

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMBRUVICA 140 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 140 mg ibrutinib içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Üzerinde siyah renkli "ibr 140 mg" baskısı bulunan beyaz, opak sert kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

IMBRUVICA,

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL):

- En az 3 kür rituksimab ve alkilleyici ajan kombinasyonu sonrası nüks eden veya dirençli olan veya olog kök hücre nakli sonrası nüks eden mantle hücreli lenfomada (MHL) endikedir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL):

- Daha önce tedavi edilmemiş kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak ya da rituksimab veya obinutuzumab ile kombine kullanımda, (bkz. Bölüm 5.1)

- Relaps refrakter yetişkin KLL hastalarının tedavisinde monoterapi olarak ya da bendamustin ve rituksimab (BR) ile kombine kullanımda endikedir.

Waldenström Makroglobulinemisi (WM):

- Waldenström makroglobulinemisi (WM) tanısı olan ve en az bir sıra tedavi sonrasında relaps yada dirençli erişkin hastaların tedavisinde ya da kemo-immunoterapi için uygun olmayan hastaların ilk sıra tedavisinde monoterapi veya rituksimabla kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ilaç ile tedavi, anti-kanser ilaçların kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve gözlem altında tutulmalıdır.

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

MHL için önerilen IMBRUVICA dozu günde bir kez ağızdan alınan 560 mg'dır (140 mg'lik dört kapsül).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ve Waldenström Makroglobulinemisi (WM)

KLL ve WM için önerilen IMBRUVICA dozu, monoterapi veya kombinasyon halinde günde bir kez ağızdan alınan 420 mg'dir (140 mg'lik üç kapsül) (kombinasyon rejimlerine ilişkin detaylı bilgi için bkz. Bölüm 5.1).

Tedavi hastalık progresyonuna ya da hasta tarafından artık tolere edilemez hale gelinceye kadar sürdürülmelidir.

IMBRUVICA, anti-CD20 tedavisiyle kombinasyon halinde uygulanacağı zaman, IMBRUVICA'nın aynı gün verilecek anti-CD20 tedavisinden önce uygulanması önerilmektedir.

Doz ayarlamaları

Orta güçte ya da güçlü CYP3A4 inhibitörleri ibrutinib maruziyetini artırır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında ibrutinib dozu günde 280 mg'a (iki kapsül) düşürülmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında ibrutinib dozu günde 140 mg'a (bir kapsül) düşürülmeli ya da tedaviye 7 güne kadar ara verilmelidir.

Herhangi bir yeni ya da kötüleşen Derece 3 ya da üzerindeki non-hematolojik toksisite, ateş veya enfeksiyon ile birlikte olan Derece 3 ya da üzerindeki nötropeni veya Derece 4 hematolojik toksisite meydana geldiğinde IMBRUVICA tedavisi kesilmelidir. Toksikite semptomları Derece 1 veya başlangıç seviyesine döndüğünde (düzelme), IMBRUVICA tedavisi başlangıç dozundan tekrar başlatılabilir. Toksikite tekrar meydana gelirse, günlük alınması gereken toplam doz bir kapsül azaltılmalıdır (140 mg). Gerektiğinde doz ikinci kez 140 mg ölçüsünde azaltılabilir. Bu toksisiteler doz iki kez azaltıldıktan sonra devam ederse veya tekrararlarsa, ilaç ile tedavi kesilmelidir.

Bu toksisiteler için önerilen doz modifikasyonları aşağıdaki gibidir:

Toksikite Meydana Gelmesi	İyileşme Sonrası MHL Doz Modifikasyonu	İyileşme Sonrası KLL/WM Doz Modifikasyonu
Birinci	560 mg/gün dozunda yeniden başlanır	420 mg/gün dozunda yeniden başlanır.
İkinci	420 mg/gün dozunda yeniden başlanır	280 mg/gün dozunda yeniden başlanır
Üçüncü	280 mg/gün dozunda yeniden başlanır	140 mg/gün dozunda yeniden başlanır.
Dördüncü	IMBRUVICA'yı kesin	IMBRUVICA'yı kesin

Unutulan dozlar

Eğer bir IMBRUVICA dozu planlanan zamanda alınmazsa, aynı gün içerisinde mümkün olan en kısa zamanda alınabilir ve sonraki gün normal uygulama planına devam edilir. Kaçırılan dozu telafi etmek için fazladan IMBRUVICA alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

IMBRUVICA her gün yaklaşık aynı saatte, günde bir kere ağızdan bir bardak su ile alınmalıdır. Kapsüller bir bütün olarak yutulmalı, açılmamalı, kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir. IMBRUVICA greyfurt suyu veya turuncgiller ile alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel klinik çalışmalar yapılmamıştır. Hafif ya da orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar IMBRUVICA klinik çalışmalarında tedavi edilmiştir. Hafif ya da orta dereceli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi > 30 ml/dak) hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Hidrasyon sağlanmalı ve serum kreatinin düzeyleri periyodik olarak takip edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) hastalarda, IMBRUVICA ancak fayda riskten ağır bastığı takdirde kullanılmalı ve hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında ya da diyaliz hastalarında veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

İbrutinib karaciğerde metabolize edilir. Bir karaciğer yetmezliği çalışmasında, veriler ibrutinib maruziyetinde artış ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.2). Hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı A), önerilen doz günde 280 mg'dır (2 kapsül). Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı B), önerilen doz günde 140 mg'dır (1 kapsül). Hastalar IMBRUVICA toksisitesi belirtileri açısından izlenir ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilir. "Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda IMBRUVICA kullanılması önerilmez (Child-Pugh sınıfı C).

Şiddetli kalp hastalığı:

Şiddetli kalp hastalığı olan hastalar IMBRUVICA'nın klinik çalışmalarından dışlanmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

IMBRUVICA'nın 18 yaş altı çocuklardaki ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği ortaya konmamıştır. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda ve

St. John's Wort (Sarı kantaron) içeren ürünler ile birlikte IMBRUVICA kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama ilişkili olaylar

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda, trombositopeninin eşlik ettiği ve etmediği kanama olayı bildirimleri olmuştur. Bunlar arasında kontüzyon, burun kanaması ve peteşi gibi minor kanama olayları ve gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama ve hematüri gibi bazıları ölümcül olan, majör kanama olayları yer alır.

Varfarin ya da diğer K vitamini antagonistleri IMBRUVICA ile eř zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

IMBRUVICA ile birlikte antikoagölan veya trombosit fonksiyonunu inhide eden (antiplatelet ajanlar) tıbbi ürünlerin eř zamanlı kullanılması majör kanama riskini artırır. Antikoagölanlarda, antiplatelet ajanlardan daha fazla majör kanama riski gözlenmiştir. IMBRUVICA ile birlikte uygulandığında, antikoagölan veya antiplatelet tedavisinin riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Kanama bulgu ve semptomları için hasta izlenmelidir.

Balık yağı ve E vitamini gibi gıda takviyelerinin kullanımından kaçınılmalıdır.

IMBRUVICA tedavisi cerrahinin tipine ve kanama riskine bağılı olarak, cerrahi öncesinde ve sonrasında en az 3 ila 7 gün kesilmelidir.

Kanama ile ilişkili olayların mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Konjenital kanama diyatezi olan hastalar incelenmemiştir.

Lökostaz

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda lökostaz vakaları bildirilmiştir. Dolaşımdaki lenfosit sayısının yüksek olması (> 400.000/mcL) riskte artışa neden olabilir. IMBRUVICA tedavisinin geçici olarak ara verilmesi düşünölmelidir. Hastalar yakından izlenmelidir. Belirtildiği şekilde hidrasyon ve/veya sitoredüksiyon dahil, destekleyici bakım uygulanmalıdır.

Dalak rüptürü

IMBRUVICA tedavisinin kesilmesinin ardından dalak rüptürü vakaları bildirilmiştir. IMBRUVICA tedavisine ara veya son verildiğinde, hastalık durumu ve dalak boyutu dikkatle izlenmelidir (örn. klinik muayene, ultrason). Sol üst karın veya omuz ucu ağrısı gelişen hastalar değerlendirilmeli ve dalak rüptürü tanısı düşünölmelidir.

Enfeksiyonlar

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonlar gözlenmiştir (sepsis, nötropenik sepsis, bakteri, virüs ya da mantar enfeksiyonları). Bu enfeksiyonların bazıları hastaneye yatma ve ölümlle sonuçlanmıştır. Ölümcöl enfeksiyonları olan hastaların çoğunda nötropeni de vardır. Hastalar ateş, anormal karaciğer fonksiyon testleri, nötropeni ve enfeksiyonlar açısından izlenmeli ve endike olduğu gibi uygun anti-enfektif tedavi başlatılmalıdır. Fırsatçı enfeksiyon açısından artmış risk altında olan hastalar için standart tedaviye göre profilaksi düşünölmelidir.

İbrutinib kullanımını takiben Aspergillozis, Kriptokokkozis ve Pnömosistis jiroveci enfeksiyonlarına ait vakalar dahil olmak üzere invazif fungal enfeksiyon vakaları bildirilmiştir. Rapor edilen invaziv mantar enfeksiyonu vakaları ölümcöl sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Geçmişte ya da eşzamanlı alınan immünosupresif tedavi koşullarında ölümcöl olanları dahil olmak üzere Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) vakaları rapor edilmiştir. Hekimler yeni ya da kötüleşen nörolojik, bilişsel ya da davranışsal belirti veya semptomları olan hastalarda PML'yi ayırıcı tanıda değerlendirmelidir. PML'den şüphelenildiği takdirde, uygun tanısal değerlendirmeler gerçekleştirilmeli ve PML ekarte edilene kadar tedavi durdurulmalıdır. Herhangi bir şüphe varsa, hastanın bir nöroloji uzmanına sevk edilmesi ve

PML için tercihen kontrastlı MRG, JC Viral DNA için beyin-omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlayan nörolojik değerlendirmeler gibi uygun tanısal ölçümler düşünülmelidir.

Hepatik olaylar

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksisite, hepatit B reaktivasyonu ve kronik olabilen hepatit E vakaları meydana gelmiştir. IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olaylar dahil karaciğer yetmezliği meydana gelmiştir. IMBRUVICA ile tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyonu ve viral hepatit durumu değerlendirilmelidir. Hastalar, tedavi sırasında karaciğer fonksiyon parametrelerindeki değişiklikler için periyodik olarak izlenmelidir. Klinik olarak belirtildiği gibi, enfeksiyöz hepatit için viral yük ve serolojik testler, yerel tıbbi kılavuzlara göre yapılmalıdır. Hepatik olay teşhisi konan hastalar için, yönetim için bir karaciğer hastalığı uzmanına danışmayı düşünün.

Sitopeniler

IMBRUVICA ile tedavi sırasında ortaya çıkan Derece 3 ya da 4 sitopeniler (nötropeni, trombositopeni ve anemi) bildirilmiştir. Ayda bir tam kan sayımları izlenmelidir.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda İAH vakaları bildirilmiştir. Hastalar, İAH'na işaret eden akciğer semptomları bakımından izlenmelidir. Semptomların ortaya çıkması durumunda, IMBRUVICA'ya ara verilmeli ve İAH uygun şekilde tedavi edilmelidir. Semptomların devam etmesi halinde, IMBRUVICA tedavisinin risk ve faydaları hesaplanmalı ve doz modifikasyonu kılavuzuna uyulmalıdır.

Kardiyak aritmi ve kardiyak yetmezlik

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve ventriküler taşiaritmi ve kardiyak yetmezlik vakaları bildirilmiştir. Özellikle kardiyak risk faktörleri, hipertansiyon, akut enfeksiyonları ve geçmiş bir atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastalarda atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter vakaları bildirilmiştir. Tüm hastalar kardiyak belirtiler olan kardiyak aritmi ve kardiyak yetmezlik açısından başlangıçta ve daha sonra periyodik olarak klinik gözlem altında tutulmalıdır. Aritmik semptomlar ya da yeni başlayan dispne, baş dönmesi veya bayılma yaşayan hastalar klinik olarak değerlendirilmeli ve endike ise, bir elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Ventriküler taşiaritmi belirti ve/veya semptomları gelişen hastalarda, IMBRUVICA geçici olarak kesilmeli ve tedaviye yeniden başlamadan önce kapsamlı bir klinik yarar/risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

Antikoagülan tedavisi gerektiren, halihazırda atriyal fibrilasyonu halihazırda olan hastalarda, IMBRUVICA'ya alternatif tedaviler düşünülmelidir. IMBRUVICA ile tedavi sırasında atriyal fibrilasyon gelişirse, hastalar tromboembolik hastalık riski açısından incelenmelidir. Yüksek riski olan ve IMBRUVICA alternatiflerinin uygun olmadığı hastalarda, antikoagülanlar ile çok yakından takip ederek tedavi düşünülmelidir.

IMBRUVICA tedavisi sırasında hastalar kardiyak yetmezlik bulgu ve semptomları açısından izlenmelidir. Bu vakaların bazılarında, IMBRUVICA'nın kesilmesinden veya dozun azaltılmasından sonra kalp yetmezliği düzelmiş veya iyileşmiştir.

Serebrovasküler olaylar

Eşlik eden atriyal fibrilasyon ve/veya hipertansiyonu olan ve olmayan IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda, serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ve ölümleri içeren iskemik inme vakaları bildirilmiştir. Bildirilen gecikme vakaları arasında, IMBRUVICA ile tedaviye

başlanmasından merkezi sinir iskemik vasküler durumlarının başlangıcına kadar çoğu vakada bir kaç ay bulunması (%78'inde 1 aydan fazla ve vakaların %44'ünde 6 aydan fazla) hastaların düzenli olarak izlenmesine ihtiyaç olduğunu vurguladı (bkz. Bölüm 4.4 Kardiyak aritmi ve Hipertansiyon ve Bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu IMBRUVICA tedavisinde bildirilmiştir. Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar, tedavi öncesi tümör yükü yüksek olan hastalardır. Hastalar yakından takip edilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Non-melanom cilt kanseri

Havuzlanmış randomize Faz 3 karşılaştırmalı çalışmalarda, IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırma kollarına oranla daha sık non-melanom cilt kanseri bildirilmiştir. Hastalar non-melanom cilt kanseri açısından yakından takip edilmelidir.

Hipertansiyon

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyon meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. IMBRUVICA ile tedavi boyunca uygun görüldüğü takdirde antihipertansif ilaçlar başlatılmalı veya dozu ayarlanmalıdır.

Hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH)

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda HLH vakaları (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiştir. HLH, aşırı sistemik inflamasyonun klinik belirti ve semptomları ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir patolojik immün aktivasyon sendromudur. HLH ateş, hepatosplenomegali, hipertrigliseridemi, yüksek serum ferritin ve sitopeniler ile karakterizedir. Hastalar HLH semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Patolojik immün aktivasyonun erken belirtilerini geliştiren hastalar derhal değerlendirilmeli ve HLH tanısı düşünülmelidir.

İlaç-ilaç etkileşimleri

IMBRUVICA'nın güçlü ya da orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı ibrutinib maruziyetini artırabilir ve dolayısıyla toksisite için yüksek risk oluşturabilir. Öte yandan, CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçların eş zamanlı kullanımı IMBRUVICA maruziyetini azaltabilir ve dolayısıyla etkililikte azalma riski ortaya çıkabilir. Bu sebeple, IMBRUVICA'nın güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve güçlü ya da orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı ve eş zamanlı kullanım sadece potansiyel yarar potansiyel zarardan üstün olduğunda düşünülmelidir. CYP3A4 inhibitörü kullanılması zorunlu olan hastalar, IMBRUVICA toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Eğer bir CYP3A4 indükleyicisinin kullanılması gerekiyorsa, hastalar IMBRUVICA etkisizlik riski belirtileri açısından izlenmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar IMBRUVICA kullanırken yüksek düzeyde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbrutinib primer olarak sitokrom P450 enzim 3A4 (CYP3A4) ile metabolize edilir.

İbrutinibin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilen ilaçlar:

Orta güçte ya da güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin IMBRUVICA ile eş zamanlı kullanımı ibrutinib maruziyetini arttırabilir ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımdan kaçınılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

18 sağlıklı gönüllüde, çok güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün aç karnına eş zamanlı uygulaması ibrutinib maruziyetini (C_{maks} ve EAA) sırasıyla 29 ve 24 kat arttırmıştır. Aç karnına koşullarının kullanıldığı simülasyonlar güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin'in ibrutinib EAA'sını 14 kat etkilediğini göstermektedir. IMBRUVICA'yı yemek ile birlikte alan B-hücreli malignitesi olan hastalarda, güçlü CYP3A4 inhibitörü olan varikonazolün eş zamanlı uygulanması C_{maks} 'ı 6,7 kat ve EAA'yı 5,7 kat arttırmıştır. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerin (örneğin ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, klaritromisin, telitromisin, itrakonazol, nefazadon, kobisistat, vorikonazol ve posakonazol) kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer fayda riskten fazlaysa ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kullanımı zorunluysa IMBRUVICA dozu inhibitör kullanımı süresince 140 mg'a (1 kapsül) indirilir ya da IMBRUVICA geçici bir süre kesilir (7 gün ya da daha kısa bir süre). Hastalar toksisite açısından yakından izlenmeli ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri

IMBRUVICA'yı yemek ile birlikte alan B-hücreli malignitesi olan hastalarda CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin'in eş zamanlı uygulanması C_{maks} 'ı 3,4 kat ve EAA'yı 3 kat arttırmıştır. Eğer orta güçte bir CYP3A4 inhibitörü (örneğin flukonazol, eritromisin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, siprofloksasin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron ve dronedaron) endike ise, IMBRUVICA dozu inhibitör kullanımı süresince 280 mg'a (2 kapsül) indirilmelidir. Hastalar toksisite açısından yakından izlenmeli ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Zayıf CYP3A4 inhibitörleri

Aç karnına koşullarının kullanıldığı simülasyonlar zayıf CYP3A4 inhibitörleri olan azitromisin ve fluvoksamin'in ibrutinib EAA'sını 2 kattan az yükseltebileceğini göstermiştir. Zayıf güçte inhibitörler ile kombinasyonunda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Hastalar toksisite açısından yakından izlenmeli ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilmelidir.

CYP3A4 inhibitörü olan greyfurt suyunun eş zamanlı kullanımının değerlendirildiği 8 sağlıklı hastada ibrutinib maruziyeti (C_{maks} ve EAA) sırasıyla 4 ve 2 kat artmıştır. Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri içerdikleri için, IMBRUVICA tedavisi sırasında greyfurt suyu ve turunçgiller tüketilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İbrutinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

IMBRUVICA'nın CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılması ibrutinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

18 sağlıklı gönüllüde, güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin'in aç karnına eş zamanlı uygulaması ibrutinib maruziyetini (C_{maks} ve EAA) sırasıyla % 92 ve % 90 azaltmıştır. Güçlü veya orta güçte CYP3A4 indükleyicilerinin (örneğin karbamazepin, rifampisin, fenitoin) eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. St. John's Wort (Sarı kantaron) içeren preparatlar ile IMBRUVICA'nın eş zamanlı kullanımı etkililik azalabileceğinden kontrendikedir. Daha düşük bir CYP3A4 indüksiyonu sağlayan alternatif ilaçlar

düşünülmelidir. Eğer fayda riskten fazlaysa ve güçlü veya orta güçte bir CYP3A4 indükleyicisinin kullanımı zorunluysa hastalar etkisizlik açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Zayıf indükleyiciler IMBRUVICA ile eş zamanlı kullanılabilir ama yine de hastalar etkisizlik açısından yakından takip edilmelidir.

İbrutinib pH'a bağlı çözünürlük sergiler ve daha yüksek pH değerinde daha düşük çözünürlüğe sahiptir. 5 gün süreyle günde bir kere 40 mg omeprazol aldıktan sonra aç karnına 560 mg'lık tek bir ibrutinib dozu uygulanan sağlıklı gönüllülerde daha düşük bir C_{maks} değeri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Daha düşük bir C_{maks} değerinin klinik anlamı olduğuna dair hiçbir bulgu mevcut değildir ve midenin pH değerini artıran tıbbi ürünler (örneğin proton pompası inhibitörleri) pivot klinik çalışmalarda hiçbir kısıtlama olmaksızın kullanılmıştır.

Plazma konsantrasyonları ibrutinib ile değişen ilaçlar:

İbrutinib *in vitro* bir P-gp ve meme kanseri rezistan proteini (BCRP) inhibitörüdür. Bu etkileşimi kanıtlayan bir klinik çalışma olmadığından, ibrutinibin terapötik bir dozda intestinal P-gp'yi ve BCRP'yi inhibe edebileceği de olasılık dışı bırakılamaz. Gastrointestinal kanalda bir etkileşim potansiyelini en aza indirmek üzere, digoksin veya metotreksat gibi oral dar bir terapötik aralığına sahip P-gp veya BCRP substratları IMBRUVICA'dan en az 6 saat önce ya da sonra kullanılmalıdır. İbrutinib aynı zamanda karaciğerde BCRP'yi inhibe edebilir ve BCRP-aracılı hepatik atılıma uğrayan tıbbi ürünlerin, rosuvastatin gibi, maruziyetini artırır.

B-hücreli maligniteleri olan hastalarda yapılan bir ilaç etkileşimi çalışmasında, tek seferlik 560 mg ibrutinib dozunun, CYP3A4 substratı midazolamın maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Aynı çalışmada, günde 560 mg ibrutinib ile 2 haftalık tedavinin oral kontraseptiflerin (etinilestradiol ve levonorgestrel), CYP3A4 substratı midazolamın veya CYP2B6 substratı bupropionun farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlardan elde edilen bulgulara dayalı olarak, IMBRUVICA gebe kadınlara uygulandığında fetusa zarar verebilir. IMBRUVICA kullanırken ve tedavinin tamamlanmasını takiben 3 ay süresince kadınlar gebe kalmaktan kaçınmalıdır. Bu sebeple çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar IMBRUVICA kullanırken ve tedavinin tamamlanmasını takiben 3 ay süresince yüksek düzeyde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. İbrutinibin hormonal doğum kontrol yöntemlerini etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Bu sebeple, hormonal doğum kontrol yöntemi kullanan hastalar ikinci bir bariyer yöntemi de ilave etmelidir.

Gebelik dönemi

IMBRUVICA gebelik sırasında kullanılmamalıdır. IMBRUVICA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

İbrutinibin veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen bebeğe olan riskler göz ardı edilemez. IMBRUVICA tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Fertilite

Erkek ya da dişi sıçanlarda test edilen maksimum doza kadar (100 mg/kg/gün – insana eşdeğer doz 16 mg/kg/gün) fertilite ya da üreme kapasitesine bir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İbrutinibin insan fertilitesine etkileri üzerine veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

IMBRUVICA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkisi bulunmaktadır.

IMBRUVICA kullanan bazı hastalarda yorgunluk, baş dönmesi ve asteni bildirilmiş olup, bir hastanın taşıyıcı ya da makine kullanma kapasitesini değerlendirirken bu dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Güvenlilik profili, üç Faz 2 klinik çalışmada ve yedi randomize Faz 3 çalışmada IMBRUVICA ile tedavi edilen 1552 hastadan ve pazarlama sonrası deneyimlerden birleştirilen verilere dayanmaktadır. Klinik çalışmalarda MHL için tedavi edilen hastalar günde bir kez 560 mg IMBRUVICA almış ve klinik çalışmalarda KLL ya da Waldenström makroglobulinemisi (WM) için tedavi edilen hastalar da günde bir kez 420 mg IMBRUVICA almıştır. Klinik çalışmalardaki tüm hastalar IMBRUVICA'yı hastalık progresyonuna ya da artık tolere edilemez hale gelene kadar almıştır. Birleştirilmiş veri seti genelinde IMBRUVICA tedavisinin medyan süresi 17,4 aydır. KLL/SLL için medyan tedavi süresi 18,2 aydır (52 aya kadar); MHL için medyan tedavi süresi 11,7 aydır (28 aya kadar); WM için medyan tedavi süresi 21 aydır (37 aya kadar).

En yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları (\geq % 20) diyare, nötropeni, kas-iskelet ağrısı, döküntü, hemoraji (örneğin morarma), trombositopeni, bulantı, ateş, artralji, üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. En yaygın Derece 3 veya 4 advers ilaç reaksiyonları (\geq %5) arasında nötropeni, lenfositoz, trombositopeni, pnömoni ve hipertansiyon yer almıştır.

Tablolaştırılmış advers ilaç reaksiyonları

B-hücreli maligniteleri olan hastaların tedavilerinde advers ilaç reaksiyonları ve pazarlama sonrası advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklık derecelerine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şöyledir: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her sıklık gruplamasında ciddiyette azalma sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1: B-hücreli maligniteleri olan hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlanan advers reaksiyonlar[†]

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm dereceler)	Advers reaksiyon	Tüm Dereceler (%)	Derece ≥ 3 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni* [#]	14	8
		Üst solunum yolu enfeksiyonu	20	1
		Deri enfeksiyonu*	15	3
	Yaygın	Sepsis* [#]	4	3
		Üriner sistem enfeksiyonu	9	2
		Sinüzit*	10	1
	Yaygın olmayan	Hepatit B reaktivasyonu ^{@#}	<1	<1
		Cryptococcal enfeksiyonlar*	<1	0
		Pneumocystis enfeksiyonlar* [#]	1	<1
Aspergillus enfeksiyonları*		<1	<1	
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Yaygın	Non-melanom cilt kanseri*	6	1
		Bazal hücreli karsinom	4	<1
		Skuamöz hücreli karsinom	2	<1
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni*	38	29
		Trombositopeni*	32	9
		Lenfositoz*	19	14
	Yaygın	Febril nötropeni	4	4
		Lökositoz	5	4
	Seyrek	Lökostaz sendromu	<1	<1
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	İnterstisyel akciğer hastalığı* [#]	2	<1
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiperürisemi	10	1
	Yaygın olmayan	Tümör lizis sendromu	1	1
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi	12	<1
		Baş ağrısı	19	1
	Yaygın	Periferik nöropati*	8	<1
	Yaygın olmayan	Serebrovasküler olaylar [#]	<1	<1
		Geçici iskemik atak	<1	<1
Seyrek	İskemik inme [#]	<1	<1	
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bulanıklığı	7	0
	Yaygın olmayan	Göz kanaması [‡]	<1	0
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kardiyak yetmezlik* [#]	2	1
		Atriyal fibrilasyon	7	4
		Ventriküler taşiaritmi* [#]	1	<1
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Kanama* [#]	32	1
		Morarma*	25	1
		Hipertansiyon*	18	8
	Yaygın	Burun kanaması	8	<1
		Peteşi	6	0

	Yaygın olmayan	Subdural hematom [#]	1	<1
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare Kusma Stomatit* Bulantı Kabızlık	42 14 14 28 16	3 1 1 1 <1
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Karaciğer yetmezliği* [#]	<1	<1
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü*	35	3
	Yaygın	Ürtiker	1	<1
		Eritem	2	0
		Tırnak kırılması	3	0
Yaygın olmayan	Anjiyoödem Pannikülit* Nötrofilik dermatozlar*	<1 <1 <1	<1 <1 <1	
Bilinmiyor	Stevens Johnson sendromu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji Kas spazmları Kas-iskelet ağrısı*	20 14 37	2 <1 3
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Pireksi	22	1
		Periferik ödem	18	1
Araştırmalar	Çok yaygın	Kan kreatinin artışı	11	<1

† Frekanslar en yakın tam sayıya yuvarlanır.

* Çoklu advers reaksiyon şartlarını içerir.

‡ Bazı durumlarda görme kaybı ile ilişkili.

Ölümle sonuçlanan olayları da içerir.

@ Seçim için kullanılan düşük düzey terimi (LLT).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Advers reaksiyonlara bağlı tedavi sonlandırması ve doz azaltımı

B-hücreli maligniteler için IMBRUVICA ile tedavi olan 1552 hastadan % 6'sı temelde advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak tedaviyi kesmiştir. Bu advers ilaç reaksiyonlarının başında pnömoni, atriyal fibrilasyon, trombositopeni, kanama, nötropeni, döküntü ve artralji gelir. Hastaların yaklaşık % 8'inde dozun azaltılmasına neden olan advers ilaç reaksiyonları görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon

IMBRUVICA ile tedavi gören 1552 hastanın %52'si 65 yaş veya daha üzerinde idi. IMBRUVICA ile tedavi edilen yaşlı hastalarda Derece 3 veya üzeri pnömoni (65 yaş ve üzeri hastaların %12'sine karşılık 65 yaş altındaki hastaların %5'inde) ve trombositopeni (65 yaş ve üzeri hastaların %12'sine karşılık 65 yaş altındakilerin %6'sı) daha sık meydana gelmiştir.

Uzun dönem güvenilirlik verileri

IMBRUVICA ile tedavi edilen 1284 hastada (tedavi görmemiş KLL/SLL n=162, nüks/dirençli KLL/SLL n=646, nüks/dirençli MHL n=370 ve WM n=106) 5 yıllık bir sürede elde edilen uzun süreli güvenilirlik verileri analiz edilmiştir. KLL/SLL için medyan tedavi süresi 51 aydır (aralık; 0,2 ila 98 ay) ve hastaların %70'i ve %52'si sırasıyla 2 ve 4 yıldan uzun süre tedavi görmüştür. MHL için medyan tedavi süresi 11 aydır (aralık; 0 ila 87 ay) ve hastaların % 31'i 2 yıl ve %17'si ise 4 yıldan uzun süreyle tedavi görmüştür. WM için

medyan tedavi süresi 47 aydır (aralık; 0,3 ila 61 ay) ve hastaların % 78'i 2 yıl ve %46'si ise 4 yıldan uzun süreyle tedavi görmüştür. IMBRUVICA'ya maruz kalan hastaların genel bilinen güvenlik profili tutarlı kalırken hipertansiyon prevalansındaki bir artış dışında hiçbir yeni güvenlik endişesi belirlenmemiştir. Derece 3 veya üzeri hipertansiyon prevalansı %4 (0-1 yıl), %7 (1-2 yıl), %9 (2-3 yıl), %9 (3-4 yıl) ve %9 (4-5 yıl) olmuştur. 5-yıllık dönemdeki insidansı % 11 olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

IMBRUVICA doz aşımının etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. Hastaların 12,5 mg/kg/gün'e kadar dozlar kullandığı (1.400 mg/gün) Faz 1 çalışmasında maksimum tolere edilen bir doza ulaşılmamıştır. Başka bir çalışmada, 1.680 mg dozunda ilaç kullanan sağlıklı bir birey Derece 4 geri dönüşümlü hepatik enzim artışı [aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)] deneyimlemiştir. IMBRUVICA'nın spesifik bir antidotu yoktur. Önerilen dozdan fazlasını alan hastalar yakından izlenmeli ve uygun destekleyici tedavi almalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri,
ATC kodu: L01EL01.

Etki mekanizması

İbrutinib küçük moleküllü, güçlü bir BTK (Bruton tirozin kinaz) inhibitörüdür. İbrutinib, BTK aktif bölgesindeki bir sistein molekülüyle (Cys-481) kovalent bağ oluşturarak, BTK enzimatik aktivitesinin sürekli inhibisyonuna yol açar. Tec kinaz ailesinin bir üyesi olan BTK, B hücresi antijen reseptörünün (BCR) ve sitokin reseptörü yolaklarının önemli bir sinyal molekülüdür. BCR yolağı, Mantle hücreli lenfoma (MHL), yaygın büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), foliküler lenfoma ve KLL dahil, çeşitli B-hücreli malignitelerin patogenezinde rol oynamaktadır. BTK'nin B hücresi yüzey reseptörleri aracılı gerçekleşen sinyal iletimindeki rolü, B-hücre trafiği, kemotaksis ve adhezyon için gerekli yolakların aktivasyonu ile sonuçlanır. Preklinik çalışmalar, ibrutinibin *in-vivo* malign B-hücre çoğalması ve sağ kalımının yanı sıra, *in-vitro* hücre göçü ve substrat adezyonunu engellediğini göstermektedir.

Lenfositoz

Tedaviye başlanmasıyla birlikte, IMBRUVICA ile tedavi edilen KLL hastalarının yaklaşık dörtte üçünde sıklıkla lenfadenopatiye küçülme ile ilişkili, geri dönüşümlü bir lenfosit artışı (yani başlangıca göre % 50 ve üzerinde bir artış ve mutlak sayısı 5.000/mcL'nin üzerinde) gözlenmiştir. Bu etki ayrıca IMBRUVICA ile tedavi gören relaps ya da refrakter MHL hastalarının da üçte birinde görülmüştür. Gözlenen bu lenfositoz farmakodinamik bir etkidir ve diğer klinik bulguların yokluğunda progresif hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Her iki hastalık tipinde de, lenfositoz tipik olarak IMBRUVICA tedavisinin ilk ayında meydana gelir ve tipik olarak MHL hastalarında medyan 8,0 hafta ve KLL hastalarında medyan 14

haftada düzelir. Bazı hastalarda dolaşımdaki lenfosit sayısında büyük artışlar görülmüştür (örneğin >400.000/mcL).

IMBRUVICA ile tedavisi gören WM'li hastalarda lenfositöz gözlenmemiştir.

In vitro platelet agregasyonu

Bir *in vitro* çalışmada, ibrutinib kolajen etkisi ile oluşan platelet agregasyon inhibisyonu göstermiştir. İbrutinib, platelet agregasyonunun diğer agonistlerini kullanarak anlamlı bir platelet agregasyon inhibisyonu göstermemiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji ve QT/QTc aralığı üzerindeki etki

İbrutinibin QTc aralığı üzerindeki etkisi, plasebo ve pozitif kontrollerle randomize, çift kör ayrıntılı bir QT çalışmasında 20 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde değerlendirilmiştir. İbrutinib 1.680 mg'lık supratherapötik bir dozda QTc aralığını klinik olarak ilgili bir derecede uzatmamıştır. İbrutinib ile plasebo arasındaki başlangıçtaki düzeltilmiş ortalama bakımından farklılıklar için 2 yanlı % 90 GA'nın en büyük üst sınırı 10 ms'nin altında olmuştur. Aynı çalışmada, QTc aralığında konsantrasyona bağlı bir kısalma gözlenmiştir (1.680 mg'lık supratherapötik dozu takiben 719 ng/mL C_{maks} değerinde -5,3 ms [% 90 GA: -9,4, -1,1]).

Klinik etkililik ve güvenlilik

MHL

Relaps ya da refrakter MHL hastalarında IMBRUVICA'nın güvenliliği ve etkililiği, 111 hastayı kapsayan açık-etiketli, çok-merkezli bir Faz 2 çalışmada değerlendirilmiştir (PCYC-1104-CA Çalışması). Medyan yaş 68 yıl idi (aralık: 40 ila 84 yıl), hastaların % 77'si erkek ve % 92'si beyaz ırktandı. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 3 ya da üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 42 aydı; önceki tedavilerin medyan sayısı 3 olup (aralık: 1 ila 5 tedavi), hastaların % 35'ine daha önceden yüksek doz kemoterapi, % 43'üne bortezomib, % 24'üne lenalidomid ve % 11'ine de daha önce otolog veya allojenik kök hücre nakli uygulanmıştır. Başlangıçta, taramada hastaların % 39'unda kitlesel (bulky) hastalık (≥ 5 cm), % 49'unda Basitleştirilmiş MHL Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) ile ölçülen yüksek riskli skor ve % 72'sinde de ilerlemiş hastalık mevcuttu (ekstranodal tutulum ve/veya kemik iliği tutulumu).

IMBRUVICA hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar oral olarak günde bir kez 560 mg dozda uygulandı. Tümör yanıtı, non-Hodgkin lenfoma (NHL) için revize edilmiş Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre değerlendirildi. Bu çalışmadaki birincil sonlanım noktası, araştırmacı tarafından değerlendirilen genel yanıt oranıydı (ORR). IMBRUVICA'ya verilen yanıtlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Relapslı ya da refrakter MHL hastalarında ORR ve DOR (PCYC-1104-CA Çalışması)

	Toplam N = 111
ORR (%)	67,6
% 95 GA (%)	(58,0;76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medyan DOR (CR+PR) (ay)	17,5 (15,8, NR)
İlk yanıtı kadar geçen medyan süre, ay (aralık)	1,9 (1,4-13,7)
CR'ye kadar geçen medyan süre, ay (aralık)	5,5 (1,7-11,5)

GA = güven aralığı; CR = tam yanıt; DOR = yanıt süresi; ORR = genel yanıt oranı; PR = kısmi yanıt; NR = ulaşılmamıştır

Bir Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) etkililik verilerini ilave olarak değerlendirmiş ve % 69'luk bir ORR, % 21'lik bir CR ve % 48'lik bir PR oranı ortaya koymuştur. IRC DOR'yi 19,6 ay olarak saptanmıştır.

IMBRUVICA'ya verilen genel yanıt bortezomib ve lenalidomidi kapsayan geçmiş tedaviden ya da temelde yatan risk/prognoz faktörlerinden, kitlesel (bulky) hastalık, cinsiyet ya da yaştan bağımsız olarak gözlenmiştir.

IMBRUVICA'nın güvenliliği ve etkililiği, daha önce en az bir tedavi almış 280 MHL hastasını kapsayan randomize, açık etiketli, çok merkezli Faz 3 çalışmada ortaya konmuştur (Çalışma MCL3001). Hastalar, 21 gün süreyle günde bir kez oral yoldan 560 mg IMBRUVICA ya da ilk kürün 1, 8 ve 15. günlerinde 175 mg ve onu takiben her 21 günlük kürün 1, 8 ve 15. günlerinde intravenöz yoldan 75 mg temsirolimus alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir. Her iki kolda da tedaviye, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmiştir. Medyan hasta yaşı 68 idi (aralık 34 ila 88); hastaların % 74'ü erkek ve % 87'si beyaz ırktandı. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 43 aydı, ve önceki tedavilerin medyan sayısı 2 olup (aralık, 1 ila 9 tedavi), hastaların % 51'ine daha önceden yüksek doz kemoterapi, % 18'ine bortezomib, %5'ine lenalidomid ve % 24'üne de daha önce kök hücre nakli uygulanmıştır. Başlangıçta, taramada hastaların % 53'ünde kitlesel (bulky) hastalık (≥ 5 cm), % 21'inde Basitleştirilmiş MIPI ile ölçülen yüksek riskli skor, % 60'ında ektranodal hastalık ve % 54'ünde de kemik iliği tutulumu mevcuttu.

Progresyonsuz sağkalım (PFS), IRC tarafından non-Hodgkin lenfoma (NHL) için revize edilmiş Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre değerlendirildi. MCL3001 çalışmasına yönelik etkililik sonuçları Tablo 3'te ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo 3: Relaps veya refrakter MHL hastalarında Etkililik Sonuçları (Çalışma MCL3001)

Sonlanım Noktası	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS ^a		
Medyan PFS (% 95 GA), (ay)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [% 95 GA: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p değeri	p < 0,0001	

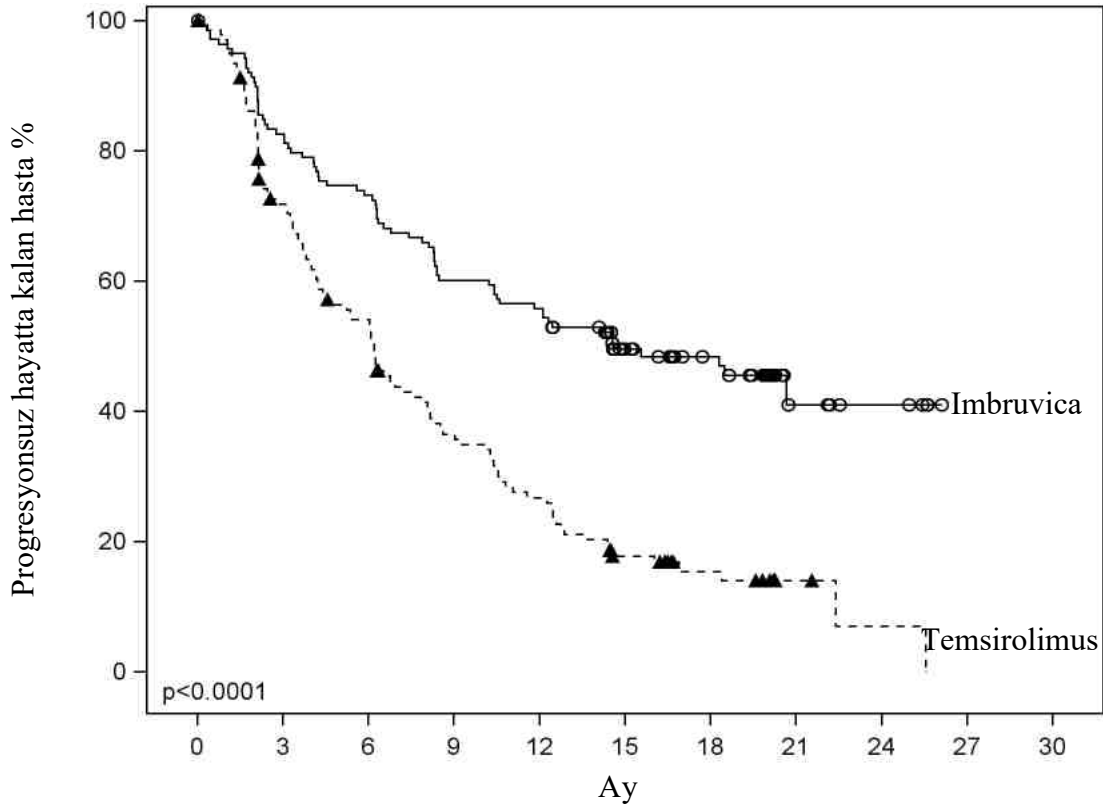
NE = tahmin edilemez; HR = tehlike oranı; GA = güven aralığı; ORR = genel yanıt oranı;

PFS = progresyonsuz sağkalım

^a IRC tarafından değerlendirilen.

İbrutinib ile tedavi edilen daha az hasta temsirolimusa karşı lenfoma semptomlarında klinik olarak anlamlı kötüleşme yaşamış (% 27 karşısında % 52) ve semptomların kötüleşmesine kadar geçen süre ibrutinib ile temsirolimus karşısında daha yavaş olmuştur (HR 0,27, p<0,0001).

Şekil 1: MCL3001 çalışmasına ait Kaplan-Meier PFS (ITT popülasyonu) eğrisi



Risk altında olan gönüllüler

İmbruvica	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Temsirolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— İmbruvica ---▲--- Temsirolimus

KLL

KLL için daha önce tedavi almamış hastalar

Tek ajan

Daha önce tedavi almamış 65 yaş ve üzeri KLL hastalarında IMBRUVICA'nın klorambusil ile karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, açık etiketli bir Faz 3 çalışma (PCYC-1115-CA) gerçekleştirilmiştir. 65-70 yaş arasındaki hastalarda fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab ile birinci basamak kemoimmünoterapi kullanımına engel olan en az bir komorbidite mevcut olmalıydı. Hastalar (n=269) hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar günde 420 mg IMBRUVICA veya her bir 28 günlük kürün 1. ve 15. günlerinde 0,5 mg/kg başlangıç dozunda klorambusil almak ve 0,8 mg/kg'lık doz artışları tolere edildiği sürece maksimum 12 kür için izin verilir şekilde 1:1 oranda kollara randomize edildiler. Hastalık progresyonunun doğrulanması ardından klorambusil grubundaki hastalar ibrutinib grubuna geçiş yapabilmıştır.

Medyan hasta yaşı 73 idi (aralık 65 ila 90); hastaların %63'ü erkek ve %91'i beyaz ırktandı. Hastaların %91'inin başlangıçtaki ECOG performans durumu 0 ya da 1 ve %9'unun ECOG performans durumu 2'yd. Çalışmaya 269 KLL hastası kaydedilmiştir. Başlangıçta, hastaların %45'inde ileri klinik evre (Rai Evre III veya IV), %35'inde ≥ 5 cm'lik en az bir tümör, %39'unda başlangıçta anemi, %23'ünde başlangıçta trombositopeni, %65'inde >3500 mcg/L $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği, %47'sinde <60 ml/dak CrCL, %20'sinde del11q, %6'sında del 17p/tümör protein 53 (TP53) mutasyonu ve %44'ünde mutasyonsuz immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGHV) mevcuttu.

Uluslararası KLL Çalışma Grubu (IWCLL) kriterlerine göre Bağımsız Değerlendirme Kurulu (IRC) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS), IMBRUVICA kolunda ölüm ya da progresyon riskinde % 84 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. PCYC-1115-CA çalışmasına ait etkililik sonuçları Tablo 4’te ve PFS ve OS için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 2 ve 3’te gösterilmektedir.

ITT popülasyonunda klorambusil karşısında ibrutinib lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sürekli trombosit veya hemoglobin düzelmesi gözlenmiştir. Başlangıçta sitopenileri olan hastalarda sürekli hematolojik düzelme aşağıdaki gibi olmuştur: ibrutinib ve klorambusil için sırasıyla trombositler %77,1 ve %42,9; hemoglobin %84,3 ve %45,5.

Tablo 4: PCYC-1115-CA Çalışmasına ait etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	IMBRUVICA N=136	Klorambusil N=133
PFS^a		
Olay sayısı (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medyan (% 95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	18,9 (14,1, 22,0)
HR (% 95 GA)	0,161 (0,091, 0,283)	
ORR^a (CR+PR)	% 82,4	% 35,3
P değeri	<0,0001	
OS^b		
Ölüm olayı sayısı (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (% 95 GA)	0,163 (0,048, 0,558)	

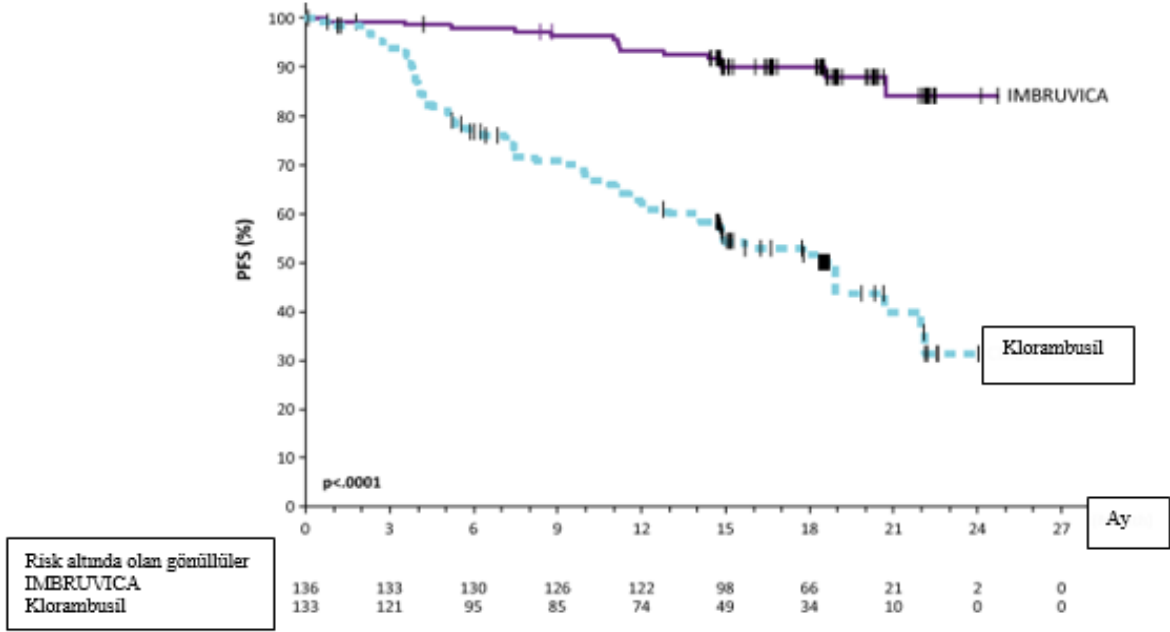
GA=güven aralığı; HR=tehlike oranı; CR=tam yanıt; ORR=genel yanıt oranı; OS=genel sağkalım;

PFS=progresyonsuz sağkalım; PR=kısmi yanıt

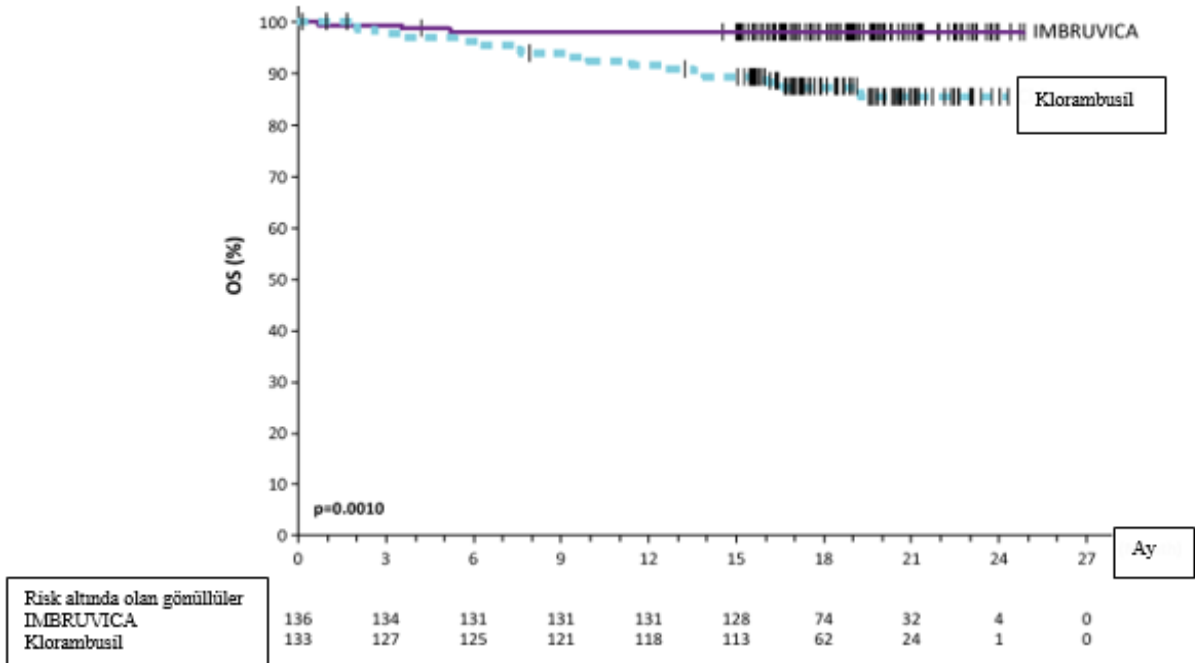
^a IRC tarafından değerlendirilen medyan 18,4 aylık takip.

^b Medyan OS’ye iki tedavi kolunda da ulaşılmamıştır. OS için p < 0,005

Şekil 2: PCYC-1115-CA Çalışmasında Kaplan-Meier PFS eğrisi (ITT Popülasyonu)



Şekil 3: PCYC-1115-CA Çalışmasında Kaplan-Meier OS eğrisi (ITT Popülasyonu)



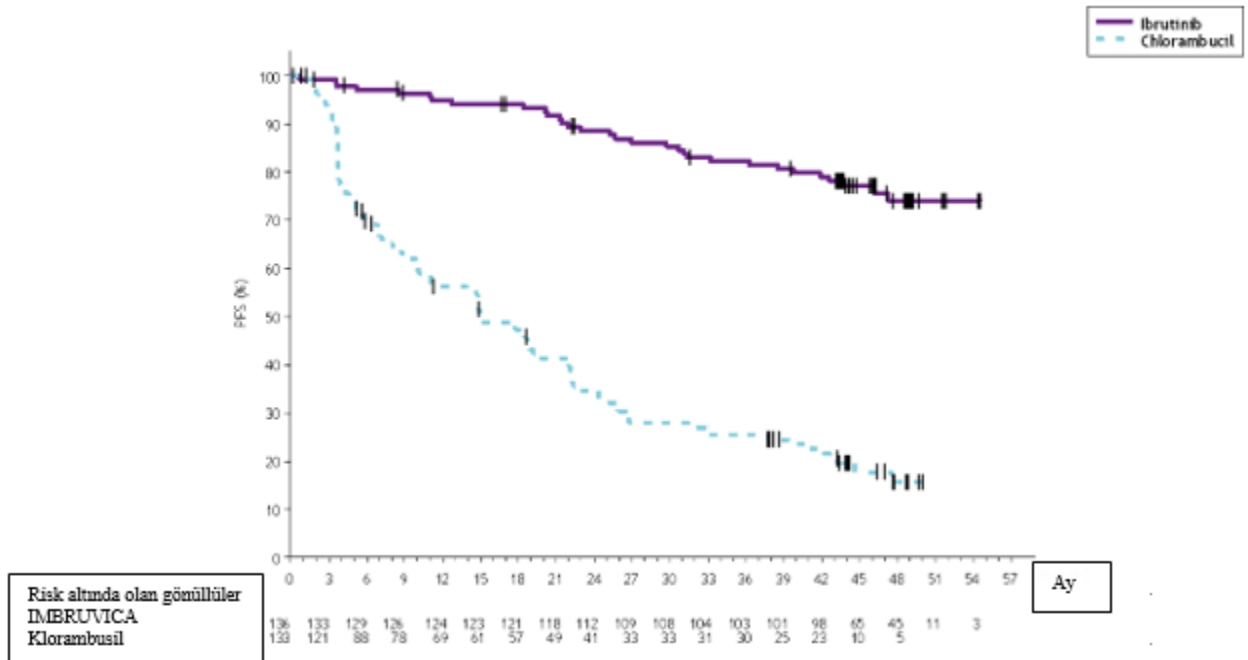
48 aylık takip

PCYC-1115-CA ve ona ait uzatma çalışmasında 48 aylık medyan takip süresi ile IMBRUVICA kolundaki hastalar için, araştırmacı değerlendirmesine göre ölüm veya progresyon riskinde % 86 oranında bir azalma gözlenmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS'ye IMBRUVICA kolunda ulaşılmazken, klorambusil kolunda 15 ay [% 95 GA (10,22, 19,35)] olarak bulunmuştur (HR=0,14 [% 95 GA (0,09, 0,21)]).

Dört yıllık tahmini PFS, IMBRUVICA kolunda % 73,9 ve klorambusil kolunda % 15,5 olarak bulunmuştur. Güncellenmiş Kaplan-Meier PFS eğrisi Şekil 4'te gösterilmektedir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR, IMBRUVICA kolunda % 91,2 ve klorambusil kolunda % 36,8 olmuştur. IWCLL kriterlerine göre CR oranı, IMBRUVICA kolunda % 16,2 ve klorambusil kolunda % 3 olmuştur. Uzun süreli takip sırasında, ilk başta klorambusil koluna randomize edilen toplam 73 hasta (% 54,9) daha sonra çapraz geçiş tedavisi olarak ibrutinib almıştır. Kırk sekizinci aydaki Kaplan-Meier OS dönüm noktası tahmini IMBRUVICA kolunda % 85,5 olmuştur.

PCYC-1115-CA çalışmasında ibrutinib ile görülen tedavi etkisi, del17p/TP53 mutasyonu, del11q ve/veya mutasyonsuz IGHV olan yüksek riskli hastalar genelinde tutarlılık göstermiştir.

Şekil 4: PCYC-1115-CA Çalışmasında 48 Aylık Takip ile Kaplan-Meier PFS Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Kombinasyon tedavisi

IMBRUVICA'nın daha önce tedavi görmemiş KLL/SLL hastalarındaki güvenliliği ve etkililiği, obinutuzumabla kombinasyon halinde IMBRUVICA'nın obinutuzumabla kombinasyon halinde klorambusille karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, açık etiketli, Faz 3 çalışmasında (PCYC-1130-CA) daha ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Çalışmaya 65 yaşında veya daha büyük ya da <65 yaşında olan ve mevcut hastalıklar olan, kreatinin klirensine göre böbrek işlevinde düşüş olan (<70 mL/dk.) veya del 17p/TP53 mutasyonu olan hastalar kaydedilmiştir. Hastalar (n=229) 6 döngü boyunca 28 günlük her bir döngünün 1. ve 15. günlerinde hastalık ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar günlük IMBRUVICA 420 mg'a ya da 0,5 mg/kg klorambusil dozuna 1:1 oranında randomize edilmiştir. Her iki kolda da hastalara birinci döngünün 1., 8. ve 15. gününde 1000 mg obinutuzumab verilmiş, daha sonra izleyen 5 döngünün birinci gününde tedavi uygulanmıştır (toplam 6 döngü, her biri 28 günlük). İlk obinutuzumab dozu 1. gün (100 mg) ve 2. gün (900 mg) arasında bölünmüştür.

Medyan yaş 71'dir (aralık, 40 ila 87) ve hastaların % 64'ü erkek, %96'sı beyazdır. Tüm hastaların bazal ECOG performans statüsü 0 (%48) ve 1-2'dir (% 52). Başlangıçta hastaların %52'si ileri klinik dönemdedir (Rai Evre III veya IV), %32'sinde kitlesel hastalık (≥ 5 cm), % 44'ünde bazal anemi, %22'sinde bazal trombositopeni, %28'sinde CrCL <60 mL/dk. vardır ve medyan Yaşlılarda Kümülatif Hastalık Değerlendirme Ölçeği (CIRS-G) 4'tür (aralık, 0 ila 12). Başlangıçta, hastaların % 65'inde yüksek risk faktörleriyle KLL/SLL görülmüştür (del17p/TP53 mutasyonu [% 18], del11q [% 15] veya mutasyona uğramamış IGHV [% 54]).

İlerlemesiz sağkalım (PFS), IWCLL kriterlerine göre IRC tarafından incelenmiştir ve IMBRUVICA kolunda ölüm ve ilerleme riskinde istatistik açıdan anlamlı %77 oranında bir düşüş olduğuna işaret etmiştir. Çalışmadaki 31 aylık medyan izlem süresinde, IMBRUVICA + obinutuzumab kolunda medyan PFS'ye ulaşılmamıştır ve klorambusil + obinutuzumab kolunda 19 aydır. PCYC-1130-CA için etkililik sonuçları Tablo 5'te gösterilmektedir ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5: PCYC-1130-CA çalışmasındaki etkililik sonuçları

Bitiş noktası	IMBRUVICA + Obinutuzumab N=113	Klorambusil + Obinutuzumab N=116
İlerlemesiz sağkalım ^a		
Olay sayısı (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medyan (% 95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	19 (15,1; 22,1)
HR (% 95 GA)	0,23 (0,15; 0,37)	
Toplam Yanıt Oranı ^a	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69	65,5

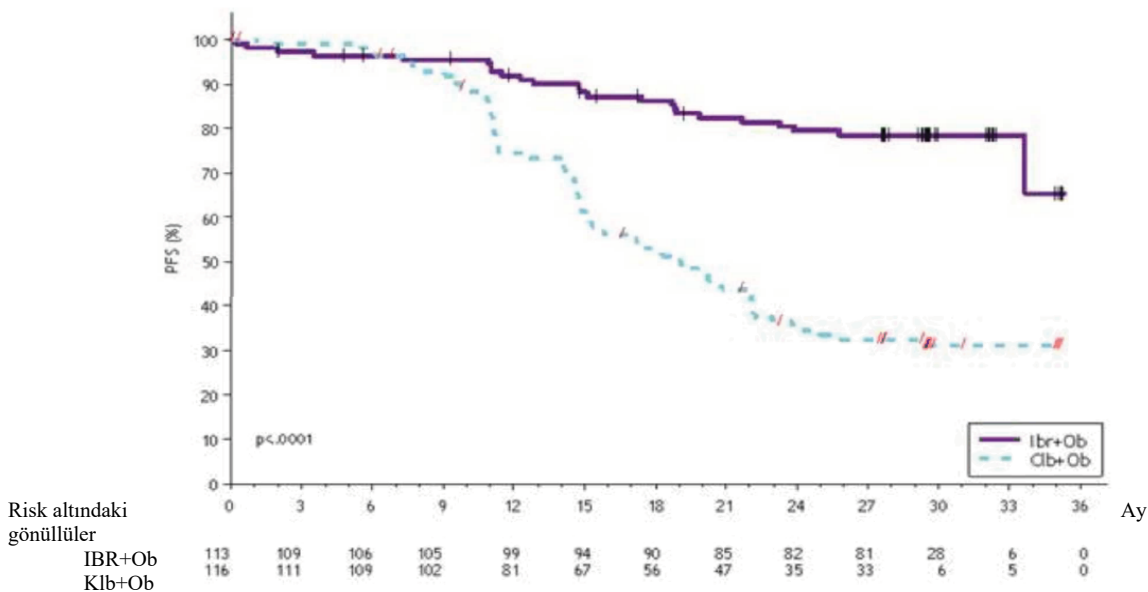
GA=Güven Aralığı; HR = tehlike oranı; CR = tam yanıt; PR = kısmi yanıt

a IRC tarafından değerlendirilmiştir.

b IMBRUVICA + obinutuzumab kolunda tam yanıt veren ve tamamlanmamış ilik geri kazanımı (CRi) olan 1 hasta dahil.

c PR = PR + nPR

Şekil 5: PCYC-1130-CA çalışmasında PFS için Kaplan-Meier Eğrisi (ITT popülasyonu)



İbrutinibin tedavi etkisi yüksek riskli KLL/SLL popülasyonda tutarlıdır (del 17p/TP53 mutasyonu, del 11q ve/veya mutasyona uğramamış IGHV) ve Tablo 6'da gösterildiği gibi, PFS HR 0,15'tir [%95 GA (0,09; 0,27)]. Yüksek riskli KLL/SLL popülasyonu için 2 yıllık PFS oranı tahminleri IMBRUVICA + obinutuzumab ve klorambusil + obinutuzumab kollarında sırasıyla %78,8 [%95 GA (67,3; 86,7)] ve %15,5'tir [%95 GA (8,1; 25,2)].

Tablo 6: PFS Alt Grup Analizi (PCYC-1130-CA çalışması)

	N	Tehlike Oranı	% 95 GA
Tüm denekler	229	0,231	0,145; 0,367
Yüksek risk (del17p/TP53/del11q/mutasyona uğramamış IGHV)			
Evet	148	0,154	0,087; 0,27
Hayır	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Evet	41	0,109	0,031; 0,38
Hayır	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,03; 0,573
Diğerleri	162	0,302	0,176; 0,52
Mutasyona uğramamış IGHV			
Evet	123	0,15	0,084; 0,269
Hayır	91	0,3	0,12; 0,749
Yaş			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Kitleli hastalık			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai evresi			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
CRF'ye göre ECOG			
0	110	0,226	0,11; 0,464
1-2	119	0,239	0,13; 0,438

Katmanlaştırılmamış analize göre tehlike oranı

IMBRUVICA + obinutuzumabla tedavi edilen hastaların %25'inde, klorambusil ve obinutuzumabla tedavi edilen hastaların %58'inde tüm derecelerde infüzyon ilişkili reaksiyon gözlemlenmiştir. IMBRUVICA + obinutuzumabla tedavi edilen hastaların %3'ünde, klorambusil ve obinutuzumabla tedavi edilen hastaların %9'unda Derece 3 veya daha ciddi infüzyon ilişkili reaksiyon gözlemlenmiştir.

IMBRUVICA'nın daha önce tedavi edilmemiş KLL veya SLL hastalarındaki güvenliliği ve etkililiği randomize, çok merkezli, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasında (E1912), rituksimabla kombinasyon halinde IMBRUVICA (IR) ile standart fludarabin, siklofosamid ve rituksimab (FCR) kemoimmünoterapisi karşılaştırılarak incelenmiştir. Çalışmaya daha önce tedavi edilmemiş ve 70 yaşında veya daha küçük KLL veya SLL hastaları kaydedilmiştir. Hastalar (n=529) 2:1 oranında IR veya FCR'ye atanmıştır. IMBRUVICA, hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite olana kadar 420 mg/gün dozunda uygulanmıştır. Fludarabin 25

mg/m² dozunda ve siklofosfamid 250 mg/m² dozunda, her ikisi de 1.-6. Döngülerin 1., 2. ve 3. günlerinde uygulanmıştır. Rituksimab IR kolunda toplam 6 döngü boyunca, 2. döngüde, FCR kolunda 1. döngüde başlatılmıştır ve birinci döngünün 1. gününde 50 mg/m² dozunda, birinci döngünün 2. gününde 325 mg/m² dozunda, izleyen 5 döngünün 1. gününde 500 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Her bir döngü 28 gündür.

Medyan yaş 58'dir (aralık 28 ila 70) ve hastaların %67'si erkek, %90'ı beyazdır. Tüm hastaların bazal ECOG performans statüsü 0 veya 1 (%98) veya 2'dir (%2). Bazalda, hastaların %43'ünde Rai evresinin 3. veya 4. Evrede olduğu görülmüştür ve hastaların %59'unda yüksek risk faktörlü KLL/SLL görülmüştür (TP53 mutasyonu [%6], del11q [%22] veya mutasyonsuz IGHV [%53]).

37 aylık medyan takip süresi olan E1912 çalışmasının etkililik sonuçları Tablo 7'de gösterilmektedir. PFS (IWCLL kriterlerine göre değerlendirilmiştir) ve OS için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: E1912 çalışmasındaki etkililik sonuçları

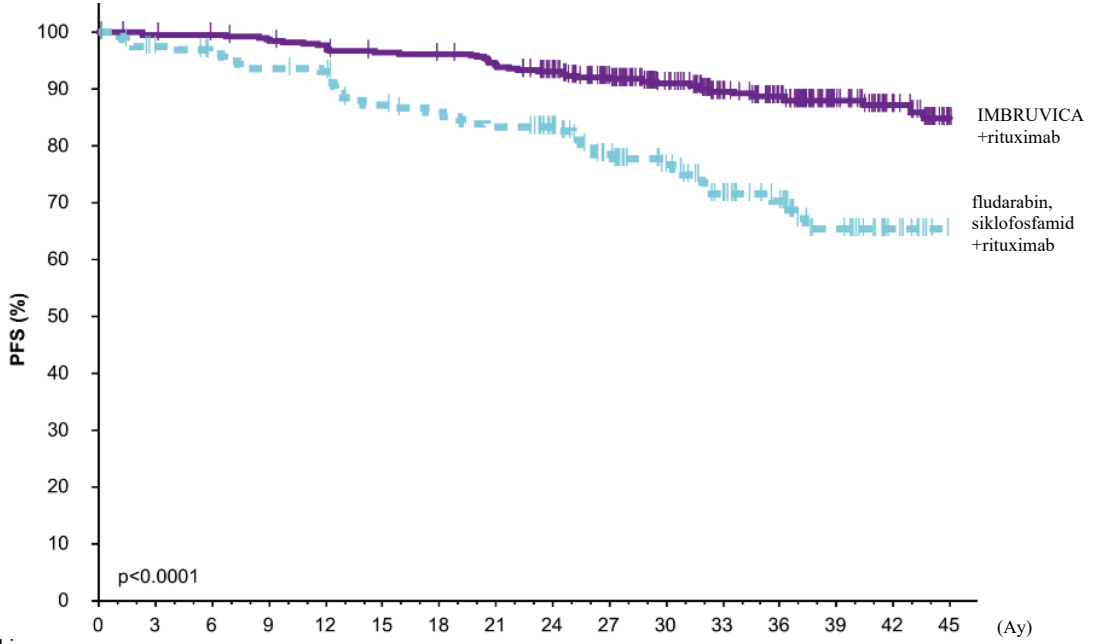
Bitiş noktası	İbrutinib+ rituksimab (IR) N=354	Fludarabin, Siklofosfamid ve Rituksimab (FCR) N=175
İlerlemesiz sağkalım		
Olay sayısı (%)	41 (12)	44 (25)
Hastalık ilerlemesi	39	38
Ölüm olayları	2	6
Medyan (% 95 GA), ay	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (% 95 GA)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-değeri ^a	<0,0001	
Toplam sağkalım		
Ölüm sayısı (%)	4 (1)	10 (6)
HR (% 95 GA)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-değeri	0,0007	
Toplam Yanıt Oranı^b (%)	96,9	85,7

^a P değeri katmanlaştırılmamış log-sıra testine göre dir.

^b Araştırmacı değerlendirmeli.

HR = tehlike oranı; NE = değerlendirilemez

Şekil 6: E1912 Çalışmasında PFS'nin Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Risk altındaki gönüllüler

IMBRUVICA + rituximab	354	351	349	345	339	334	332	324	307	270	227	185	159	108	79	52
fludarabin, siklofosfamid + rituximab	175	158	152	148	145	134	129	125	114	95	79	64	51	34	20	10

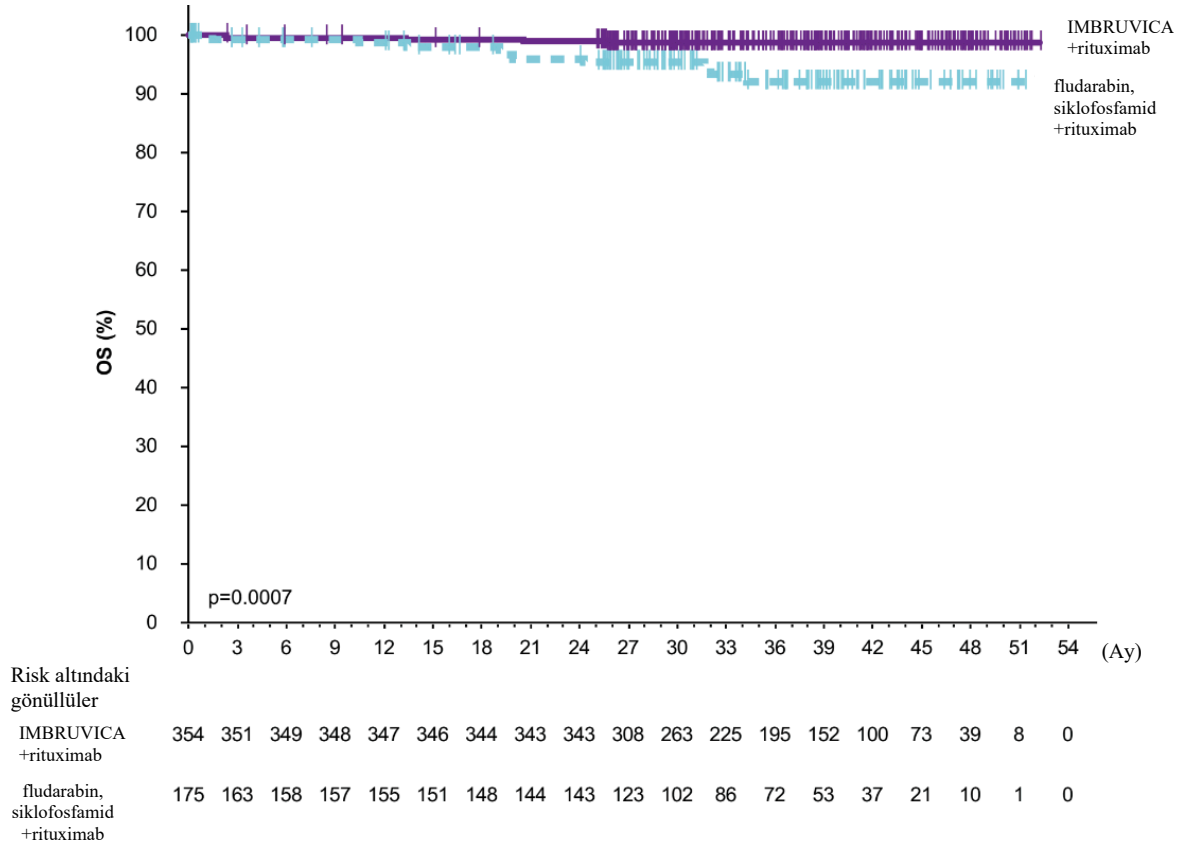
İbrutinibin tedavi etkisi yüksek riskli KLL/SLL popülasyonunda (TP53 mutasyonu, del11q veya mutasyonsuz IGHV) tutarlıdır; PFS HR değeri 0,23 [%95 GA (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, Tablo 8'de gösterilmektedir. Yüksek riskli KLL/SLL popülasyonu için 3 yıllık PFS oranı tahminleri IR ve FCR kollarında sırasıyla %90,4 [%95 GA (85,4; 93,7)] ve %60,3'tür [%95 GA (46,2; 71,8)].

Tablo 8: PFS Alt Grup Analizi (E1912 Çalışması)

	N	Tehlike Oranı	% 95 GA
Tüm denekler	5	0,340	0,222;
Yüksek riskli (TP53/del11q/mutasyonsuz IGHV)			
Evet	3	0,231	0,132;
Hayır	2	0,568	0,292;
del11q			
Evet	1	0,199	0,088; 0,453
Hayır	1	0,433	0,260; 0,722
Mutasyonsuz IGHV			
Evet	2	0,233	0,129; 0,421
Hayır	8	0,741	0,276; 1,993
Kitlesel hastalık			
<5 cm	3	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	1	0,257	0,134; 0,494
Rai evresi			
0/I/II	3	0,398	0,224; 0,708
III/IV	0	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	3	0,242	0,138; 0,422
1-2	3	0,551	0,271; 1,118

Tehlike oranı katmanlaştırılmamış analize dayanmaktadır.

Şekil 7: E1912 Çalışmasında OS'nin Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Daha önce en az bir tedavi almış KLL hastalar

Tek ajan

IMBRUVICA'nın KLL hastalarındaki güvenliliği ve etkililiği bir kontrolsüz ve bir randomize, kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiketli, çok merkezli çalışma (PCYC-1102-CA) günde bir kere 420 mg kullanan relaps ya da refrakter 51 KLL hastasını kapsamıştır. IMBRUVICA hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar uygulanmıştır. Hastaların medyan yaşı 68 (37 - 82 yaş aralığı) idi; tanıdan sonra geçen medyan süre 80 ay ve daha önce alınan medyan tedavi sayısı 4 (aralık: 1 – 12 tedavi) idi; hastaların %92,2'si geçmişte bir nükleozid analogu, %98'i rituksimab, %86,3'ü bir alkilleyici, %39,2'si bendamustin ve %19,6'sı ofatumumab kullanmıştır. Başlangıçta, hastaların %39,2'sinde Rai Evre IV hastalık, %45,1'inde kitlesel (bulky) hastalık (5 cm ve üzerinde); %35,3'ü 17p delesyonu ve %31,4'ünde 11q delesyonu vardı.

ORR, 2008 KLL Uluslararası Çalışması (IWCLL) kriterlerine göre araştırmacılar ve IRC tarafından değerlendirilmiştir. Medyan 16,4 aylık bir takip sürecinde tümü kısmi yanıtı olan, relaps ya da refrakter 51 hastanın IRC değerlendirmesinde ORR %64,7 (%95 GA; %50,1, %77,6) idi. Lenfositöz PR dahil ORR %70,6 idi. Yanıta kadar geçen medyan süre 1,9 aydır. DOR 3,9 ile 24,2+ ay arasında değişmiştir. Medyan DOR'ye erişilmemiştir.

Relaps ya da refrakter KLL hastalarında ofatumumaba karşı IMBRUVICA ile randomize, çok merkezli, açık etiketli bir Faz 3 çalışması yürütülmüştür (PCYC-1112-CA). Hastalar (n=391) hastalık progresyonu ya da kabul edilemez toksisiteye kadar günde 420 mg IMBRUVICA ya da 12 doza kadar ofatumumaba 1:1 oranında randomize edilmiştir (300/2.000 mg). Ofatumumaba randomize edilen 57 hasta progresyonu takiben IMBRUVICA'ya geçiş yapmıştır. Medyan yaş 67 (aralık: 30 ile 88 yaş arası) olup, hastaların %68'i erkek, %90'ı beyaz ırktandı. Tüm hastalarda 0 ya da 1 değerinde bir başlangıç ECOG performans durumu

gözlenmiştir. Teşhisten itibaren geçen medyan süre 91 ay ve geçirilen önceki tedavi sayısı 2 idi (aralık: 1 ile 13 arası). Başlangıçta hastaların %58'inde 5 cm ve üzerinde en az bir tümör saptanmıştır. Hastaların %32'sinde 17p delesyonu (hastaların %50'si 17p delesyonu/TP53 mutasyonuna sahip) ve %24'ünde 11q delesyonu ve %47'sinde mutasyonsuz IGHV mevcuttu.

IRC tarafından IWCLL kriterlerine göre değerlendirilen PFS IMBRUVICA kolundaki hastalar için ölüm ya da progresyon riskinde % 78 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ortaya koymuştur. OS analizi IMBRUVICA kolundaki hastalar için ölüm riskinde % 57 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ortaya koymuştur. PCYC-1112-CA çalışması için etkililik bulguları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: KLL hastalarında gözlenen etkililik bulguları (PCYC-1112-CA Çalışması)

Sonlanım noktası	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medyan PFS	ulaşılmamıştır	8,1 ay
	HR = 0,215 [% 95 GA: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [% 95 GA: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [% 95 GA: 0,216; 0,695] ^c	
ORR ^{d,e} (%)	42,6	4,1
Lenfositözlu PR dahil ORR ^d (%)	62,6	4,1

HR = tehlike oranı; GA = güven aralığı; ORR = genel yanıt oranı; OS = genel sağkalım; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt

^a Medyan OS'ye iki kolda da erişilmemiştir. OS için p <0,005

^b Ofatumumaba randomize edilen-hastalar uygun olduğunda IMBRUVICA'ya başlarken sansürlenmiştir.

^c Ofatumumab kolundan çapraz geçiş yapan hastaların ilk IMBRUVICA dozu tarihinde sansürlenmediği sensitivite analizi

^d IRC'ye göre. Yanıtı teyit etmek için tekrarlayan BT grafileri gereklidir.

^e Tüm PR'lere ulaşılmıştır; ORR için p < 0,0001.

Çalışmadaki medyan takip süresi=9 ay

Etkililik, daha önceden belirlenen bir tabakalandırma faktörü olan 17p delesyonunun görüldüğü ve görülmediği hastalar da dahil olmak üzere, incelenen tüm alt gruplarda benzerlik göstermiştir (Tablo 10).

Tablo 10: PFS (PCYC-1112-CA Çalışması) için alt grup analizi

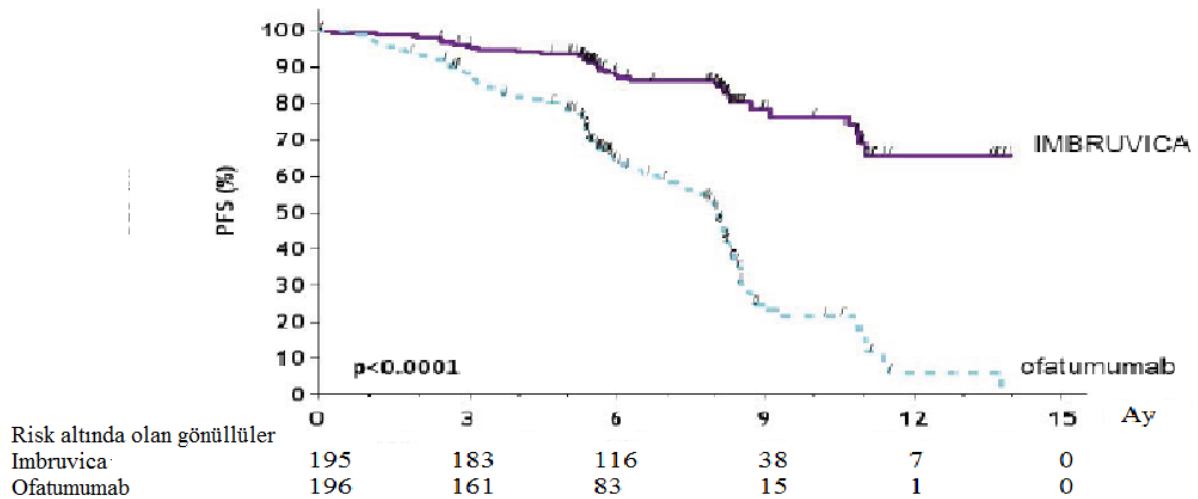
	N	Tehlike oranı	% 95 GA
Bütün hastalar	391	0,210	(0,143; 0,308)
17p delesyonu			
Evet	127	0,247	(0,136; 0,450)
Hayır	264	0,194	(0,117; 0,323)
Purin analoguna refrakter hastalık			
Evet	175	0,178	(0,100; 0,320)
Hayır	216	0,242	(0,145; 0,404)

Yaş			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Daha önce alınan tedavi sayısı			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Kitlesel (bulky) hastalık			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Tehlike oranı tabakalandırılmamış analize dayanır.

PFS için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 8’de gösterilmektedir.

Şekil 8: PCYC-1112-CA Çalışmasına ait Kaplan-Meier PFS (ITT popülasyonu) eğrisi

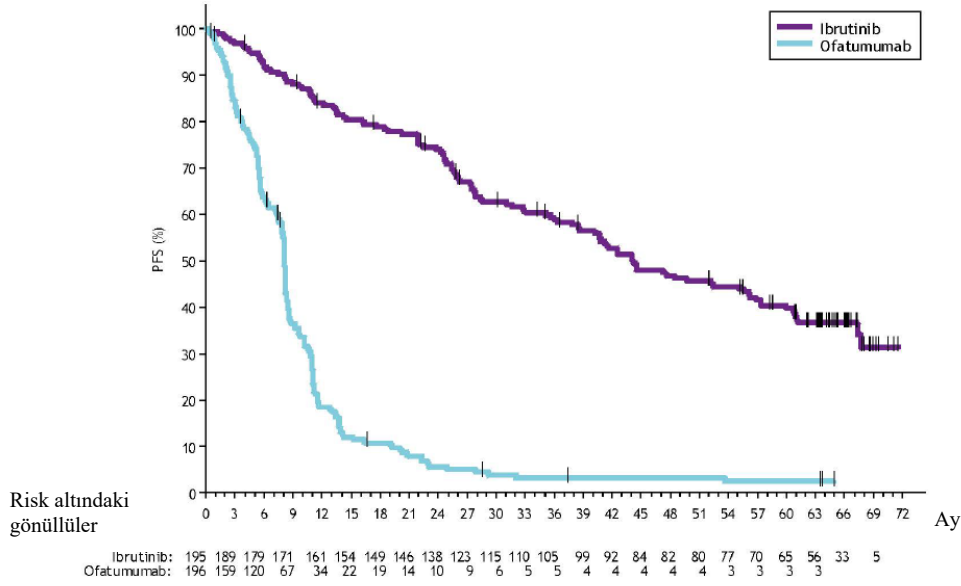


65 aylık takip dönemindeki nihai analiz

PCYC-1112-CA Çalışmasında 65 aylık medyan takip süresi ile İMBRUVICA kolundaki hastalar için, araştırmacı değerlendirmesine göre ölüm veya progresyon riskinde %85 oranında bir azalma gözlenmiştir. IWCLL kriterlerine göre araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS İMBRUVICA kolunda 44,1 ay [%95 GA (38,47, 56,18)] ve ofatumumab kolunda 8,1 ay [%95 GA (7,79, 8,25)] olmuştur (HR=0,15 [%95 GA (0,11, 0,20)]). Güncellenmiş Kaplan-Meier PFS eğrisi Şekil 9’da gösterilmektedir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR, ofatumumab kolunda %22,4’e kıyasla İMBRUVICA kolunda %87,7 olmuştur. Uzun süreli takip sırasında, ilk başta ofatumumab tedavi koluna randomize edilen 196 hastanın 133’ü (%67,9) ibrutinib tedavisine geçiş yapmıştır. IWCLL kriterlerine göre medyan araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS2 (randomizasyondan PFS olayına ilk ardışık anti-neoplastik tedaviden sonra geçen süre) sırasıyla İMBRUVICA kolunda 65,4 ay [%95 GA (51,61; tahmin edilemez)] ve ofatumumab kolunda 38,5 aydı [HR=0,54 [%95 GA (0,41; 0,71)]. Medyan OS, İMBRUVICA kolunda 67,7 aydır [%95 GA (61,0; tahmin edilemez)]

PCYC-1112-CA çalışmasında ibrutinib ile görülen tedavi etkisi, 17p/TP53 mutasyonu, 11q delesyonu ve/veya mutasyonsuz IGHV olan yüksek riskli hastalar genelinde tutarlılık göstermiştir.

Şekil 9: 65 Aylık İzlem Yapılan Final Analizde PCYC-1112-CA Çalışmasında PFS İçin Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



Kombinasyon tedavisi

IMBRUVICA'nın daha önce KLL için tedavi edilen hastalardaki güvenlilik ve etkililiği, IMBRUVICA + BR kombinasyon tedavisinin plasebo + BR'ye karşı araştırıldığı randomize, çok merkezli, çift kör Faz 3 çalışmada (CLL3001 Çalışması) daha fazla değerlendirilmiştir. Hastalar (n=578), hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar günde 420 mg IMBRUVICA ya da plasebo + BR kombinasyonunu almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Tüm hastalar en fazla 6 adet 28 günlük kür boyunca BR almıştır. Bendamustin, en fazla 6 kür için 1. kürün 2 ve 3. günlerinde ve 2-6. kürlerin 1 ve 2. günlerinde 70 mg/m² dozda 30 dakika boyunca IV infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Rituksimab, ilk kürün 1. gününde 375 mg/m² dozda ve 2-6. kürlerin 1. gününde 500 mg/m² dozda uygulanmıştır. Plasebo + BR tedavisine randomize edilen 90 hasta, IRC tarafından doğrulanmış progresyonu takiben IMBRUVICA grubuna geçiş yapmıştır. Hastaların medyan hasta yaşı 64 (aralık: 31 - 86), %66'sı erkek ve %91'i beyaz ırktandı. Tüm hastaların başlangıç ECOG performans durumu 0 ya da 1'di. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 6 yıl ve daha önce alınan tedavilerin medyan sayısı 2'ydi (aralık: 1 - 11 tedavi). Başlangıçta, hastaların % 6'sında ≥ 5 cm'lik en az bir tümör, %26'sında del11q mevcuttu.

Progresyonsuz sağkalım (PFS) IRC tarafından IWCLL kriterlerine göre değerlendirilmiştir. CLL3001 Çalışması için etkililik sonuçları Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: KLL hastalarında Etkililik Sonuçları (CLL3001 Çalışması)

Sonlanım Noktası	IMBRUVICA+BR N=289	Plasebo+BR N=289
PFSa	Ulaşılmadı	13,3 (11,3, 13,9)
Medyan (%95 GA), ay	HR=0,203 (%95 GA: 0,150, 0,276]	
ORRb %	82,7	67,8
OSc	HR=0,628 (%95 GA: 0,385, 1,024]	

GA=güven aralığı; HR=tehlike oranı; ORR=genel yanıt oranı; OS=genel sağkalım;
PFS=progresyonsuz sağkalım

^a IRC tarafından değerlendirilen.

^b IRC tarafından değerlendirilen, ORR (tam yanıt, kemik iliğinde tam düzelme olmaksızın tam yanıt, nodüler kısmi yanıt, kısmi yanıt).

^c İki kol için de medyan OS'ye ulaşılmadı.

WM

Tek ajan

IMBRUVICA'nın WM'deki (IgM salgılayan lenfoplazmasitik lenfoma) güvenliliği ve etkililiği, açık etiketli, çok merkezli ve daha önce tedavi görmüş olan 63 hastadan oluşan tek kollu bir çalışmada incelenmiştir. Medyan yaş 63'tür (aralık: 44 ila 86), hastaların %76'sı erkek, %95'i beyazdır. Tüm hastaların bazal ECOG performans statüsü 0 veya 1'dir. Tanıdan beri gelen medyan süre 74 aydır ve medyan geçmiş tedavi sayısı 2'dir (aralık: 1 ila 11 tedavi). Başlangıçta, medyan serum IgM değeri 3,5 g/dL'dir ve hastaların %60'ı anemiktir (hemoglobin \leq 11 g/dL veya 6,8 mmol/L).

Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar oral yoldan günde bir kez 420 mg IMBRUVICA uygulanmıştır. Bu çalışmanın primer bitiş noktası, araştırmacı değerlendirmesine göre ORR'dir. ORR ve DOR, Üçüncü Uluslararası Waldenström Makroglobulinemisi Çalıştayı'ndan uyarlanan kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir. IMBRUVICA'ya verilen yanıtlar Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12: WM Hastalarında genel yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DOR)

	Toplam (N=63)
ORR (%)	87,3
% 95 GA (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medyan DOR ay (aralık)	NR (0,03+; 18,8+)

GA=Güven Aralığı; DOR = yanıt süresi; NR = ulaşılamamıştır; MR = minör yanıt; PR = kısmi yanıt; VGPR = çok iyi kısmi yanıt; ORR = MR + PR + VGPR

Çalışmadaki medyan izlem süresi: 14,8 ay

Yanıta kadar geçen medyan süre 1,0 aydır (aralık: 0,7-13,4 ay).

Bir Bağımsız Araştırma Komitesi (IRC) tarafından etkililik sonuçları da incelenmiştir ve %83 ORR, %11 VGPR ve %51 PR oranı görülmüştür.

Kombinasyon tedavisi

IMBRUVICA'nın daha önce tedavi görmemiş veya daha önce tedavi görmüş WM hastalarındaki güvenliliği ve etkililiği, rituksimabla kombinasyon halinde IMBRUVICA'nın, rituksimabla kombinasyon halinde plaseboyla karşılaştırıldığı randomize, çok merkezli, çift kör Faz 3 çalışmasında (PCYC-1127-CA) daha ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Hastalar (n=150) hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar günlük IMBRUVICA 420 mg veya plaseboya 1:1 oranında randomize edilmiştir. Rituksimab 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m² dozunda uygulanmıştır (1.-4. haftalar) ve ardından 4 hafta boyunca haftalık rituksimab uygulaması yapılmıştır (17.-20. haftalar).

Medyan yaş 69'dur (aralık, 36 ila 89), %66'sı erkektir ve %79'u beyazdır. Hastaların %93'ünün bazal ECOG performans statüsü 0 ve 1, %7'sinin bazal ECOG performans statüsü

2'dir. Hastaların % 45'i tedavi görmemiştir % 55'i daha önce tedavi görmüştür. Tanıdan beri geçen medyan süre 52,6 aydır (tedavi görmemiş hastalarda=6,5 ay ve daha önce tedavi görmüş hastalarda=94,3 ay). Daha önce tedavi görmüş hastalarda, geçmiş tedavi medyan sayısı 2'dir (aralık, 1 ila 6 tedavi). Başlangıçta, medyan serum IgM değeri 3,2 g/dL'dir (aralık, 0,6 ila 8,3 g/dL), hastaların %63'ü anemiktir (hemoglobün ≤11 g/dL veya 6,8 mmol/L) MYD88 L265P mutasyonları %77'sinde mevcuttur, %13'ünde yoktur ve hastaların %9'unun mutasyon durumu için değerlendirilebilir değildir.

26.5 aylık medyan takip ile birincil analizde, IRC tarafından değerlendirilen PFS tehlike oranı 0.20 [%95 GA (0.11, 0.38)] idi. Daha önce tedavi görmemiş hastalar, daha önce tedavi görmüş hastalar ve MYD88 L265P mutasyonları olan veya olmayan hastalar için PFS tehlike oranları, ITT popülasyonu için PFS tehlike oranı ile tutarlıydı.

IMBRUVICA+rituksimab ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve plasebo+rituksimab ile tedavi edilen hastaların %16'sında derece 3 veya 4 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar gözlenmiştir.

IMBRUVICA+rituksimab kolundaki deneklerin %8'inde ve plasebo+rituksimab kolundaki deneklerin %46.7'sinde IgM artışı şeklinde tümör parlaması meydana geldi.

63 aylık takipte Nihai Analiz

63 aylık genel bir takip ile, PCYC-1127-CA için son analiz sırasında bir IRC tarafından değerlendirilen etkinlik sonuçları Tablo 13'te ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 10'da gösterilmektedir. Daha önce tedavi görmemiş hastalar (0.31 [%95 GA (0.14, 0.69)]) ve daha önce tedavi görmüş hastalar (0.22 [%95 GA (0.11, 0.43)]) için tehlike oranları, ITT popülasyonu için PFS tehlike oranı ile tutarlıydı.

Tablo 13: PCYC-1127-CA (Final Analiz*) çalışmasındaki etkililik sonuçları

Bitiş noktası	IMBRUVICA + R N=75	Plasebo + R N=75
İlerlemesiz sağkalım^{a,b}		
Olay sayısı (%)	22 (29)	50 (67)
Medyan (% 95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	20,3 (13; 27,6)
HR (% 95 GA)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-değeri	<0.0001	
TTnT		
Medyan (% 95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	18,1 (11,1; 33,1)
HR (% 95 GA)	0,1 (0,05; 0,21)	
En İyi Toplam Yanıt (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4
PR	45,3	25,3
MR	16	13,3
Toplam Yanıt Oranı^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92)	33 (44)
Medyan toplam yanıt süresi, ay (aralık)	Ulaşılmamıştır (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Yanıt Oranı (CR, VGPR, PR)^{c,b} (%)	57 (76)	23 (30,7)
Medyan yanıt süresi, ay (aralık)	Ulaşılmamıştır (1,9+; 58,9+)	Ulaşılmamıştır (4,6; 49,7+)

Devamlı Hemoglobin İyileşmesi Oranı^{c,e} (%)	77,3	42,7
--	------	------

GA=Güven Aralığı; CR = tam yanıt; HR = tehlike oranı; MR = minör yanıt; PR = kısmi yanıt; R = rituksimab; VGPR = çok iyi kısmi yanıt

* Çalışmada medyan takip süresi = 49,7 ay.

a IRC tarafından değerlendirilmiştir.

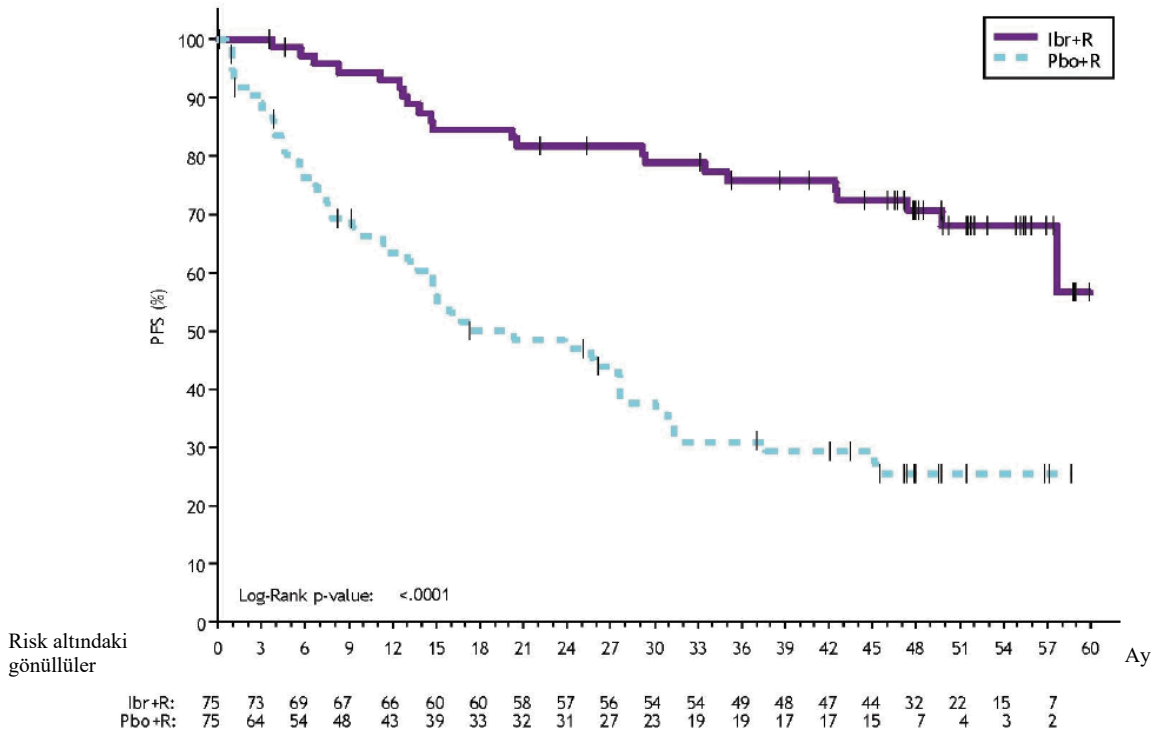
b 4 yıllık PFS tahminleri, IMBRUVICA + R kolunda %70.6 [%95 GA (58.1, 80.0)] iken plasebo + R kolunda %25.3 [%95 GA (15.3, 36.6)] olmuştur.

c Yanıt oranıyla ilişkili p değeri <0,0001

d IMBRUVICA + R koluna karşı plasebo + R kolu için yanıt oranı, daha önce tedavi görmemiş hastalarda sırasıyla %76'ya karşı %41 ve daha önce tedavi görmüş hastalarda %76'ya karşı %22 idi.

e Başlangıç değerinden bağımsız olarak başlangıç değerine göre ≥ 2 g/dL'lik artış veya başlangıç değeri ≤ 11 g/dL ise $\geq 0,5$ g/dL'lik bir iyileşme ile >11 g/dL'ye artış olarak tanımlanır.

Şekil 10: PCYC-1127-CA (Final Analiz) çalışmasında PFS için Kaplan-Meier Eğrisi (ITT popülasyonu)



PCYC-1127-CA çalışmasının, daha önce tedavi görmüş ve rituksimab içeren tedavisi başarısız olmuş olan ve tek ajanlı IMBRUVICA verilen 31 hastadan oluşan ayrı bir monoterapi kolu vardır. Medyan yaş 67'dir (aralık, 47 ila 90). Hastaların %81'inin bazal ECOG performans statüsü 0 ve 1, %19'unun bazal ECOG performans statüsü 2'dir. Geçmiş tedavi medyan sayısı 4'tür (aralık, 1 ila 7 tedavi). IRC'ye göre monoterapi kolunda PCYC-1127-CA çalışmasında gözlemlenen yanıt oranı %77'dir (%0 CR; %29 VGPR, %48 PR). Medyan yanıt süresi 33 aydır (aralık, 2.4 ila 60.2+ ay). IRC'ye göre monoterapi kolunda gözlemlenen toplam yanıt oranı %87'dir (%0 CR, %29 VGPR, %48 PR, %10 MR). Genel yanıtın medyan süresi 39 aydır (aralık, 2,07 ila 60.2+ ay).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, MCL, KLL ve lenfoplazmatik lenfomada (LPL) pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında IMBRUVICA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için, bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbrutinib oral uygulama sonrasında 1 ila 2 saatlik medyan T_{maks} değeri ile hızla emilir. Aç koşullarda (n=8) mutlak biyoyararlanım %2,9'dur (%90 GA = 2,1 – 3,9) ve bir öğün ile birlikte kullanıldığında iki katına çıkar. İbrutinibin farmakokinetiği farklı B hücreli maligniteleri olan hastalarda anlamlı bir farklılık göstermez. İbrutinib maruziyeti 840 mg'a kadar olan dozlarda artar. Dozun 560 mg olarak uygulandığı hastalarda gözlenen kararlı durum EAA değeri (ortalama \pm standart sapma) 953 ± 705 ng sa/mL'dir. İbrutinibin aç karnına alınması ile yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltıdan 30 dakika önce, 30 dakika sonra (tok koşullar) ya da yüksek yağlı bir kahvaltıdan 2 saat sonrasına kıyasla maruziyetin yaklaşık %60'ına (EAA_{son}) neden olmuştur.

İbrutinib pH'a bağlı çözünürlük sergiler ve daha yüksek pH değerinde daha düşük çözünürlüğe sahiptir. 5 gün süreyle günde bir kere 40 mg omeprazol aldıktan sonra aç karnına 560 mg'lık tek bir ibrutinib uygulanan sağlıklı gönüllülerde, geometrik ortalama oranları (%90 GA) EAA_{0-24} için %83 (%68-102), EAA_{son} için %92 (%78-110) ve C_{maks} için %38 (%26-53) olmuştur.

Dağılım:

İbrutinibin insan plazma proteinlerine *in vitro* geri dönüşümlü bağlanması %97,3 olup, 50 ila 1.000 ng/mL aralığında hiçbir konsantrasyon bağımlılığı yoktur. Kararlı durumdaki görünür dağılım hacmi ($V_{d, ss}/F$) yaklaşık 10.000 L'dir.

Biyotransformasyon:

İbrutinib primer olarak CYP3A4 ile metabolize olur ve BTK'yi inhibe edici aktivitesi ibrutinibden yaklaşık 15 kat daha düşük olan bir dihidrodiol metaboliti oluşur. CYP2D6 ibrutinib metabolizmasında minimal bir rol oynar.

Bu nedenle, farklı CYP2D6 genotiplerine sahip hastalarda önlem alınması gerekli değildir.

Eliminasyon:

Görünür klerens (CL/F) yaklaşık 1000 L/saat'tir. İbrutinibin yarılanma ömrü 4 ila 13 saattir. Sağlıklı deneklerde radyoaktif olarak etiketlenmiş tek doz oral [^{14}C]-ibrutinib uygulamasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %90'ı 168 saat içerisinde atılmış olup, bunun büyük bölümü (%80) feçeste ve %10'undan azı idrarda atılmıştır. Değişmemiş ibrutinib radyoaktif olarak etiketlenmiş boşaltım ürününün feçeste yaklaşık %1'ini oluşturur ve idrarda görülmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği yaşın, dolaşımdan ibrutinib klerensini anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı hastalarda IMBRUVICA ile farmakokinetik çalışması yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği cinsiyetin, dolaşımdan ibrutinib klerensini anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir.

İrk:

İrkin ibrutinib farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisini karşılaştırmak için yeterli bir veri yoktur.

Vücut ağırlığı:

Popülasyon farmakokinetiği verileri vücut ağırlığının (aralık: 41-146 kg; ortalama [standart sapma]: 83 [19 kg]) ibrutinib klerensi üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

İbrutinib minimal bir renal klerense sahiptir; metabolitlerin üriner yolla atılan miktarı dozun <%-10'udur. Bugüne kadar böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalara veya diyaliz hastalarına ait hiçbir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

İbrutinib karaciğerde metabolize olur. Kanserli olmayan hastalarda, açlık koşullarında 140 mg IMBRUVICA'nın verildiği bir karaciğer yetmezliği çalışması yürütülmüştür. Hafif (n=6, Child Pugh Sınıf A), orta (n=10, Child Pugh Sınıf B) ve şiddetli (n=8, Child Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda bozulmuş karaciğer fonksiyonu bireyler arasında önemli ölçüde değişmekte olup, ortalama olarak ibrutinib maruziyetinde (EAA_{son}) sırasıyla 2,7-, 8,2- ve 9,8-kat bir artış gözlenmiştir. Ayrıca ibrutinibin serbest fraksiyonu da yetmezliğin derecesi arttıkça yükselmiştir; bu çalışmada benzer özelliklere sahip sağlıklı kontrollerde plazmadaki %3,3 oranına kıyasla hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde sırasıyla %3,0, 3,8 ve 4,8 oranları görülmüştür. Bağlı olmayan ibrutinib maruziyetindeki (EAA_{bağlı olmayan, son}) ilgili artışın hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde sırasıyla 4,1-, 9,8- ve 13-kat olduğu hesaplanmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

CYP substratları ile eş zamanlı kullanım:

In vitro çalışmalar ibrutinibin CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve intestinal (ancak hepatik olmayan) CYP3A4'ün zayıf bir reversibl inhibitörü olduğunu ve CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6'nın zamana bağlı klinik olarak anlamlı inhibisyonunu sergilemediğini göstermiştir. İbrutinibin dihidrodiol metaboliti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörüdür. Dihidrodiol metaboliti *in vitro* ortamda en zayıf CYP450 izoenzim indükleyicidir. İbrutinibin hassas bir CYP3A4 substratı olması sebebiyle, kendi maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisi bulunmamaktadır.

Transport substratları/inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım:

In vitro çalışmalar ibrutinibin ne P glikoprotein, ne de OCT2 hariç diğer majör taşıyıcıların bir substratı olmadığını göstermiştir. Dihidrodiol metaboliti ve diğer metabolitler P glikoprotein substratıdır. İbrutinib, P glikoprotein ve BCRP'nin *in vitro* inhibitörüdür (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Aşağıdaki advers etkiler sıçanlar ve köpeklerde yapılan 13 haftalık çalışmalarda görülmüştür. İbrutinibin her iki türde de 30 mg/kg/gün'lük bir Yan Etki Gözlenmeyen Seviye (No Observed Adverse Effect Level; NOAEL) dozunda sıçanlarda ve köpeklerde gastrointestinal

etkileri (yumuşak feçes/diyare ve/veya enflamasyon) ve lenfoid tükenmesini indüklediği saptanmıştır. 560 mg/gün klinik dozundaki ortalama maruziyete dayalı olarak, EAA oranları NOAEL’de erkek ve dişi sıçanlarda sırasıyla 2,6 ve 21 ile erkek ve dişi köpeklerde sırasıyla 0,4 ve 1,8 saptanmıştır. Gözlenen En Düşük Etki Seviyesi (Lowest Observed Effect Level; LOEL) (60 mg/kg/gün) marjinleri köpeklerde 3,6 (erkekler) ve 2,3 mislidir (dişi). Sıçanlarda, orta dereceli pankreatik asiner hücre atrofisi (advers kabul edilir) erkek sıçanlarda 100 mg/kg ve üzerindeki dozlarda (EAA maruziyet marjini: 2,6 kat) gözlenirken, 300 mg/kg/gün’e kadar dozlarda dişi sıçanlarda görülmemiştir (EAA maruziyet marjini: 21,3 kat). >100 mg/kg/gün (EAA maruziyet marjini: 20,3 kat) verilen dişi sıçanlarda hafif düzeyde azalmış trabeküler ve kortikal kemik görülmüştür. Tüm gastrointestinal, lenfoid ve kemik bulguları 6 ila 13 haftalık süreçler sonunda iyileşmiştir. Pankreatik bulgular benzer geri dönüşüm süreçlerinde kısmen düzelmiştir.

Juvenil toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Karsinojenisite/genotoksisite

Transjenik farelerde (Tg.rasH2) 2000 mg/kg/gün’e kadar oral dozlarla yürütülen 6 aylık bir çalışmada, ibrutinib karsinojenisite göstermemiştir. Bu, insanlarda 560 mg/gün olarak uygulanan doz ile karşılaştırıldığında, EAA bakımından erkeklerde yaklaşık 23 kat, kadınlarda ise yaklaşık 37 kat ibrutinib maruziyetine karşılık gelmektedir. İbrutinib bakterilerde, memeli hücrelerinde ya da farelerde test edildiğinde genotoksik özellikler sergilememiştir.

Üreme toksisitesi

İbrutinib gebe sıçanlara 80 mg/kg/gün dozunda verildiğinde, günde 560 mg doz uygulanan hastalardaki maruziyetin (EAA) yaklaşık 14 katı bir maruziyet marjini ile visseral malformasyonlar (kalp ve ana damarlar) ve iskeletsel değişimler ile artmış bir post-implantasyon kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Hayvanlarda uygulanan ≥ 40 mg/kg/gün dozunda, ibrutinib (günde 560 mg doz uygulanan hastalara kıyasla, EAA oranı $\geq 5,6$) azalmış fetus ağırlıklarına neden olmuştur. Sonuçta, fetal NOAEL 10 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (günde 560 mg dozuna kıyasla yaklaşık 1,3 katı EAA) (bkz. Bölüm 4.6).

Hamile tavşanlarda 15 mg/kg/gün ve üzerinde uygulanan ibrutinib iskeletsel malformasyonlar (kaynaşmış sternebra) ve 45 mg/kg/gün dozda uygulanan ibrutinib de post-implantasyon kaybıyla ilişkilendirilmiştir. İbrutinib 15 mg/kg/gün (günlük 560 mg ibrutinib uygulanan MHL hastalarında maruziyetin (EAA) yaklaşık 2 katı ve günlük 420 mg ibrutinib uygulanan KLL ve WM hastalarında maruziyetin (EAA) yaklaşık 2,8 katı) uygulanan tavşanlarda malformasyonlara sebep olmuştur. Sonuçta, fetal NOAEL 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (günde 560 mg dozuna kıyasla yaklaşık 0,7 katı EAA) (bkz. Bölüm 4.6).

Fertilite

Erkek ya da dişi sıçanlarda test edilen maksimum doza kadar (100 mg/kg/gün – insana eşdeğer doz 16 mg/kg/gün) fertilite ya da üreme kapasitesine bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Sodyum lauril sülfat (E487)

Kapsül kılıfı

Jelatin (sığır jelatini)

Titanyum dioksit (E171)

Baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

Propilen glikol (E1520)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında saklayınız.

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

90 ya da 120 sert kapsül içeren, çocuk emniyetli polipropilen kapaklı HDPE şişeler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No: 13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2016/642

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 30.11.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ