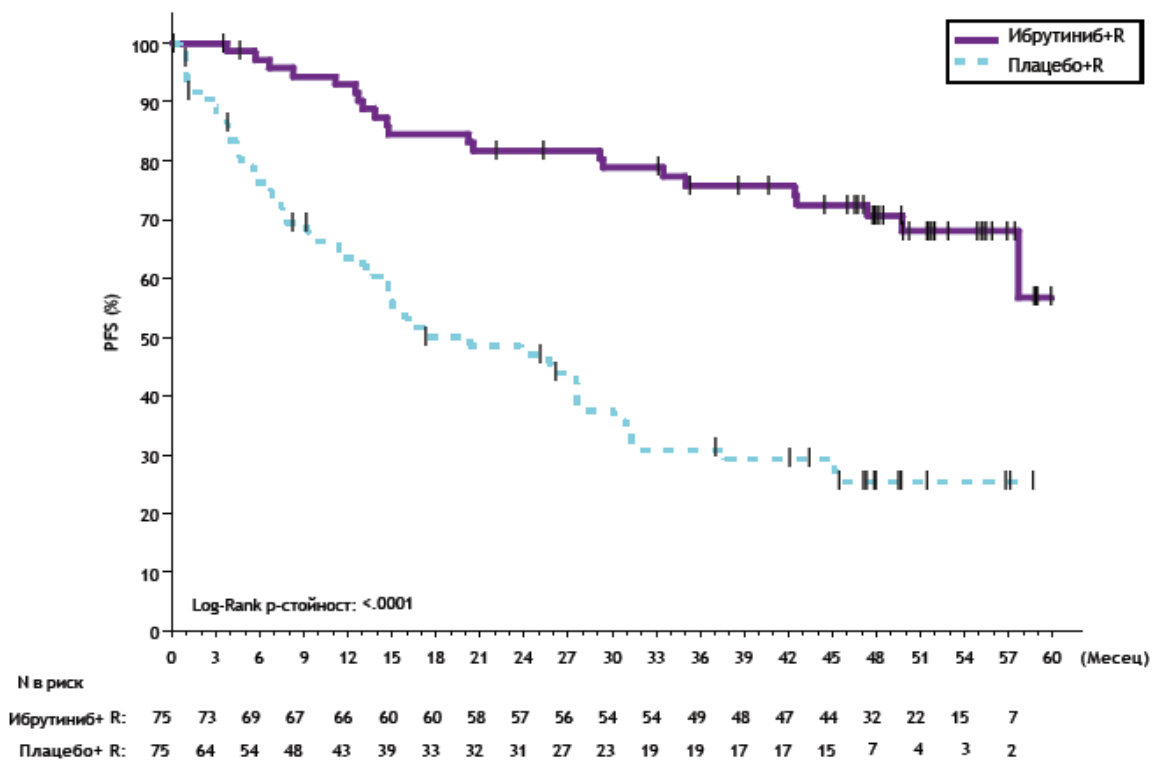
<sup>б</sup> Изчислената 4-годишна PFS е 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] в рамото на IMBRUVICA + R спрямо 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] в рамото на плацебо + R.

<sup>в</sup> р-стойността, свързана с честотата на отговор, е <0.0001.

<sup>г</sup> Честотата на отговор е 76% vs 41% при нелекувани досега пациенти и 76% vs 22% при лекувани преди това пациенти съответно в рамото на IMBRUVICA + R vs рамото на плацебо + R.

<sup>д</sup> Определено като повишение  $\geq 2$  g/dl над изходното ниво, независимо от изходната стойност, или повишение до >11 g/dl с подобрене  $\geq 0.5$  g/dl, ако изходното ниво е  $\leq 11$  g/dl.

**Фигура 14: Крива на Kaplan-Meier за PFS (ITT популация) в проучване PCYC-1127-CA (Окончателен анализ)**



В проучване PCYC-1127-CA има отделно рамо с монотерапия, с 31 пациенти с лекувана преди това WM с неуспешна предходна терапия, съдържаща ритуксимаб, които получават IMBRUVICA самостоятелно. Медианата на възрастта е 67 години (диапазон, 47 до 90 години). Осемдесет и един процент от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 0 или 1, а 19% имат изходен функционален статус по ECOG 2. Медианата на броя на предходните лечения е 4 (диапазон, 1 до 7 лечения). При общо проследяване от 61 месеца, честотата на отговор според IRC, наблюдавана в рамото с монотерапия в проучване PCYC-1127-CA е 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Медианата на продължителността на отговора е 33 месеца (диапазон, 2,4 to 60,2+ месеца). Общата честота на отговор според IRC, наблюдавана в рамото с монотерапия е 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Медианата на продължителността на общия отговор е 39 месеца (диапазон, 2,07 to 60,2+ месеца).

### Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на IMBRUVICA при педиатрични и млади възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом са оценявани в многоцентрово, открито проучване фаза 3 (LYM3003) от две части на IMBRUVICA в комбинация със схема на лечение или с ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, етопозид и дексаметазон (RICE), или с ритуксимаб, винкристин, ифосфамид, карбоплатин, идарубицин и дексаметазон (RVICI) като основна терапия.

В част 1 на проучването (21 пациенти на възраст от 3 до 17 години) се оценява дозата, която да се използва в част 2 (51 пациенти на възраст от 3 до 19 години) (вж. точка 5.2).

В част 2 пациентите са рандомизирани 2:1 да получават IMBRUVICA 440 mg/m<sup>2</sup> дневно (на възраст под 12 години) или 329 mg/m<sup>2</sup> (възраст 12 и повече години) заедно с основна терапия или само основна терапия до завършване на 3 цикъла от терапията, трансплантация, прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за превъзходство по отношение на преживяемостта без събитие (EFS) не е постигната, което показва, че няма допълнителна полза от добавянето на ибрутиниб към RICE или RVICI (вж. точка 4.2).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ибрутиниб се абсорбира бързо след перорално приложение със средно  $T_{max}$  от 1 до 2 часа. Абсолютната бионаличност на гладно ( $n = 8$ ) е 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) и се удвоява, когато се комбинира с храна. Фармакокинетиката на ибрутиниб не се различава значително при пациенти с различни В-клетъчни злокачествени заболявания. Експозицията на ибрутиниб се увеличава с дози до 840 mg. Наблюдаваната при стационарно състояние AUC при пациенти на 560 mg е  $953 \pm 705$  ng h/ml (средно  $\pm$  стандартно отклонение). Приложението на ибрутиниб на гладно води до приблизително 60% експозиция ( $AUC_{last}$ ) в сравнение с 30 минути преди, 30 минути след хранене или 2 часа след богата на мазнини закуска.

Ибрутиниб има разтворимост, зависи от рН, с по-ниска разтворимост при по-високо рН. При здрави доброволци, приемащи на гладно 560 mg единична доза ибрутиниб след прием на 40 mg омепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни в сравнение с ибрутиниб самостоятелно, средните геометрични съотношения (90% CI) са 83% (68-102%), 92% (78-110%), и 38% (26-53%), съответно за  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$  и  $C_{max}$ .

### Разпределение

Обратимото свързване на ибрутиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е 97,3% и не зависи от концентрацията в диапазона от 50-1000 ng/ml. Привидният обем на разпределение при стационарно състояние ( $V_{d,ss}/F$ ) е приблизително 10 000 l.

### Биотрансформация

Ибрутиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4 до получаване на дихидродиолов метаболит с инхибиторна активност по отношение на ВТК приблизително 15 пъти по-ниска от тази на ибрутиниб. Изглежда участието на CYP2D6 в метаболизма на ибрутиниб е минимално.

Следователно, не са необходими предпазни мерки при пациенти с различни CYP2D6 генотипове.

### Елиминиране

Привидният клирънс (CL/F) е приблизително 1 000 l/h. Полуживотът на ибрутиниб е от 4 до 13 часа.

След еднократно перорално приложение на изотопно белязан [<sup>14</sup>C]-ибрутиниб при здрави индивиди, приблизително 90% от радиоактивността се екскретира в рамките на 168 часа, като по-голямата част (80%) се отделя в изпражненията и < 10% в урината. Непромененият ибрутиниб представлява около 1% от изотопно белязания продукт, екскретиран във фецеса, а в урината не се открива.

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Популационните фармакокинетични данни показват, че възрастта не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетичните данни показват, че експозицията на ибрутиниб при деца с рецидивирал или рефрактерен зрял В-клетъчен неходжкинов лимфом на възраст 12 и повече години, получаващи дневна доза 329 mg/m<sup>2</sup>, и деца на възраст от 3 до под 12 години, получаващи дневна доза 440 mg/m<sup>2</sup>, обикновено е в диапазона на експозициите, наблюдавани при възрастни пациенти, на които е приложена дневна доза 560 mg.

### *Пол*

Популационните фармакокинетични данни показват, че полът не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

### *Раса*

Няма достатъчно данни за оценка на потенциалния ефект на расата върху фармакокинетиката на ибрутиниб.

### *Телесно тегло*

Популационните фармакокинетични данни показват, че телесното тегло (диапазон: 41-146 kg; средна [SD]: 83 [19 kg]) има незначителен ефект върху очистването на ибрутиниб.

### *Бъбречно увреждане*

Ибрутиниб има минимален бъбречен клирънс; уринната екскреция на метаболитите е < 10% от дозата. До този момент не са проведени конкретни проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Липсват данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. В проучване при пациенти с чернодробно увреждане и без онкологично заболяване е приложена единична доза от 140 mg от лекарствения продукт на гладно. Ефектът на нарушена функция на черния дроб варира значително между отделните индивиди, но средно се наблюдава увеличение на експозицията на ибрутиниб (AUC<sub>last</sub>) с по 2,7-, 8,2- и 9,8- пъти, съответно при пациенти с леко (n = 6, Child-Pugh клас А), умерено (n = 10, Child-Pugh клас В) и тежко (n = 8, Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане. Несвързаната фракция на ибрутиниб също се увеличава със степента на увреждане с 3,0, 3,8 и 4,8% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, в сравнение с 3,3% в плазмата при съответстващите здрави контроли в рамките на това проучване. Съответното увеличение на експозицията на несвързан ибрутиниб (AUC<sub>unbound, last</sub>) се очаква да бъде 4,1, 9,8 и 13 пъти съответно при индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Едновременно приложение с транспортни субстрати/инхибитори*

*In vitro* проучвания показват, че ибрутиниб не е субстрат на P-gp, нито на други основни транспортери, с изключение на OCT2. Дихидродиоловият метаболит и други метаболити са P-gp субстрати. Ибрутиниб е *in vitro* инхибитор на P-gp и BCRP (вж. точка 4.5).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Следните нежелани ефекти са наблюдавани в проучвания с продължителност 13 седмици при плъхове и кучета. Установено е, че ибрутиниб предизвиква стомашно-чревни ефекти (меки изпражнения/диария и/или възпаление) и лимфоидно изчерпване при плъхове и кучета при ниво без наблюдаван нежелан ефект (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 30 mg/kg/ден и

при двата вида. Въз основа на средната експозиция (AUC) при 560 mg/ден клинична доза, AUC съотношенията са 2,6 и 21 при NOAEL, съответно при мъжки и женски плъхове и 0,4 и 1,8 при NOAEL, съответно при мъжки и женски кучета. Границите на най-ниските нива, при които се наблюдава ефект (Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/ден) при кучета са 3,6 пъти (мъжки) и 2,3 пъти (женски). При плъхове се наблюдава умерена атрофия на ацинарните клетки на панкреаса (смятана за нежелана) при дози  $\geq 100$  mg/kg при мъжки плъхове (граница на експозиция 2,6 пъти AUC) и не са наблюдавани при женските плъхове при дози до 300 mg/kg/ден (граница на експозиция 21,3 пъти AUC). Наблюдава се слабо намалена трабекуларна и кортикална кост при женски плъхове, третирани с  $> 100$  mg/kg/ден (граница на експозиция 20,3 пъти AUC). Всички стомашно-чревни, лимфоидни и костни находки са обратими след период на възстановяване от 6-13 седмици. Находките в панкреаса са частично обратими по време на съпоставими периоди на възстановяване.

Не са провеждани проучвания за токсичност при ювенилни животни.

#### *Канцерогенност/генотоксичност*

Ибрутиниб не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки (Tg.rasH2) при перорални дози до 2 000 mg/kg/дневно, с граница на експозицията приблизително от 23 (мъжки) до 37 (женски) пъти AUC при хора с дневна доза ибрутиниб 560 mg.

Ибрутиниб няма генотоксични свойства, когато е изследван при бактерии, клетки на бозайници или при мишки.

#### *Репродуктивна токсичност*

При бременни плъхове, ибрутиниб при доза 80 mg/kg/ден се свързва с увеличена постимплантационна загуба и повишени висцерални (на сърцето и големите съдове) малформации и скелетни вариации, с граница на експозиция 14 пъти AUC, установена при пациенти с дневна доза 560 mg. При доза  $\geq 40$  mg/kg/ден, ибрутиниб се свързва с намалено тегло на плода (AUC съотношение  $\geq 5,6$  в сравнение с дневна доза 560 mg при пациенти). Следователно феталният NOAEL е 10 mg/kg/ден (приблизително 1,3 пъти AUC на ибрутиниб при доза 560 mg дневно (вж. точка 4.6).

При бременни зайци приложението на ибрутиниб с доза 15 mg/kg/ден или по-висока е свързано със скелетни малформации (срастване на примордиалните стернални сегменти), а ибрутиниб с доза 45 mg/kg/ден е свързан с повишени постимплантационни загуби. Ибрутиниб причинява малформации при зайци с доза 15 mg/kg/ден (приблизително 2,0 пъти над експозицията (AUC) при пациенти с MCL, на които се прилага ибрутиниб 560 mg дневно, и 2,8 пъти над експозицията при пациенти с CLL или WM, получаващи ибрутиниб с доза 420 mg на ден). Следователно, феталното NOAEL е 5 mg/kg/ден (приблизително 0,7 пъти AUC на ибрутиниб при доза 560 mg дневно) (вж. точка 4.6).

#### *Фертилитет*

Не са наблюдавани ефекти по отношение на фертилитета или репродуктивните способности при мъжки или женски плъхове до максималната тествана доза - 100 mg/kg/ден (човешка еквивалентна доза - HED16 mg/kg/ден).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

силициев диоксид, колоиден безводен  
кроскармелоза натрий  
лактоза монохидрат  
магнезиев стеарат  
микрочристална целулоза  
повидон

натриев лаурилсулфат (E487)

#### Филмово покритие

*IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки и IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки*

макрогол

поливинилов алкохол

талк

титанов диоксид (E171)

черен железен оксид (E172)

жълт железен оксид (E172)

*IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки*

макрогол

поливинилов алкохол

талк

титанов диоксид (E171)

черен железен оксид (E172)

червен железен оксид (E172)

*IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки*

макрогол

поливинилов алкохол

талк

титанов диоксид (E171)

червен железен оксид (E172)

жълт железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Два блистера от поливинилхлорид (PVC), ламиниран с полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/алуминий, по 7 филмирани таблетки всеки, в една картонена опаковка тип „портфейл“. Всяка картонена опаковка съдържа (28 филмирани таблетки) 2 опаковки тип „портфейл“.

Два блистера от поливинилхлорид (PVC), ламиниран с полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/алуминий, по 5 филмирани таблетки всеки, в една картонена опаковка тип „портфейл“. Всяка картонена опаковка съдържа (30 филмирани таблетки) 3 опаковки тип „портфейл“.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки

EU/1/14/945/007 – 28 таблетки (2 опаковки тип „портфейл“ с 14)

EU/1/14/945/008 – 30 таблетки (3 опаковки тип „портфейл“ с 10)

### IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки

EU/1/14/945/009 – 28 таблетки (2 опаковки тип „портфейл“ с 14)

EU/1/14/945/010 – 30 таблетки (3 опаковки тип „портфейл“ с 10)

### IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки

EU/1/14/945/011 – 28 таблетки (2 опаковки тип „портфейл“ с 14)

EU/1/14/945/005 – 30 таблетки (3 опаковки тип „портфейл“ с 10)

### IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки

EU/1/14/945/012 – 28 таблетки (2 опаковки тип „портфейл“ с 14)

EU/1/14/945/006 – 30 таблетки (3 опаковки тип „портфейл“ с 10)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 октомври 2014 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2019 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

### **IMBRUVICA твърди капсули**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

### **IMBRUVICA филмирани таблетки**

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 140 mg КАПСУЛА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg твърди капсули  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 твърди капсули  
120 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)  
EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 140 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 140 mg КАПСУЛА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg капсули  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 капсули  
120 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)  
EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 140 mg ТАБЛЕТКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 140 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 140 mg ТАБЛЕТКА (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

Перорално приложение

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 140 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 140 mg ТАБЛЕТКА (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Когато приемате таблетка, попълнете деня от седмицата или датата в предоставеното място.

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 140 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР 140 mg ТАБЛЕТКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg таблетки  
ибрутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 280 mg ТАБЛЕТКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 280 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 280 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 280 mg ТАБЛЕТКА (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 280 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

Перорално приложение

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/009

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 280 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 280 mg ТАБЛЕТКА (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 280 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Когато приемате таблетка, попълнете деня от седмицата или датата в предоставеното място.

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 280 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР 280 mg ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 280 mg таблетки  
ибрутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 420 mg ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 420 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 420 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 420 mg ТАБЛЕТКА (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 420 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

Перорално приложение

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/011

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 420 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 420 mg ТАБЛЕТКА (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 420 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Когато приемате таблетка, попълнете деня от седмицата или датата в предоставеното място.

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 420 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР 420 mg ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 420 mg таблетки  
ибрутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 560 mg ТАБЛЕТКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 560 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 560 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 560 mg ТАБЛЕТКА (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 560 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

Перорално приложение

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/012

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 560 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 560 mg ТАБЛЕТКА (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 560 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

Когато приемате таблетка, попълнете деня от седмицата или датата в предоставеното място.

Отворете опаковката. Избутайте таблетката от другата страна.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте неизползваните лекарства според местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imbruvica 560 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР 560 mg ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 560 mg таблетки  
ибрутиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### IMBRUVICA 140 mg твърди капсули ибрутиниб (ibrutinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA
3. Как да приемате IMBRUVICA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMBRUVICA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва

##### Какво представлява IMBRUVICA

IMBRUVICA е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ибрутиниб. То принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на протеинкиназата.

##### За какво се използва IMBRUVICA

Използва се за лечение на следните видове рак на кръвта при възрастни:

- Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ), вид рак, засягащ лимфните възли. IMBRUVICA се използва при пациенти, които не са лекувани преди това за МКЛ и при които трансплантацията на кръвни стволови клетки би била подходяща, или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението.
- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), вид рак, засягащ белите кръвни клетки, наречени лимфоцити, който засяга и лимфните възли. IMBRUVICA се използва при пациенти, които не са лекувани досега за ХЛЛ или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението.
- Макроглобулинемия на Waldenström (MW), вид рак, засягащ белите кръвни клетки, наречени лимфоцити. Използва се при пациенти, които не са лекувани досега за MW или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението, или при пациенти, при които химиотерапията, прилагана заедно с антитяло, не е подходяща терапия.

##### Как действа IMBRUVICA

IMBRUVICA действа при МКЛ, ХЛЛ и MW като блокира тирозинкиназата на Брутон, протеин в организма, който помага на тези ракови клетки да растат и оцеляват. Като блокира този протеин, IMBRUVICA помага да се убият раковите клетки и да се намали броят им. Той също така забавя влошаването на раковото заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA

### Не приемайте IMBRUVICA

- ако сте алергични към ибрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате билково лекарство, наречено жълт кантарион, използвано за лечение на депресия. Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA:

- ако някога сте имали необичайни синини или кървене или приемате някакви лекарства или добавки, които увеличават риска от кървене (вижте точка „Други лекарства и IMBRUVICA”)
- ако имате неравномерен сърдечен ритъм или сте имали в миналото неравномерен сърдечен ритъм, или тежка сърдечна недостатъчност, или получите някое от следните: задух, слабост, замаяност, прималвяване, припадък или почти припадък, болка в гърдите или подуване на краката
- ако имате чернодробни проблеми, включително ако някога сте имали или сега имате инфекция с хепатит В (инфекция на черния дроб)
- ако имате високо кръвно налягане
- ако наскоро сте имали някаква операция, особено ако това може да повлияе на начина, по който усвоявате храна или лекарства през стомаха или червата
- ако планирате да имате някаква операция – Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на IMBRUVICA за кратко време (3 до 7 дни) преди и след операцията.
- ако имате бъбречни проблеми.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди или докато приемате това лекарство (вижте точка "Възможни нежелани реакции").

При прием на IMBRUVICA, незабавно кажете на Вашия лекар, ако забележите или някой забележи при Вас: загуба на паметта, затруднено мислене, затруднено ходене или загуба на зрението – това може да се дължи на много рядка, но сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако забележите или някой друг забележи при Вас: внезапна скованост или слабост на крайниците (особено от едната страна на тялото), внезапна обърканост, затруднение в говора или разбирането на реч, загуба на зрение, затруднено ходене, загуба на равновесие или липса на координация, внезапно силно главоболие без известна причина. Това може да са признаци и симптоми на инсулт.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако, след като спрете IMBRUVICA, получите болка в лявата горна част на корема, болка вляво под ребрата или на върха на лявото си рамо (това може да бъдат симптоми на разкъсване на далака).

### Ефекти върху сърцето

Лечението с IMBRUVICA може да засегне сърцето, особено ако вече имате сърдечно заболяване, като напр. проблеми с ритъма, сърдечна недостатъчност, високо кръвно налягане, имате диабет или сте в напреднала възраст. Ефектите може да бъдат тежки и да причинят смърт, включително понякога внезапна смърт. Сърдечната Ви функция ще се проверява преди и по време на лечението с IMBRUVICA. Кажете веднага на Вашия лекар, ако по време на лечение с IMBRUVICA почувствате задух, затруднено дишане в легнало положение, отичане на стъпалата, глезените или краката и слабост/умора - това може да бъдат признаци на сърдечна недостатъчност.

## Инфекции

По време на лечение с IMBRUVICA може да развиете вирусни, бактериални или гъбични инфекции. Свържете се с Вашия лекар, ако имате повишена температура, втрисане, слабост, обърканост, болки в тялото, симптоми на настинка или грип, умора или задух, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница). Това може да са признаци на инфекция.

## Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Рядко се съобщава за прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), което може да доведе до смърт, ако не се диагностицира и лекува рано. Ако получите множество симптоми като повишена температура, подуване на жлезите, синини или кожен обрив, свържете се незабавно с Вашия лекар.

## **Изследвания и прегледи преди и по време на лечението**

Синдром на туморен разпад (СТР): наблюдавани са необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение. Това може да доведе до промени в бъбречната функция, нарушена сърдечна дейност или припадъци. Вашият лекар или друг медицински специалист може да направи кръвни изследвания, за да провери за СТР.

Лимфоцитоза: Лабораторни изследвания може да показват увеличение на белите кръвни клетки (наречени "лимфоцити") във Вашата кръв през първите няколко седмици от лечението. Това се очаква и може да продължи няколко месеца. Това не означава непременно, че ракът на кръвта Ви се влошава. Вашият лекар ще проверява кръвната картина преди или по време на лечението и в редки случаи може да се наложи да Ви предпише друго лекарство. Говорете с Вашия лекар какво означават резултатите от изследванията.

Събития, свързани с черния дроб: Вашият лекар ще направи някои кръвни изследвания, за да провери дали черният Ви дроб работи правилно, че нямате инфекция на черния дроб, известна като вирусен хепатит, или дали хепатит В отново е станал активен, което може да доведе до смърт.

## **Деца и юноши**

IMBRUVICA не трябва да се използва при деца и юноши.

## **Други лекарства и IMBRUVICA**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, билкови лекарства и хранителни добавки. Това е така, защото IMBRUVICA може да повлияе начина на действие на други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят начина на действие на IMBRUVICA.

**IMBRUVICA може да повиши склонността към кървене.** Това означава, че Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които увеличават риска от кървене. Това включва:

- ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен или напроксен
- лекарства, разреждащи кръвта като варфарин, хепарин или други лекарства за лечение на кръвни съсиреци
- добавки, които могат да повишат риска от кървене като рибено масло, витамин Е или ленено семе.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

**Също така кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства –** Ефектите на IMBRUVICA или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате IMBRUVICA заедно с някое от следните лекарства:

- лекарства, наречени антибиотици, за лечение на бактериални инфекции – кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин или рифампицин
- лекарства за лечение на гъбични инфекции – позаконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол или вориконазол
- лекарства за лечение на ХИВ инфекция – ритонавир, кобицистат, индинавир, нелфинавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир или фозампренавир
- лекарства за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с химиотерапия – апрепитант
- лекарства за лечение на депресия – нефазодон
- лекарства, наречени киназни инхибитори, за лечение на други видове рак – кризотиниб или иматиниб
- лекарства, наречени блокери на калциевите канали, за лечение на високо кръвно налягане или болка в гърдите – дилтиазем или верапамил
- лекарства, наречени статини за лечение на висок холестерол – розувастатин
- лекарства за сърцето/антиаритмични средства – амиодарон или дронедарон
- лекарства за предотвратяване на гърчове или за лечение на епилепсия, или лекарства за лечение на болезнено състояние на лицето, наречено тригеминална невралгия – карбамазепин или фенитоин.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

Ако приемате дигоксин, лекарство използвано при сърдечни проблеми, или метотрексат, лекарство, използвано за лечение на други видове рак и за намаляване активността на имунната система (напр. за ревматоиден артрит или псориазис), той трябва да се приема най-малко 6 часа преди или след IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA с храна**

**Не приемайте IMBRUVICA с грейпфрут или севилски портокали (горчиви портокали) –** това включва ядене на плод, пиене на сок или прием на добавка, която може да го съдържа. Това е така, защото това може да увеличи количеството на IMBRUVICA в кръвта.

### **Бременност и кърмене**

Не забременявайте, докато приемате това лекарство. IMBRUVICA не трябва да се използва по време на бременност. Няма информация за безопасността на IMBRUVICA при бременни жени.

Жените в детеродна възраст трябва да използват високо ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на и до три месеца след приемане на IMBRUVICA, за да предотвратят забременяване, докато се лекуват с IMBRUVICA.

- Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забременеете.
- Недейте да кърмите, докато приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Вие може да се чувствате уморени или замаяни след прием на IMBRUVICA, което може да окаже влияние върху способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини.

### **IMBRUVICA съдържа натрий**

IMBRUVICA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### 3. Как да приемате IMBRUVICA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Колко да приемате

##### Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)

Препоръчителната доза IMBRUVICA е четири капсули (560 mg) веднъж дневно.

##### Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)/Макроглобулинемия на Waldenström (MW)

Препоръчителната доза IMBRUVICA е три капсули (420 mg) веднъж дневно.

Вашият лекар може да коригира дозата.

#### Прием на лекарството

- Приемайте капсулите перорално (през устата) с чаша вода.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.
- Погълчайте капсулите цели. Не ги отваряйте, чупете или дъвчете.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA

Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA, говорете с лекар или отидете в болница веднага. Вземете капсулите и тази листовка с Вас.

#### Ако сте пропуснали да приемете IMBRUVICA

- Ако сте пропуснали една доза, тя може да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това, кога да приемете следващата доза.

#### Ако сте спрели приема на IMBRUVICA

Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При това лекарство могат да се появят следните нежелани реакции:

#### Спрете да приемате IMBRUVICA и кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

сърбящ, надигнат обрив, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото – може да имате алергична реакция към лекарството.

#### Кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

#### Пациенти, лекувани с IMBRUVICA за В-клетъчни злокачествени заболявания:

##### Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на настинка или грип, задух – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), или на белия дроб, или кожата

- кървене от стомаха, червата, кръв в изпражненията или урината, по-тежки менструални цикли или кървене от травма, което не можете да спрете
- синини или повишена тенденция към образуване на синини
- афти в устата
- замаяност
- главоболие
- запек
- гадене или повръщане
- нарушено храносмилане
- диария, може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водно-солеви разтвор или друго лекарство
- кожен обрив
- болезнени ръце или крака
- болки в гърба или болки в ставите
- мускулни спазми, болки или спазми
- повишена температура
- нисък брой на клетките, които помагат на кръвосъсирването (тромбоцити), много нисък брой на белите кръвни клетки – при кръвни изследвания
- увеличаване на броя или съотношението на белите кръвни клетки, показано в кръвните изследвания
- подуване на ръцете, глезените или краката
- високо кръвно налягане
- повишено ниво на „креатинин“ в кръвта.

#### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тежка инфекция на организма (сепсис)
- инфекции на пикочните пътища
- кървене от носа, малки червени или лилави петна, в резултат от кървене под кожата
- сърдечна недостатъчност
- пропуснати сърдечни удари, слаб или неравномерен пулс, замаяност, недостиг на въздух, дискомфорт в гърдите (симптоми на проблеми със сърдечния ритъм)
- нисък брой бели кръвни клетки с треска (фебрилна неутропения)
- немеланомен кожен рак, най-често сквамозноклетъчен и базалноклетъчен кожен рак
- замъглено зрение
- зачервяване на кожата
- възпаление на белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (показано в кръвните изследвания), което може да предизвика подагра
- чупливи нокти
- копривна треска
- внезапно увреждане на бъбреците
- слабост, скованост, изтръпване или болка в ръцете или краката, или в други части на тялото (периферна невропатия).

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход
- тежки гъбични инфекции
- „реактивиране“ на хепатит В (ако сте имали преди това хепатит В, той може да се възобнови)
- кървене на повърхността на мозъка
- обърканост, главоболие с неясен говор или прималяване – това могат да бъдат признаци на сериозно вътрешно кървене в мозъка

- необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение (синдром на туморен разпад)
- алергична реакция, понякога тежка, която може да включва оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, сърбящ обрив (уртикария)
- възпаление на подкожната мастна тъкан
- временен епизод на понижена функция на мозъка или нервите, причинена от прекъсване на кръвоснабдяването, инсулт
- кръвоизлив в окото (в някои случаи, свързан със загуба на зрение)
- възпаление вътре в окото, което може да повлияе на зрението (увеит)
- сърдечен арест (сърцето спира да бие)
- необичайно ускорена сърдечна дейност
- болезнено разязвяване на кожата (пиодерма гангренозум) или червени, надигнати болезнени плаки по кожата, повишена температура и увеличаване на броя на белите кръвни клетки (това може да бъдат признаци на остра фебрилна неутрофилна дерматоза или синдром на Суит)
- малка, червена подутина по кожата, която може лесно да кърви (пиогенен гранулом)
- възпалени кръвоносни съдове в кожата, което може да доведе до обрив (кожен васкулит).

#### **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- значително увеличаване на броя на белите кръвни клетки, което може да причини слепване на клетките
- тежък обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън).

#### **Пациенти, лекувани с IMBRUVICA за нелекуван преди това МКЛ**

##### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нисък брой на клетките, които помагат на кръвосъсирването (тромбоцити), много нисък брой на белите кръвни клетки – при кръвни изследвания
- нисък брой бели кръвни клетки и треска (фебрилна неутропения)
- гадене или повръщане
- диария, може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водно-солеви разтвор или друго лекарство
- афти в устата
- запек
- повишена температура
- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на настинка или грип, задух – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на белия дроб, или кожата
- повишено ниво на „креатинин“ в кръвта
- болезнени ръце или крака
- слабост, скованост, изтръпване или болка в ръцете или краката, или в други части на тялото (периферна невропатия).
- главоболие
- внезапно увреждане на бъбреците
- кожен обрив
- кървене от стомаха, червата, кръв в изпражненията или урината, по-тежки менструални цикли или кървене от травма, което не можете да спрете
- високо кръвно налягане.

##### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повишен брой бели кръвни клетки
- инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)

- пропуснати сърдечни удари, слаб или неравномерен пулс, замаяност, недостиг на въздух, дискомфорт в гърдите (симптоми на проблеми със сърдечния ритъм)
- сърдечна недостатъчност
- нарушено храносмилане
- подуване на ръцете, глезените или краката
- възпаление на белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане
- тежка инфекция на организма (сепсис)
- инфекции на пикочните пътища
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (показано в кръвните изследвания), което може да предизвика подагра
- необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение (синдром на туморен разпад)
- мускулни спазми, болки или спазми
- болки в гърба или болки в ставите
- немеланомен кожен рак, включително базалноклетъчен кожен рак
- замаяност
- зачервяване на кожата
- чупливи нокти
- копривна треска
- синини или повишена тенденция към образуване на синини
- кървене от носа, малки червени или лилави петна, в резултат от кървене под кожата.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- замъглено зрение
- тежки гъбични инфекции
- кръвоизлив в окото
- временен епизод на понижена функция на мозъка или нервите, причинена от прекъсване на кръвоснабдяването, инсулт
- алергична реакция, понякога тежка, която може да включва оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, сърбящ обрив (уртикария)
- възпалени кръвоносни съдове в кожата, което може да доведе до обрив (кожен васкулит).
- възпаление на подкожната мастна тъкан.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате IMBRUVICA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.  
Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.  
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа IMBRUVICA**

- Активното вещество е ибрутиниб. Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и натриев лаурилсулфат (E487)
  - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
  - печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172) и пропиленгликол (E1520).

### **Как изглежда IMBRUVICA и какво съдържа опаковката**

IMBRUVICA са бели, непрозрачни твърди капсули, маркирани с "ibr 140 mg" с черно мастило от едната страна.

Капсулите се предлагат в пластмасова бутилка със защитена от деца полипропиленова запушалка. Всяка бутилка съдържа или 90 или 120 капсули. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

**IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки**  
**IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки**  
**IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки**  
**IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки**  
ибрутиниб (ibrutinib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA
3. Как да приемате IMBRUVICA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMBRUVICA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва

#### Какво представлява IMBRUVICA

IMBRUVICA е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ибрутиниб. То принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на протеинкиназата.

#### За какво се използва IMBRUVICA

Използва се за лечение на следните видове рак на кръвта при възрастни:

- Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ), вид рак, засягащ лимфните възли. IMBRUVICA се използва при пациенти, които не са лекувани преди това за МКЛ и при които трансплантацията на кръвни стволови клетки би била подходяща, или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението.
- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), вид рак, засягащ белите кръвни клетки, наречени лимфоцити, който засяга и лимфните възли. IMBRUVICA се използва при пациенти, които не са лекувани досега за ХЛЛ или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението.
- Макроглобулинемия на Waldenström (MW), вид рак, засягащ белите кръвни клетки, наречени лимфоцити. Използва се при пациенти, които не са лекувани досега за MW или когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението, или при пациенти, при които химиотерапията, прилагана заедно с антитяло, не е подходяща терапия.

#### Как действа IMBRUVICA

IMBRUVICA действа при МКЛ, ХЛЛ и MW като блокира тирозинкиназата на Брутон, протеин в организма, който помага на тези ракови клетки да растат и оцеляват. Като блокира този протеин, IMBRUVICA помага да се убият раковите клетки и да се намали броят им. Той също така забавя влошаването на раковото заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA

### Не приемайте IMBRUVICA

- ако сте алергични към ибрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате билково лекарство, наречено жълт кантарион, използвано за лечение на депресия. Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA:

- ако някога сте имали необичайни синини или кървене или приемате някакви лекарства или добавки, които увеличават риска от кървене (вижте точка „Други лекарства и IMBRUVICA”)
- ако имате неравномерен сърдечен ритъм или сте имали в миналото неравномерен сърдечен ритъм, или тежка сърдечна недостатъчност, или получите някое от следните: задух, слабост, замаяност, прималвяване, припадък или почти припадък, болка в гърдите или подуване на краката
- ако имате чернодробни проблеми, включително ако някога сте имали или сега имате инфекция с хепатит В (инфекция на черния дроб)
- ако имате високо кръвно налягане
- ако наскоро сте имали някаква операция, особено ако това може да повлияе на начина, по който усвоявате храна или лекарства през стомаха или червата
- ако планирате да имате някаква операция – Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на IMBRUVICA за кратко време (3 до 7 дни) преди и след операцията.
- ако имате бъбречни проблеми.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди или докато приемате това лекарство (вижте точка "Възможни нежелани реакции").

При прием на IMBRUVICA, незабавно кажете на Вашия лекар, ако забележите или някой забележи при Вас: загуба на паметта, затруднено мислене, затруднено ходене или загуба на зрението – това може да се дължи на много рядка, но сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако забележите или някой друг забележи при Вас: внезапна скованост или слабост на крайниците (особено от едната страна на тялото), внезапна обърканост, затруднение в говора или разбирането на реч, загуба на зрение, затруднено ходене, загуба на равновесие или липса на координация, внезапно силно главоболие без известна причина. Това може да са признаци и симптоми на инсулт.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако, след като спрете IMBRUVICA, получите болка в лявата горна част на корема, болка вляво под ребрата или на върха на лявото си рамо (това може да бъдат симптоми на разкъсване на далака).

### Ефекти върху сърцето

Лечението с IMBRUVICA може да засегне сърцето, особено ако вече имате сърдечно заболяване, като напр. проблеми с ритъма, сърдечна недостатъчност, високо кръвно налягане, имате диабет или сте в напреднала възраст. Ефектите може да бъдат тежки и да причинят смърт, включително понякога внезапна смърт. Сърдечната Ви функция ще се проверява преди и по време на лечението с IMBRUVICA. Кажете веднага на Вашия лекар, ако по време на лечение с IMBRUVICA почувствате задух, затруднено дишане в легнало положение, отичане на стъпалата, глезените или краката и слабост/умора - това може да бъдат признаци на сърдечна недостатъчност).

## Инфекции

По време на лечение с IMBRUVICA може да развиете вирусни, бактериални или гъбични инфекции. Свържете се с Вашия лекар, ако имате повишена температура, втрисане, слабост, обърканост, болки в тялото, симптоми на настинка или грип, умора или задух, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница). Това може да са признаци на инфекция.

## Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Рядко се съобщава за прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), което може да доведе до смърт, ако не се диагностицира и лекува рано. Ако получите множество симптоми като повишена температура, подуване на жлезите, синини или кожен обрив, свържете се незабавно с Вашия лекар.

## **Изследвания и прегледи преди и по време на лечението**

Синдром на туморен разпад (СТР): наблюдавани са необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение. Това може да доведе до промени в бъбречната функция, нарушена сърдечна дейност или припадъци. Вашият лекар или друг медицински специалист може да направи кръвни изследвания, за да провери за СТР.

Лимфоцитоза: Лабораторни изследвания може да показват увеличение на белите кръвни клетки (наречени "лимфоцити") във Вашата кръв през първите няколко седмици от лечението. Това се очаква и може да продължи няколко месеца. Това не означава непременно, че ракът на кръвта Ви се влошава. Вашият лекар ще проверява кръвната картина преди или по време на лечението и в редки случаи може да се наложи да Ви предпише друго лекарство. Говорете с Вашия лекар какво означават резултатите от изследванията.

Събития, свързани с черния дроб: Вашият лекар ще направи някои кръвни изследвания, за да провери дали черният Ви дроб работи правилно, че нямате инфекция на черния дроб, известна като вирусен хепатит, или дали хепатит В отново е станал активен, което може да доведе до смърт.

## **Деца и юноши**

IMBRUVICA не трябва да се използва при деца и юноши.

## **Други лекарства и IMBRUVICA**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, билкови лекарства и хранителни добавки. Това е така, защото IMBRUVICA може да повлияе начина на действие на други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят начина на действие на IMBRUVICA.

**IMBRUVICA може да повиши склонността към кървене.** Това означава, че Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които увеличават риска от кървене. Това включва:

- ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен или напроксен
- лекарства, разреждащи кръвта като варфарин, хепарин или други лекарства за лечение на кръвни съсиреци
- добавки, които могат да повишат риска от кървене като рибено масло, витамин Е или ленено семе.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

**Също така кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства –** Ефектите на IMBRUVICA или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате IMBRUVICA заедно с някое от следните лекарства:

- лекарства, наречени антибиотици, за лечение на бактериални инфекции – кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин или рифампицин
- лекарства за лечение на гъбични инфекции – позаконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол или вориконазол
- лекарства за лечение на ХИВ инфекция – ритонавир, кобицистат, индинавир, нелфинавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир или фозампренавир
- лекарства за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с химиотерапия – апрепитант
- лекарства за лечение на депресия – нефазодон
- лекарства, наречени киназни инхибитори, за лечение на други видове рак – кризотиниб или иматиниб
- лекарства, наречени блокери на калциевите канали, за лечение на високо кръвно налягане или болка в гърдите – дилтиазем или верапамил
- лекарства, наречени статини за лечение на висок холестерол – розувастатин
- лекарства за сърцето/антиаритмични средства – амиодарон или дронедарон
- лекарства за предотвратяване на гърчове или за лечение на епилепсия, или лекарства за лечение на болезнено състояние на лицето, наречено тригеминална невралгия – карбамазепин или фенитоин.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

Ако приемате дигоксин, лекарство използвано при сърдечни проблеми, или метотрексат, лекарство, използвано за лечение на други видове рак и за намаляване активността на имунната система (напр. за ревматоиден артрит или псориазис), той трябва да се приема най-малко 6 часа преди или след IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA с храна**

**Не приемайте IMBRUVICA с грейпфрут или севилски портокали (горчиви портокали) –** това включва ядене на плод, пиене на сок или прием на добавка, която може да го съдържа. Това е така, защото това може да увеличи количеството на IMBRUVICA в кръвта.

### **Бременност и кърмене**

Не забременявайте, докато приемате това лекарство. IMBRUVICA не трябва да се използва по време на бременност. Няма информация за безопасността на IMBRUVICA при бременни жени.

Жените в детородна възраст трябва да използват високо ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на и до три месеца след приемане на IMBRUVICA, за да предотвратят забременяване, докато се лекуват с IMBRUVICA.

- Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забременеете.
- Недейте да кърмите, докато приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Вие може да се чувствате уморени или замаяни след прием на IMBRUVICA, което може да окаже влияние върху способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини.

### **IMBRUVICA съдържа лактоза**

IMBRUVICA съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **IMBRUVICA съдържа натрий**

IMBRUVICA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате IMBRUVICA**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Колко да приемате**

##### **Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)**

Препоръчителната доза IMBRUVICA е 560 mg веднъж дневно.

##### **Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)/Макроглобулинемия на Waldenström (MW)**

Препоръчителната доза IMBRUVICA е 420 mg веднъж дневно.

Вашият лекар може да коригира дозата.

#### **Прием на лекарството**

- Приемайте таблетките перорално (през устата) с чаша вода.
- Приемайте таблетките приблизително по едно и също време всеки ден.
- Погълтайте таблетките цели. Не ги чупете или дъвчете.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA**

Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA, говорете с лекар или отидете в болница веднага. Вземете таблетките и тази листовка с Вас.

#### **Ако сте пропуснали да приемете IMBRUVICA**

- Ако сте пропуснали една доза, тя може да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това, кога да приемете следващата доза.

#### **Ако сте спрели приема на IMBRUVICA**

Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При това лекарство могат да се появят следните нежелани реакции:

#### **Спрете да приемате IMBRUVICA и кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

сърбящ, надигнат обрив, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото – може да имате алергична реакция към лекарството.

**Кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

**Пациенти, лекувани с IMBRUVICA за В-клетъчни злокачествени заболявания:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на настинка или грип, задух – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), или на белия дроб, или кожата
- кървене от стомаха, червата, кръв в изпражненията или урината, по-тежки менструални цикли или кървене от травма, което не можете да спрете
- синини или повишена тенденция към образуване на синини
- афти в устата
- замаяност
- главоболие
- запек
- гадене или повръщане
- нарушено храносмилане
- диария, може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водно-солеви разтвор или друго лекарство
- кожен обрив
- болезнени ръце или крака
- болки в гърба или болки в ставите
- мускулни спазми, болки или спазми
- повишена температура
- нисък брой на клетките, които помагат на кръвосъсирването (тромбоцити), много нисък брой на белите кръвни клетки – при кръвни изследвания
- увеличаване на броя или съотношението на белите кръвни клетки, показано в кръвните изследвания
- подуване на ръцете, глезените или краката.
- високо кръвно налягане
- повишено ниво на „креатинин“ в кръвта.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- тежка инфекция на организма (сепсис)
- инфекции на пикочните пътища
- кървене от носа, малки червени или лилави петна, в резултат от кървене под кожата
- сърдечна недостатъчност
- пропуснати сърдечни удари, слаб или неравномерен пулс, замаяност, недостиг на въздух, дискомфорт в гърдите (симптоми на проблеми със сърдечния ритъм)
- нисък брой бели кръвни клетки с треска (фебрилна неутропения)
- немеланомен кожен рак, най-често сквамозноклетъчен и базалноклетъчен кожен рак
- замъглено зрение
- зачервяване на кожата
- копривна треска
- възпаление на белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (показано в кръвните изследвания), което може да предизвика подагра
- чупливи нокти
- внезапно увреждане на бъбреците
- слабост, скованост, изтръпване или болка в ръцете или краката, или в други части на тялото (периферна невропатия).

### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- чернодробна недостатъчност, включително случаи с летален изход
- тежки гъбични инфекции
- „реактивиране“ на хепатит В (ако сте имали преди това хепатит В, той може да се възобнови)
- кървене на повърхността на мозъка
- обърканост, главоболие с неясен говор или прималяване – това могат да бъдат признаци на сериозно вътрешно кървене в мозъка
- необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение (синдром на туморен разпад)
- алергична реакция, понякога тежка, която може да включва оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, сърбящ обрив (уртикария)
- възпаление на подкожната мастна тъкан
- временен епизод на понижена функция на мозъка или нервите, причинена от прекъсване на кръвоснабдяването, инсулт.
- кръвоизлив в окото (в някои случаи, свързан със загуба на зрение)
- възпаление вътре в окото, което може да повлияе на зрението (увеит)
- сърдечен арест (сърцето спира да бие)
- необичайно ускорена сърдечна дейност
- болезнено разязвяване на кожата (пиодерма гангренозум) или червени, надигнати болезнени плаки по кожата, повишена температура и увеличаване на броя на белите кръвни клетки (това може да бъдат признаци на остра фебрилна неутрофилна дерматоза или синдром на Суит)
- малка, червена подутина по кожата, която може лесно да кърви (пиогенен гранулом)
- възпалени кръвоносни съдове в кожата, което може да доведе до обрив (кожен васкулит).

### **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- значително увеличаване на броя на белите кръвни клетки, което може да причини слепване на клетките
- тежък обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън).

### **Пациенти, лекувани с IMBRUVICA за нелекуван преди това МКЛ**

#### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нисък брой на клетките, които помагат на кръвосъсирването (тромбоцити), много нисък брой на белите кръвни клетки – при кръвни изследвания
- нисък брой бели кръвни клетки и треска (фебрилна неутропения)
- гадене или повръщане
- диария, може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водно-солеви разтвор или друго лекарство
- афти в устата
- запек
- повишена температура
- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на настинка или грип, задух – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на белия дроб, или кожата
- повишено ниво на „креатинин“ в кръвта
- болезнени ръце или крака
- слабост, скованост, изтръпване или болка в ръцете или краката, или в други части на тялото (периферна невропатия).
- главоболие
- внезапно увреждане на бъбреците
- кожен обрив

- кървене от стомаха, червата, кръв в изпражненията или урината, по-тежки менструални цикли или кървене от травма, което не можете да спрете
- високо кръвно налягане.

#### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повишен брой бели кръвни клетки
- инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- пропуснати сърдечни удари, слаб или неравномерен пулс, замаяност, недостиг на въздух, дискомфорт в гърдите (симптоми на проблеми със сърдечния ритъм)
- сърдечна недостатъчност
- нарушено храносмилане
- подуване на ръцете, глезените или краката
- възпаление на белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане
- тежка инфекция на организма (сепсис)
- инфекции на пикочните пътища
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (показано в кръвните изследвания), което може да предизвика подагра
- необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързо разрушаване на раковите клетки по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение (синдром на туморен разпад)
- мускулни спазми, болки или спазми
- болки в гърба или болки в ставите
- немеланомен кожен рак, включително базалноклетъчен кожен рак
- замаяност
- зачервяване на кожата
- чупливи нокти
- копривна треска
- синини или повишена тенденция към образуване на синини
- кървене от носа, малки червени или лилави петна, в резултат от кървене под кожата.

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- замъглено зрение
- тежки гъбични инфекции
- кръвоизлив в окото
- временен епизод на понижена функция на мозъка или нервите, причинена от прекъсване на кръвоснабдяването, инсулт
- алергична реакция, понякога тежка, която може да включва оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане, сърбящ обрив (уртикария)
- възпалени кръвоносни съдове в кожата, което може да доведе до обрив (кожен васкулит).
- възпаление на подкожната мастна тъкан.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате IMBRUVICA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа IMBRUVICA

- Активното вещество е ибрутиниб.
  - IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки: Всяка таблетка съдържа 140 mg ибрутиниб.
  - IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки: Всяка таблетка съдържа 280 mg ибрутиниб.
  - IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки: Всяка таблетка съдържа 420 mg ибрутиниб.
  - IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки: Всяка таблетка съдържа 560 mg ибрутиниб.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат (виж точка 2 „IMBRUVICA съдържа лактоза“), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, повидон, натриев лаурилсулфат (E487)
  - Филмово покритие: поливинилов алкохол, макрогол, талк, титанов диоксид (E171); IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки и IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки съдържат също черен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172) IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки съдържат също черен железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172) IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки съдържат също червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда IMBRUVICA и какво съдържа опаковката

#### IMBRUVICA 140 mg филмирани таблетки

Жълто-зелени до зелени кръгли таблетки (9 mm), с надпис “ibr” от едната страна и “140” от другата страна. Всяка картонена кутия за 28 дни съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ с 14 филмирани таблетки всяка. Всяка картонена кутия за 30 дни съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ с 10 филмирани таблетки всяка.

#### IMBRUVICA 280 mg филмирани таблетки

Лилави продълговати таблетки (15 mm дължина и 7 mm ширина), с надпис “ibr” от едната страна и “280” от другата страна. Всяка картонена кутия за 28 дни съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ с 14 филмирани таблетки всяка. Всяка картонена кутия за 30 дни съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ с 10 филмирани таблетки всяка.

#### IMBRUVICA 420 mg филмирани таблетки

Жълто-зелени до зелени продълговати таблетки (17,5 mm дължина и 7,4 mm ширина), с надпис “ibr” от едната страна и “420” от другата страна. Всяка картонена кутия за 28 дни съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ с 14 филмирани таблетки

всяка. Всяка картонена кутия за 30 дни съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ с 10 филмирани таблетки всяка.

#### IMBRUVICA 560 mg филмирани таблетки

Жълти до оранжеви продълговати таблетки (19 mm дължина и 8,1 mm ширина), с надпис “ibr” от едната страна и “560” от другата страна. Всяка картонена кутия за 28 дни съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ с 14 филмирани таблетки всяка. Всяка картонена кутия за 30 дни съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ с 10 филмирани таблетки всяка.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.