KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 otolog 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 veya venetoklaks 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 Makrogloblunemisi (WM):
- Waldenström makrogloblunemisi (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 Makroglobulunemisi (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).

IMBRUVICA ile tedavi hastalık progresyonuna ya da hasta tarafından artık tolere edilemez hale gelinceye kadar sürdürülmelidir. KLL tedavisi için venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA, 3 kür (1 kür 28 gündür) için tek bir ajan olarak uygulanmalı, ardından 12 kür IMBRUVICA ve venetoklaks uygulanmalıdır. Venetoklaks dozaj bilgisi için, Venetoklaks Kısa Ürün Bilgisi'ne (KÜB) bakınız.

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 başlayan ya da kötüleşen Derece 2 kalp yetmezliği, Derece 3 kardiyak aritmiler, 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 durdurulmalıdır. Toksisite semptomları Derece 1 veya başlangıç seviyesine döndüğünde (düzelme), IMBRUVICA tedavisine aşağıdaki tablolara göre önerilen dozda devam edilmelidir.

Kardiyak olmayan olaylar için önerilen doz modifikasyonları aşağıdaki gibidir:

Olaylar	**Toksisite Meydana Gelmesi**	**İyileşme Sonrası MHL Doz Modifikasyonu**	**İyileşme Sonrası KLL/WM Doz Modifikasyonu**
Derece 3 veya 4 hematolojik olmayan toksisiteler Enfeksiyon veya ateşle birlikte Derece 3 veya 4 nötropeni 4. Derece hematolojik toksisiteler	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

* Tedaviye devam ederken, risk-yarar değerlendirmesine göre aynı veya daha düşük dozda yeniden başlanır. Toksisite tekrar oluşursa, günlük dozu 140 mg azaltılır.
Kalp yetmezliği veya kardiyak aritmi olayları için önerilen doz modifikasyonları aşağıdaki gibidir:

Olaylar	**Toksisite Meydana Gelmesi**	**İyileşme Sonrası MHL Doz Modifikasyonu**	**İyileşme Sonrası KLL/WM Doz Modifikasyonu**
Derece 2 kalp yetmezliği	Birinci	420 mg/gün dozunda yeniden başlanır.	280 mg/gün dozunda yeniden başlanır.
	İkinci	280 mg/gün dozunda yeniden başlanır.	140 mg/gün dozunda yeniden başlanır.
	Üçüncü	IMBRUVICA'yı kesin	
Derece 3 kardiyak aritmiler	Birinci	420 mg/gün dozunda yeniden başlanır. †	280 mg/gün dozunda yeniden başlanır. †
	İkinci	IMBRUVICA'yı kesin	
Derece 3 veya 4 kalp yetmezliği Derece 4 kardiyak aritmiler	Birinci	IMBRUVICA'yı kesin	

† Tedaviye devam etmeden önce risk-yararı değerlendirin.

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 turunçgiller 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 0-18 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda etkililiği ortaya konmadığından kullanımı tavsiye edilmemektedir. Matür B hücreli non-Hodgkin lenfomlı hastalara ilişkin mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır.

Geriyatrik 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 olay 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 eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

IMBRUVICA ile birlikte antikoagülan veya trombosit fonksiyonunu inhibe eden (antiplatelet ajanlar) tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanılması majör kanama riskini arttırır. Antikoagülanlarda, antiplatelet ajanlardan daha fazla majör kanama riski gözlenmiştir. IMBRUVICA ile birlikte uygulandığında, antikoagülan 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 bağlı 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 düşünülmelidir. 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 düşünülmelidir.

Enfeksiyonlar
IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonlar gözlenmiştir (sepsis, nötropenik sepsis, bakteri, virüs ya da mantar enfeksiyonları). Bu enfeksiyonların bazıları hastaneye yatma ve ölümle sonuçlanmıştır. Ölümcül 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 düşünülmelidir.

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 ölümcül sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Geçmişte ya da eşzamanlı alınan immünosupresif tedavi koşullarında ölümcül olanları dahil olmak üzere Progresif Multifokal Lökoensefalopati (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 aritmiler ve kardiyak yetmezlik
IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda ölümcül ve ciddi kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği meydana gelmiştir. İleri yaşlı, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ≥2 olan veya kardiyak komorbiditeleri olan hastalar ani ölümcül kardiyak olaylar açısından daha yüksek riske sahip olabilirler. Özellikle akut enfeksiyonlar ya da kardiyak risk faktörleri, hipertansiyon dahil, diyabet hastalığı ve geçmiş bir kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve ventriküler taşiaritmi ve kardiyak yetmezlik vakaları bildirilmiştir.

IMBRUVICA'ya başlamadan önce klinik olarak uygun kardiyak öykü ve fonksiyonun değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalar, tedavi sırasında kardiyak fonksiyonda klinik kötüye gitme belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve klinik olarak değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler açıdan endişeler olan hastalar için ileri değerlendirme (örn., EKG, ekokardiyogram) düşünülmelidir.

Kardiyak olaylar için ilgili risk faktörleri olan hastalarda, alternatif tedavi IMBRUVICA ile tedaviye başlamadan önce dikkatlice yarar/risk değerlendirilerek düşünülebilir.

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 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 birkaç 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 (TLS) 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 lenfohistiyositoz (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 klaritromisinin 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 artırmıştır. 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 eritromisinin eş zamanlı uygulanması C_{maks}'ı 3,4 kat ve EAA'yı 3 kat artırmıştır. 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 fluvoksaminin 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).

<u>İbrutinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:</u>
IMBRUVICA'nın CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılması ibrutinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

18 sağlıklı gönüllüde, güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisinin 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.

Venetoklaks (400 mg) ile kombinasyon halinde ibrutinib (420 mg) çalışmalarındaki KLL hastalarında, venetoklaks için monoterapi verilerine kıyasla venetoklaks maruziyetinde bir artış (EAA bazında yaklaşık 1,8 kat) gözlenmiştir.

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 taşıt ya da makine kullanma kapasitesini değerlendirirken bu dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Güvenlilik profili, dört Faz 2 klinik çalışmada ve sekiz randomize Faz 3 çalışmada IMBRUVICA ile tedavi edilen 1981 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. Hastalara IMBRUVICA ile venetoklaksın kombinasyon halinde sabit süreli verildiği çalışmalar (CLL3011 ve PCYC-1142-CA çalışmaları) haricinde 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 14,7 aydı. KLL/SLL için medyan tedavi süresi 14,7 aydı (52 aya kadar); MHL için medyan tedavi süresi 11,7 aydı (28 aya kadar); WM için medyan tedavi süresi 21,6 aydı (37 aya kadar).

En yaygın görülen advers ilaç reaksiyonları (≥%20) diyare, nötropeni, kas-iskelet ağrısı, hemoraji (örneğin morarma), döküntü, bulantı, trombositopeni, artralji ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. En yaygın Derece 3 veya 4 advers ilaç reaksiyonları (≥%5) arasında nötropeni, lenfositoz, trombositopeni, hipertansiyon ve pnömoni 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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*[#]	12	7
		Üst solunum yolu enfeksiyonu	21	1
		Deri enfeksiyonu*	15	2

	Yaygın	Sepsis*[#] Üriner sistem enfeksiyonu Sinüzit*	3 9 9	3 1 1
	Yaygın olmayan	Cryptococcal enfeksiyonlar* Pneumocystis enfeksiyonlar*[#] Aspergillus enfeksiyonları* Hepatit B reaktivasyonu[@#]	<1 <1 <1 <1	0 <1 <1 <1
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Yaygın	Non-melanom cilt kanseri* Bazal hücreli karsinom Skuamöz hücreli karsinom	5 3 1	1 <1 <1
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni[*] Trombositopeni[*] Lenfositoz[*]	39 29 15	31 8 11
	Yaygın	Febril nötropeni Lökositoz	4 4	4 4
	Seyrek	Lökostaz sendromu	<1	<1
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	İnterstisyel akciğer hastalığı[*,#]	2	<1
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hiperürisemi	9	1
	Yaygın olmayan	Tümör lizis sendromu	1	1
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi Baş ağrısı	12 19	<1 1
	Yaygın	Periferal nöropati[*]	7	<1
	Yaygın olmayan	Serebrovasküler olaylar[#] Geçici iskemik atak İskemik inme[#]	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bulanıklığı	6	0
	Yaygın olmayan	Göz kanaması[‡]	<1	0
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kardiyak yetmezlik[*,#] Atriyal fibrilasyon	2 8	1 4
	Yaygın olmayan	Ventriküler taşiaritmi[*,#] Kardiyak arrest[#]	1 <1	<1 <1
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Kanama*[#] Morarma* Hipertansiyon*	35 27 18	1 <1 8
	Yaygın	Burun kanaması Peteşi	9 7	<1 0
	Yaygın olmayan	Subdural hematom[#]	1	<1
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare Kusma Stomatit* Bulantı Kabızlık Dispepsi	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 <1 <1
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Karaciğer yetmezliği*[,#]	<1	<1
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü*	34	3
	Yaygın	Ürtiker Eritem Tırnak kırılması	1 3 4	<1 <1 0
	Yaygın olmayan	Anjiyoödem Pannikülit* Nötrofilik dermatozlar* Piyojenik granülom	<1 <1 <1 <1	<1 <1 <1 0

	Çok seyrek	Stevens Johnson sendromu	<1	<1
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji Kas spazmları Kas-iskelet ağrısı*	24 15 36	2 <1 3
Renal ve üriner hastalıklar	Yaygın	Akut böbrek yetmezliği[#]	<2	<1
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Pireksi Periferik ödem	19 16	1 1
Araştırmalar	Çok yaygın	Kan kreatinin artışı	10	<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 1981 hastadan %6'sı temelde advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak tedaviyi kesmiştir. Bu advers ilaç reaksiyonlarının başında pnömoni, atriyal fibrilasyon, nötropeni, döküntü, trombositopeni ve kanamagelir. Hastaların yaklaşık %8'inde dozun azaltılmasına neden olan advers ilaç reaksiyonları görülmüştür.

Geriyatrik popülasyon

IMBRUVICA ile tedavi gören 1981 hastanın %50'si 65 yaş veya daha üzerinde idi. IMBRUVICA ile tedavi edilen yaşlı hastalarda Derece 3 veya üzeri pnömoni (65 yaş ve üzeri hastaların %11'ine karşılık 65 yaş altındaki hastaların %4'ünde) ve trombositopeni (65 yaş ve üzeri hastaların %11'ine karşılık 65 yaş altındakilerin %5'i) daha sık meydana gelmiştir.

Uzun dönem güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 %11olmuştur.

Pediatrik popülasyon

Güvenlik değerlendirmesi, rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid ve deksametazon (RICE) rejimi veya rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubisin ve deksametazon (RVICI) rejimi ile kombinasyon halinde arka plan tedavisi olarak ya da nüks eden veya refrakter matür B hücreli non-Hodgkin lenfomalı pediyatrik ve genç erişkin hastalarda (3 ila 19 yaş arası) tek başına arka plan tedavisi olarak IMBRUVICA'nın bir Faz 3 çalışmasından elde edilen verilere dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Bu çalışmada hiçbir yeni advers reaksiyon gözlenmemiştir.

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), Diffüz 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 aktivasyonuyla sonuçlanır. Preklinik çalışmalar, ibrutinibin *in-vivo* malign B-hücre çoğalması ve sağ kalımının yanı sıra, *in-vitro* hücre göçü ve substrat adezyonunu engellediğini göstermektedir.

Klinik öncesi tümör modellerinde, ibrutinib ve venetoklaks kombinasyonu, her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla artmış hücresel apoptoz ve anti-tümör aktivite ile sonuçlanmıştır. İbrutinib tarafından gerçekleştirilen BTK inhibisyonu, KLL hücrelerinin bir hücre sağkalım yolu olan BCL-2'ye bağımlılığını arttırırken, venetoklaks da BCL-2'yi inhibe ederek apoptoza öncülük eder.

Lenfositoz
Tedaviye başlanmasıyla birlikte, IMBRUVICA ile tedavi edilen KLL hastalarının yaklaşık dörtte üçünde sıklıkla lenfadenopatide 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 lenfositoz 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'lik supraterapötik 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 supraterapötik 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. 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;76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medyan DOR (CR+PR) (ay)	17,5 (15,8, NR)
İlk yanıta 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 ekstranodal 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.

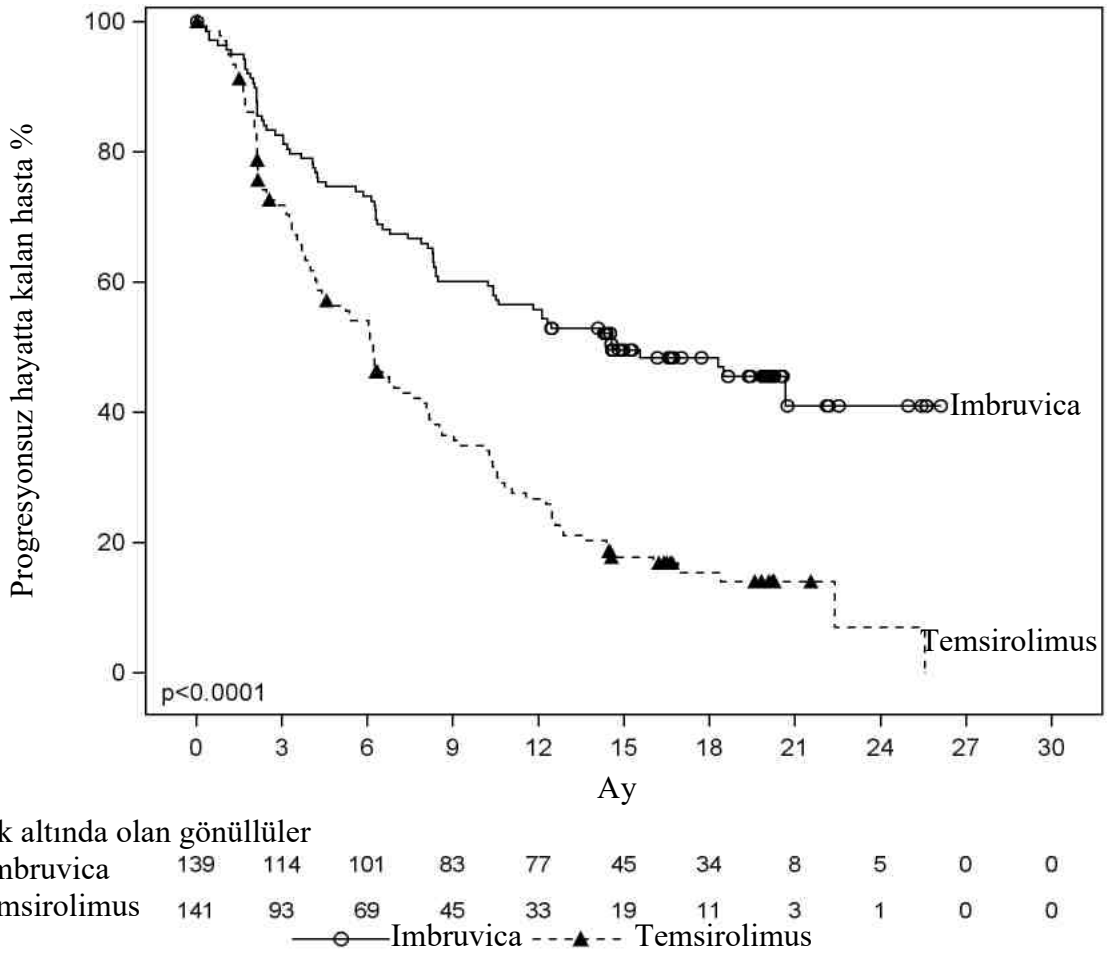
Tablo 3: Relaps veya Refrakter MHL Hastalarında Etkililik Sonuçları (Çalışma MCL3001)

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



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 yapabilmiştir.

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'ydi. 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 β2 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

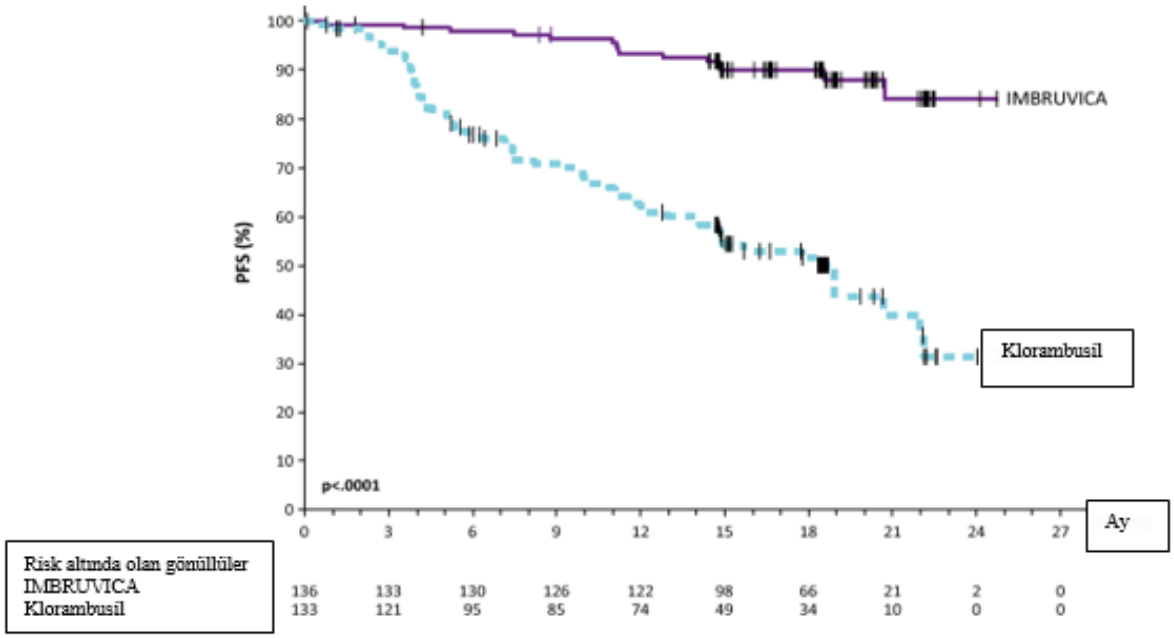
Sonlanım Noktası	**IMBRUVICA N=136**	**Klorambusil N=133**
PFS[a]		
Olay sayısı (%)	15 (11)	64 (48,1)
Medyan (%95 GA), ay	Ulaşılmamıştır	18,9 (14,1, 22)
HR (%95 GA)	0,161 (0,091, 0,283)	
ORR[a] (CR+PR)	%82,4	%35,3
P değeri	<0,0001	
OS[b]		
Ölüm olayı sayısı (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (%95 GA)	0,163 (0,048,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

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

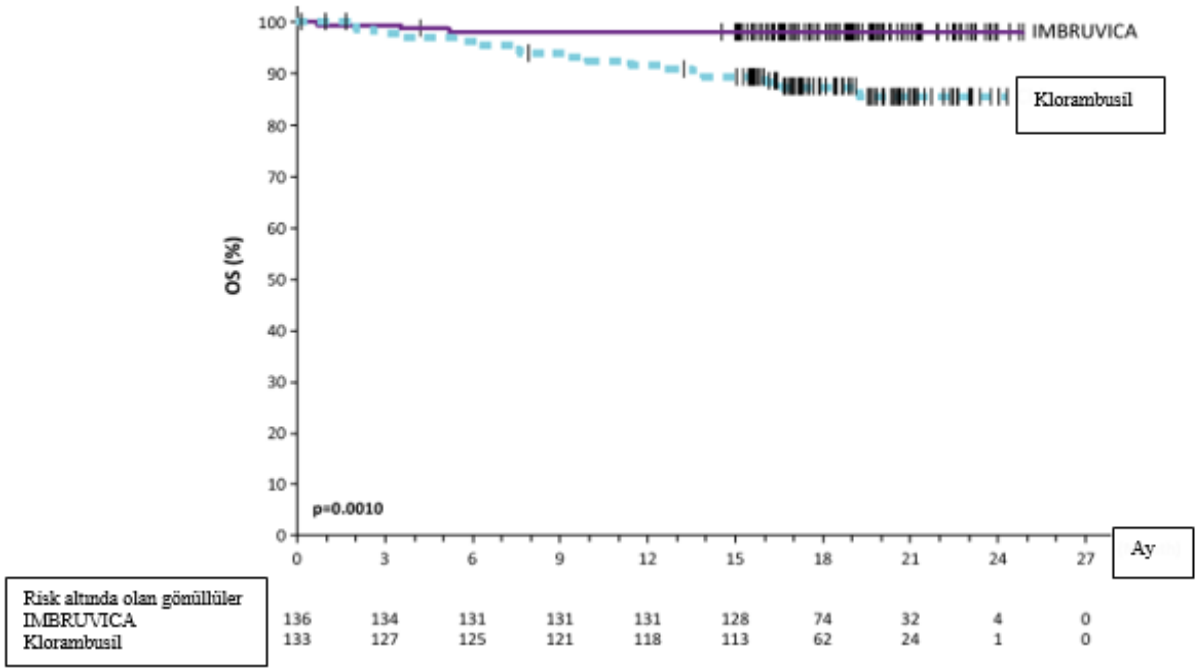
[a] IRC tarafından değerlendirilen medyan 18,4 aylık takip.

[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)



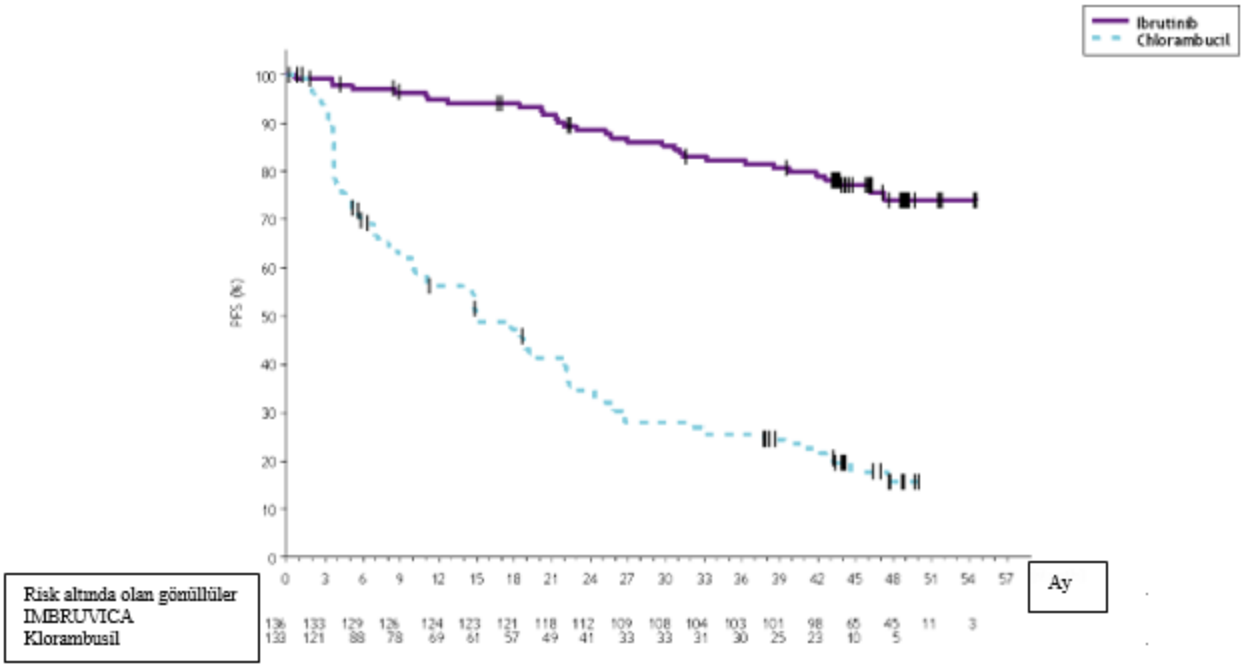
Şekil 3: PCYC-1115-CA Çalışmasında Kaplan-Meier OS Eğrisi (ITT Popülasyonu)



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]).

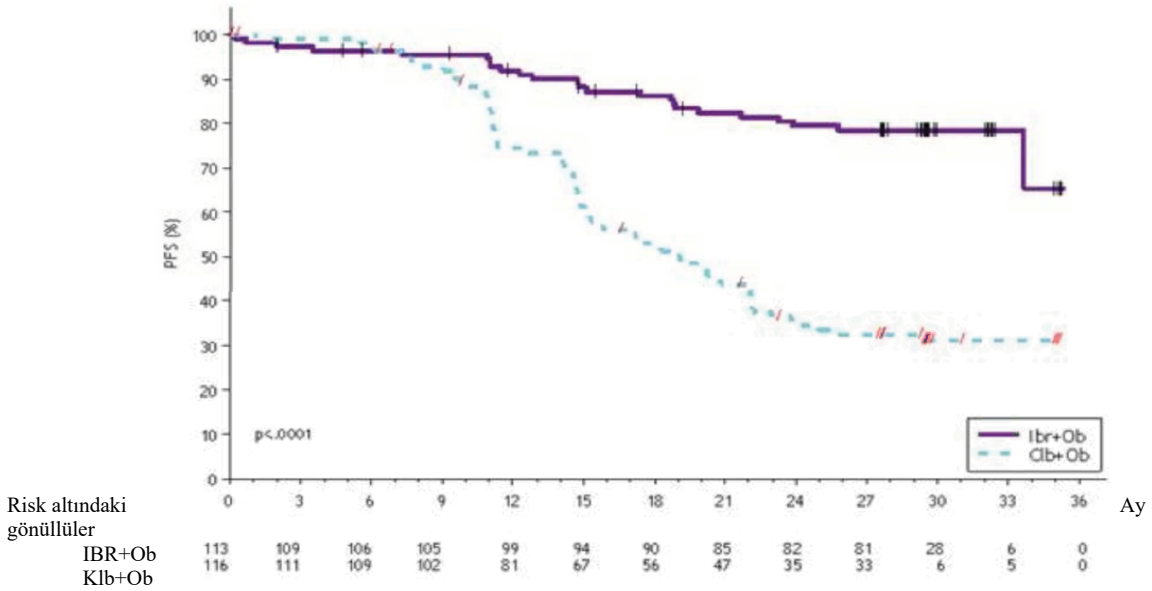
İlerlemesiz sağkalım (PFS), IWCLL kriterlerine göre IRC tarafından incelenmiştir ve IMBRUVICA kolunda ölüm ve ilerleme riskinde istatistik açıdan anlamlı %77 oranında bir düşüş olduğuna işaret etmiştir. Çalışmadaki 31 aylık medyan izlem süresinde, IMBRUVICA + obinutuzumab kolunda medyan PFS'ye ulaşılmamıştır 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 tamamlanamamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt (CRi) olan 1 hasta dahil.
c PR = PR + nPR

Şekil 5: PCYC-1130-CA Çalışmasında PFS İçin Kaplan-Meier Eğrisi (ITT Popülasyonu)



İbrutinibin tedavi etkisi yüksek riski KLL/SLL popülasyonda tutarlıdır (del 17p/TP53 mutasyonu, del 11q ve/veya mutasyona uğramamış IHGV) 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 IHGV			
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
Kitlesel 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, siklofosfamid 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/m^2 dozunda ve siklofosfamid 250 mg/m^2 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/m^2 dozunda, birinci döngünün 2. gününde 325 mg/m^2 dozunda, izleyen 5 döngünün 1. gününde 500 mg/m^2 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

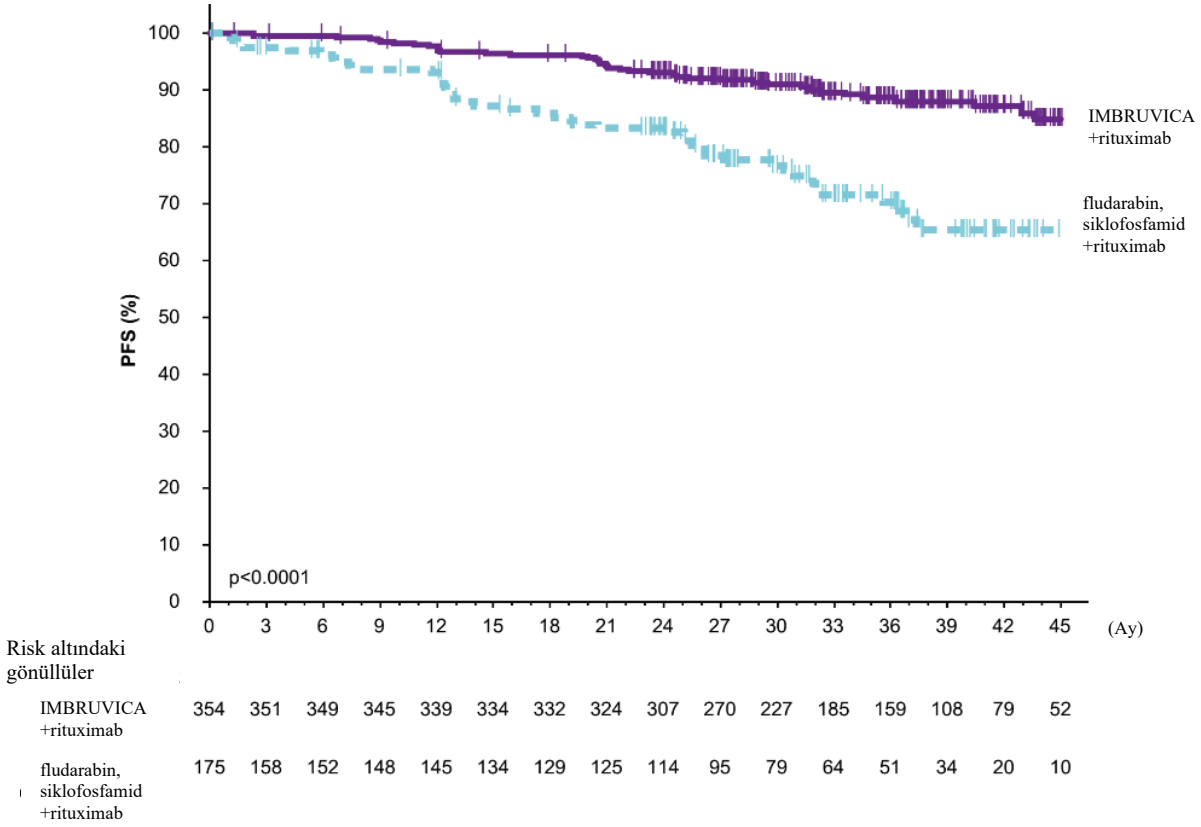
Bitiş noktası	**İbrutinib+ rituksimab (IR) N=354**	**Fludarabin, Siklofosfamid ve Rituksimab (FCR) N=175**
İlerlemesiz sağkalım		
Olay sayısı (%)	41 (12)	44 (25)
Hastalık ilerlemesi	39	38
Ölüm olayları	2	6
Medyan (%95 GA), ay	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (%95 GA)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-değeri[a]	<0,0001	
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 göredir.

[b] Araştırmacı değerlendirmeli.

HR = tehlike oranı; NE = değerlendirilemez

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



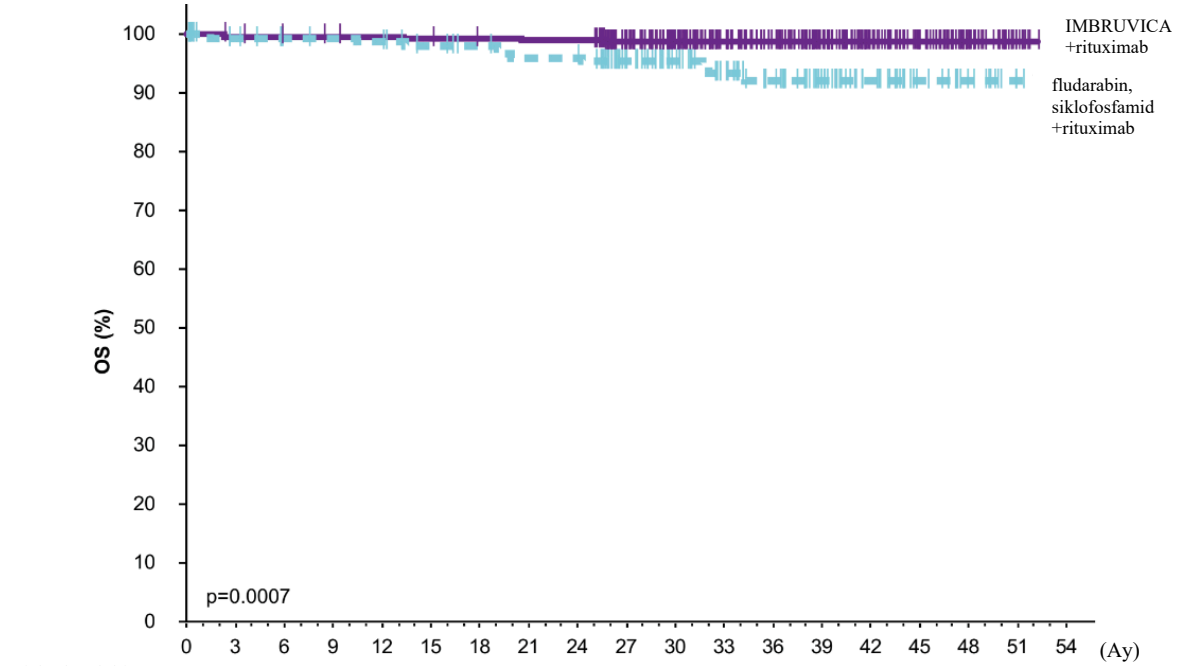
İbrutinibin tedavi etkisi yüksek riskli KLL/SLL popülasyonunda (TP53 mutasyonu, del11q veya mutasyonsuz IGHV) tutarlıdır; PFS HR değeri 0,23 [%95 GA (0,13; 0,4)], p <0,0001, Tablo 8'de gösterilmektedir. Yüksek riskli KLL/SLL popülasyonu için 3 yıllık PFS oranı tahminleri IR ve FCR kollarında sırasıyla %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	529	0,34	0,222; 0,522
Yüksek riskli (TP53/del11q/mutasyonsuz IGHV)			
Evet	313	0,231	0,132; 0,404
Hayır	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Evet	117	0,199	0,088; 0,453
Hayır	410	0,433	0,26; 0,722
Mutasyonsuz IGHV			
Evet	281	0,233	0,129; 0,421
Hayır	112	0,741	0,276; 1,993
Kitlesel hastalık			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai evresi			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Tehlike oranı katmanlaştırılmamış analize dayanmaktadır.

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



Sabit süreli kombinasyon tedavisi
Önceden tedavi edilmemiş KLL hastalarında IMBRUVICA'nın venetoklaks ile kombinasyon halinde sabit süreli tedavisinin güvenliliği ve etkililiği, randomize, açık etiketli bir faz 3 çalışmasında (CLL3011) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önce tedavi edilmemiş, CIRS skoru >6 veya CrCL ≥30 ila <70 mL/dak olan <65 yaş KLL hastaları ve 65 yaş ve üstü yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Del 17p veya bilinen TP53 mutasyonları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar (n=211), venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA veya obinutuzumab ile kombinasyon halinde klorambusil almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. IMBRUVICA + venetoklaks kolundaki hastalar, 3 kür boyunca tek ajan IMBRUVICA ve ardından 12 kür (5 haftalık doz titrasyon programı dahil) venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA almıştır. Her kür 28 gündür. IMBRUVICA günde 420 mg dozda uygulanmıştır. Venetoklaks, 1 hafta boyunca 20 mg ile başlanarak, ardından 1 hafta boyunca her bir 50 mg, 100 mg ve 200 mg doz seviyesinde, ardından önerilen günlük doz olan 400 mg olarak uygulanmıştır. Klorambusil + obinutuzumab koluna randomize edilen hastalar, 6 kür boyunca tedavi görmüştür. Obinutuzumab, 1. kür 1., 8. ve 15. günlerinde 1.000 mg dozunda uygulanmıştır. 2 ila 6. kürlerde, 1. günde 1.000 mg obinutuzumab verilmiştir. Klorambusil, 1 ila 6. kürlerin 1. ve 15. günlerinde 0,5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmıştır. Sabit süreli rejimlerden herhangi birinin tamamlanmasının ardından IWCLL kriterlerine göre progrese olduğu tespit edilen hastalar, tek ajan IMBRUVICA ile tedavi edilebilir.

Medyan yaş 71 (47 ila 93 yaş arası), %58'i erkek ve %96'sı beyaz ırktandır. Tüm hastaların başlangıç ECOG performans durumu 0 (%35), 1 (%53) veya 2 (%12)'dir. Başlangıçta, hastaların %18'i del 11q'lu KLL ve %52'si mutasyona uğramamış IGHV ile başvurmuştur. Tümör lizis sendromu riski için temel değerlendirmede, hastaların %25'inde yüksek tümör yükü vardır. 3 kür tek ajan IMBRUVICA öncü tedavisinden sonra, hastaların %2'sinde

yüksek tümör yükü görülmüştür. Yüksek tümör yükü, herhangi bir lenf nodu ≥10 cm veya herhangi bir lenf nodu ≥5 cm ve mutlak lenfosit sayısı ≥25×10^9/L olarak tanımlanmıştır. 28 aylık medyan takip süresinde, IWCLL kriterlerine göre CLL3011 çalışması için IRC tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları Tablo 9'da, PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 8'de ve minimal kalıntı hastalık oranları (MRD) negatifliği oranları Tablo 10'da sunulmaktadır.

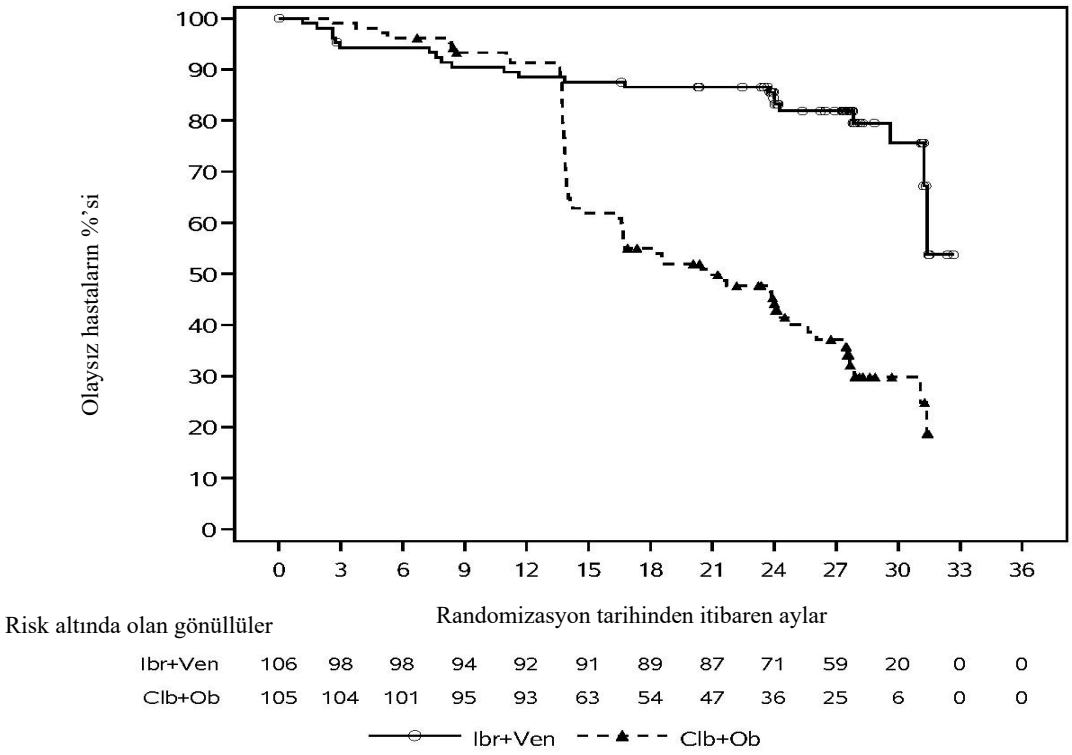
Tablo 9: CLL3011 Çalışmasındaki Etkililik Sonuçları

Bitiş noktası[a]	**IMBRUVICA + Venetoklaks N=106**	**Klorambusil + Obinutuzumab N=105**
İlerlemesiz Sağkalım		
Olay sayısı (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medyan (%95 GA), ay	Ulaşılmamıştır (31,2, Ulaşılmamıştır)	21 (16,6, 24,7)
HR (%95 GA)	0,22 (0,13, 0,36)	
P-değeri[b]	<0,0001	
Tam Yanıt Oranı (%)[c]	38,7	11,4
%95 GA	(29,4, 48)	(5,3, 17,5)
P-değeri[d]	<0,0001	
Toplam Yanıt Oranı (%)[e]	86,8	84,8
%95 GA	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

[a] IRC tarafından değerlendirilen
[b] Katmanlı log-sıra testinden alınan P değeri
[c] IMBRUVICA + venetoklaks kolunda, tamamlanamamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt (CRi) veren 3 hastayı içerir.
[d] Cochran-Mantel-Haenszel ki-kare testinden alınan P değeri
[e] Genel yanıt = CR+CRi+nPR+PR

CR = tam yanıt; CRi = tamamlanamamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt; HR = tehlike oranı; NE = ulaşılamamıştır; nPR = nodüler kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt

Şekil 8: CLL3011 Çalışması KLL Hastalarına ait Kaplan-Meier PFS (ITT popülasyonu) Eğrisi



IMBRUVICA + venetoklaksın tedavi etkisi, 0,23 PFS HR [%95 GA (0,13, 0,41)] ile yüksek riskli KLL popülasyonunda (TP53 mutasyonu, del 11q veya mutasyona uğramamış IGHV) ile tutarlıdır.

Genel sağkalım verileri henüz olgun değildir. 28 aylık medyan takipte, toplam 23 ölümle tedavi kolları arasında anlamlı fark yoktur: IMBRUVICA + venetoklaks kolunda 11 (%10,4) ve klorambusil + obinutuzumab kolunda 12 (%11,4) OS HR 1,048 [%95 GA (0,454, 2,419)]. 6 aylık ek takibin ardından, IMBRUVICA + venetoklaks kolunda ve klorambusil + obinutuzumab kolunda sırasıyla 11 (%10,4) ve 16 (%15,2) ölüm rapor edilmiştir ve tahmini OS HR 0,76'dır [%95 GA (0,352, 1,642].

Tablo 10: CLL3011 Çalışması MRD Negatiflik Oranları

	NGS Testi[a]		**Akış sitometrisi[b]**	
	IMBRUVICA + Venetoklaks N=106	**Klorambusil + Obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + Venetoklaks N=106**	**Klorambusil + Obinutuzumab N=105**
MRD Negatiflik oranı				
Kemik iliği, n (%)	59 (55,7)	22 (21)	72 (67,9)	24 (22,9)
%95 GA	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59, 76,8)	(14,8, 30,9)
P-değeri	<0,0001			

Periferik kan, n (%)	63 (59,4)	42 (40)	85 (80,2)	49 (46,7)
%95 GA	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Tedavinin Tamamlanmasından Sonraki Üç Aydaki MRD Negatiflik Oranı				
Kemik iliği, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
%95 GA	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66)	(9,1, 23,2)
Periferik kan, n (%)	58 (54,7)	41 (39)	65 (61,3)	43 (41)
%95 GA	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52, 70,6)	(31,5, 50,4)

P değerleri Cochran-Mantel-Haenszel ki-kare testinden alınmıştır. NGS ile kemik iliğinde MRD negatiflik oranı için P değeri birincil MRD analizidir.

a Yeni nesil sıralama testi (clonoSEQ) kullanılarak 10-4 eşiğine dayalıdır

b MRD, merkezi laboratuvar başına periferik kan veya kemik iliğinin akış sitometrisi ile değerlendirilmiştir. Negatif durumun tanımı, 10.000 lökosit başına <1 KLL hücresidir (<1×104).

GA = güven aralığı; NGS = yeni nesil sıralama

Tedavinin tamamlanmasından on iki ay sonra, periferik kandaki MRD negatiflik oranları, IMBRUVICA + venetoklaks ile tedavi edilen hastalarda NGS testi ile %49,1 (52/106) ve akış sitometrisi ile %54,7 (58/106) olmuştur ve ilgili zaman noktasında klorambusil + obinutuzumab ile tedavi edilen hastalarda NGS testi ile %12,4 (13/105) ve akış sitometrisi ile %16,2'dir (17/105).

Klorambusil + obinutuzumab ile tedavi edilen 6 hastada TLS bildirilmiş ve venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA'da TLS bildirilmemiştir.

Önceden tedavi edilmemiş KLL hastalarında IMBRUVICA'nın venetoklaks ile kombinasyon halinde sabit süreli tedavisinin güvenliliği ve etkililiği, faz 2, çok merkezli, 2 kohortlu (PCYC-1142-CA) çalışmasının bir kohortunda ayrıca değerlendirilmiştir. Çalışmaya daha önce tedavi edilmemiş 70 yaş veya daha genç KLL hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya 323 hasta alınmış, bunlardan 159 hastaya, 3 kür tek ajan IMBRUVICA ve ardından 12 kür (5 haftalık doz titrasyon programı dahil) venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA'dan oluşan sabit süreli tedavi verilmiştir. Her kür 28 gündür. IMBRUVICA günde 420 mg dozda uygulanmıştır. Venetoklaks, 1 hafta boyunca 20 mg ile başlanarak, ardından 1 hafta boyunca her bir 50 mg, 100 mg ve 200 mg doz seviyesinde, ardından önerilen günlük doz olan 400 mg olarak uygulanmıştır. Sabit süreli rejimin tamamlanmasının ardından IWCLL kriterlerine göre progrese olduğu tespit edilen hastalar, tek ajan IMBRUVICA ile yeniden tedavi edilebilirler.

Medyan yaş 60 (aralık, 33 ila 71), %67'si erkek ve %92'si beyaz ırktandır. Tüm hastaların temel ECOG performans durumu 0 (%69) veya 1'dir (%31). Başlangıçta, hastaların %13'ünde del 17p, %18'inde del 11q, %17'sinde del 17p/TP53 mutasyonu, %56'sında mutasyona uğramamış IGHV ve %19'unda kompleks karyotip vardır. Tümör lizis sendromu riski için temel değerlendirmede, hastaların %21'inde yüksek tümör yükü vardır.

3 kür tek ajan IMBRUVICA öncü tedavisinden sonra, hastaların %1'inde yüksek tümör yükü görülmüştür. Yüksek tümör yükü, herhangi bir lenf nodu ≥10 cm veya herhangi bir lenf nodu ≥5 cm ve mutlak lenfosit sayısı $\geq 25 \times 10^9$/L olarak tanımlanmıştır.

PCYC-1142-CA çalışmasının 28 aylık medyan takip süresinde IWCLL kriterlerine göre IRC tarafından değerlendirilen etkililik sonuçları Tablo 11'de ve minimal rezidüel hastalık (MRD) negatiflik oranları Tablo 12'de sunulmaktadır.

Tablo 11: PCYC 1142-CA Çalışmasındaki Etkililik Sonuçları (Sabit Süreli Kohort)

Sonlanım noktası[a]	**IMBRUVICA + Venetoklaks**	
	Del 17p olmadan (N=136)	**Tüm (N=159)**
Genel Yanıt Oranı, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
%95 GA (%)	(92,1, 99)	(93,3, 99,2)
Tam Yanıt Oranı, n (%)[c]	83 (61)	95 (59,7)
%95 GA (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Medyan CR süresi, ay (aralık)[d]	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

[a] IRC tarafından değerlendirilen
[b] Genel yanıt = CR + Cri + Npr + PR
[c] Tamamlanamamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt (Cri) veren 3 hastayı içerir
[d] A '+' işareti sansürlü bir gözlemi gösterir

CR = tam yanıt; Cri = tamamlanamamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt; Npr = nodüler kısmi yanıt; PR = kısmi yanıt; NE = ulaşılamamıştır

Tablo 12: PCYC 1142-CA Çalışmasında Minimal Rezidüel Hastalık Negatiflik Oranları (Sabit Süreli Kohort)

Sonlanım noktası	**IMBRUVICA + Venetoklaks**	
	Del 17p negatif (N=136)	**Tüm (N=159)**
MRD Negatiflik Oranı		
Kemik iliği, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
%95 GA	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Periferik kan, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
%95 GA	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Tedavinin Tamamlanmasından Sonraki Üç Aydaki MRD Negatiflik Oranı		
Kemik iliği, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
%95 GA	(46, 62,8)	(44,4, 60)
Periferik kan, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
%95 GA	(49, 65,7)	(48,9, 64,3)

MRD, merkezi laboratuvar başına periferik kan veya kemik iliğinin akış sitometrisi ile değerlendirilmiştir. Negatif durumun tanımı, 10.000 lökosit başına <1 KLL hücresidir ($<1 \times 10^4$).
GA = güven aralığı

PCYC-1142-CA'da del 17p/TP53 mutasyonu (n=27) olan hastalarda, IRC değerlendirmesine dayalı genel yanıt oranı %96,3'tür; tam yanıt oranı %55,6'dır ve medyan tam yanıt süresine ulaşılmamıştır (aralık, 4,3 ila 22,6 ay). Tedavi bitiminden 3 ay sonra del 17p/TP53 mutasyonu olan hastalarda kemik iliği ve periferik kanda MRD negatiflik oranı sırasıyla %40,7 ve %59,3'dür.

Venetoklaks ile kombinasyon halinde IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda TLS bildirilmemiştir.

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 analoğu, %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 yanıtlı olan, relaps ya da refrakter 51 hastanın IRC değerlendirmesinde ORR %64,7 (%95 GA; %50,1, %77,6) idi. Lenfositozlu 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 13'de sunulmuştur.

Tablo 13: 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
Lenfositozlu 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 14).

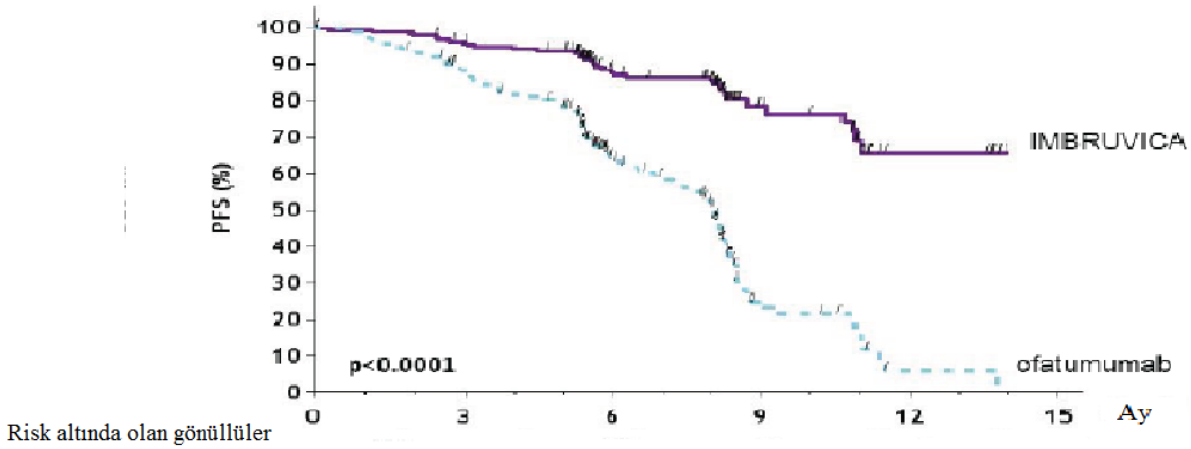
Tablo 14: PFS (PCYC-1112-CA Çalışması) İçin Alt Grup Analizi

	N	**Tehlike oranı**	**%95 GA**
Bütün hastalar	391	0,21	(0,143; 0,308)
17p delesyonu			
Evet	127	0,247	(0,136; 0,45)
Hayır	264	0,194	(0,117; 0,323)
Purin analoğuna refrakter hastalık			
Evet	175	0,178	(0,1; 0,32)
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	(0,1; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,13; 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 9'da gösterilmektedir.

Şekil 9: PCYC-1112-CA Çalışmasına Ait Kaplan-Meier PFS (ITT popülasyonu) Eğrisi

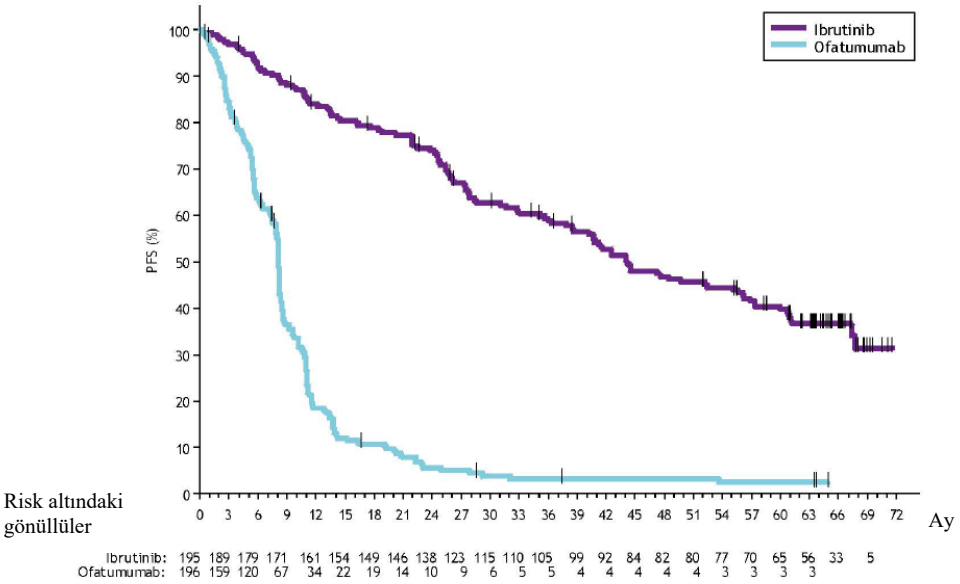


Risk altında olan gönüllüler						
Imbruvica	195	183	116	38	7	0
Ofatumumab	196	161	83	15	1	0

65 aylık takip dönemindeki nihai analiz
PCYC-1112-CA Çalışmasında 65 aylık medyan takip süresi ile IMBRUVICA kolundaki hastalar için, araştırmacı değerlendirmesine göre ölüm veya progresyon riskinde %85 oranında bir azalma gözlenmiştir. IWCLL kriterlerine göre araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS IMBRUVICA 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, 0,2)]). Güncellenmiş Kaplan-Meier PFS eğrisi Şekil 10'da gösterilmektedir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR, ofatumumab kolunda %22,4'e kıyasla IMBRUVICA 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 IMBRUVICA kolunda 65,4 ay [%95 GA (51,61; tahmin edilemez)] ve ofatumumab kolunda 38,5 aydı [%95 GA (19,98; 47,24)]; HR=0,54 [%95 GA (0,41, 0,71]. Medyan OS, IMBRUVICA kolunda 67,7 aydır [%95 GA (61; 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 10: 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/m^2 dozda 30 dakika boyunca IV infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Rituksimab, ilk kürün 1. gününde 375 mg/m^2 dozda ve 2-6. kürlerin 1. gününde 500 mg/m^2 dozda uygulanmıştır. Plasebo + BR tedavisine randomize edilen 90 hasta, IRC tarafından doğrulanan 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 %56'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 15'de sunulmuştur.

Tablo 15: KLL Hastalarında Etkililik Sonuçları (CLL3001 Çalışması)

Sonlanım Noktası	IMBRUVICA+BR N=289	Plasebo+BR N=289
PFSa		
Medyan (%95 GA), ay	Ulaşılmadı	13,3 (11,3, 13,9)
	HR=0,203 (%95 GA: 0,15, 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 ≤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 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: 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 progresyonu ya da kabul edilemez toksisiteye kadar rituksimab ile kombinasyon halinde günde 420 mg IMBRUVICA veya rituksimab ile kombinasyon halinde plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Rituksimab 4 hafta boyunca haftalık 375 mg/m^2 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 (hemoglobin ≤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 0,2 [%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 17'de ve PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 11'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 17: 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.

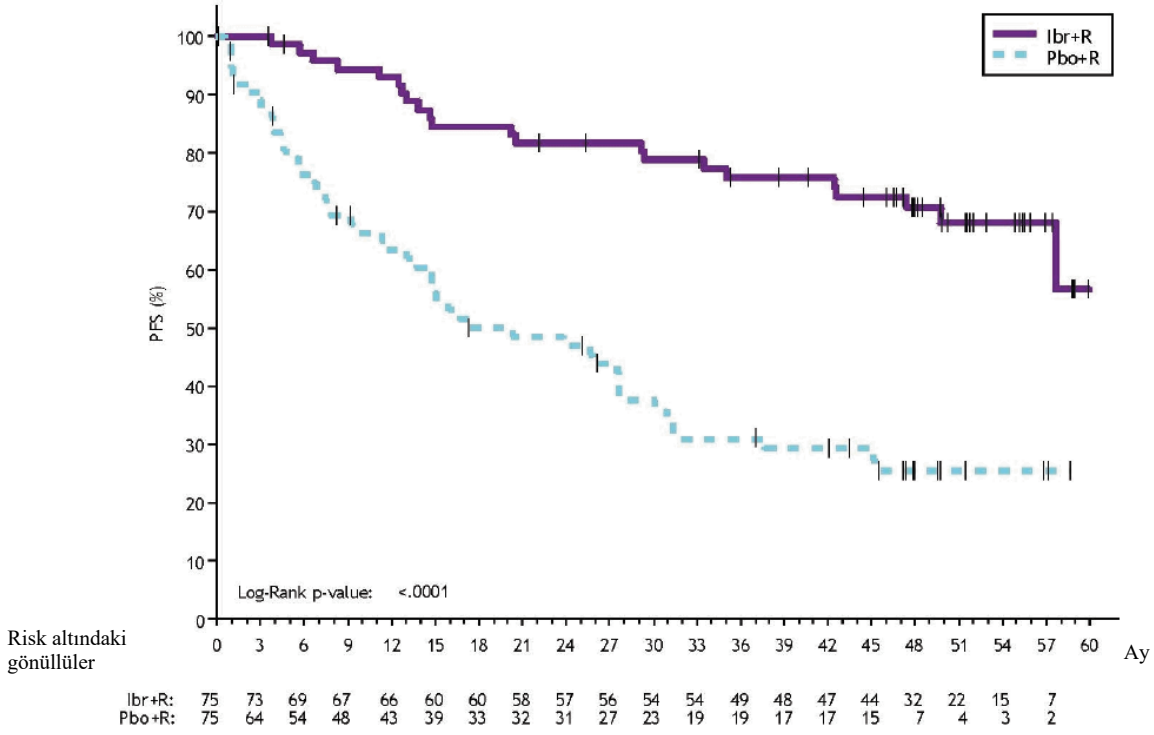
b 4 yıllık PFS tahminleri, IMBRUVICA + R kolunda %70,6 [%95 GA (58,1, 80)] iken plasebo + R kolunda %25,3 [%95 GA (15,3, 36,6)] olmuştur.

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 ≥0,5 g/dL'lik bir iyileşme ile >11 g/dL'ye artış olarak tanımlanır.

Şekil 11: PCYC-1127-CA (Final Analiz) Çalışmasında PFS İçin 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). 61 aylık genel bir takiple, IRC'ye göre monoterapi kolunda PCYC-1127-CA çalışmasında gözlemlenen yanıt oranı %77'dir (%0 CR; %29 VGPR, %48 PR). Medyan yanıt süresi 33 aydı (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 aydı (aralık, 2,07 ila 60,2+ ay).

Pediatrik popülasyon
IMBRUVICA'nın güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği, nükseden veya refrakter matür B hücreli non-Hodgkin lenfoma olan pediyatrik ve genç erişkin hastalarda, IMBRUVICA'nın rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid ve deksametazon (RICE) rejimi veya rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubisin ve deksametazon (RVICI) rejimi ile kombinasyon halinde arka plan tedavisi olarak iki bölümlü, çok merkezli, açık etiketli bir Faz 3 çalışmasında (LYM3003) değerlendirilmiştir.

Çalışmanın 1. kısmı (3 ila 17 yaş arası 21 hasta), 2. kısımdaki (3 ila 19 yaş arası 51 hasta) kullanılacak dozu değerlendirmiştir (bkz. bölüm 5.2).

2. kısımda hastalar, arka plan tedavisi ile günde 440 mg/m^2 (12 yaş altı) veya 329 mg/m^2 (12 yaş ve üzeri) şeklinde IMBRUVICA almak veya 3 döngü tedavi, transplantasyon, hastalık ilerlemesi veya kabul edilemez toksisite tamamlanana kadar tek başına arka plan tedavisi almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

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 ± 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'yı 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
İbrutinib maruziyeti doz ile orantılı olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatik popülasyon:
Popülasyon farmakokinetiği yaşın, dolaşımdan ibrutinib klerensini anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Farmakokinetik veriler, nükseden veya refrakter matür B-hücreli non-Hodgkin lenfomalı çocuklarda, 12 yaş ve üzeri çocuklarda günlük 329 mg/m^2 doz ve 3 yaş ila 12 yaş altı çocuklarda günlük 440 mg/m^2 doz uygulanan ibrutinib maruziyetlerinin genellikle günlük 560 mg doz uygulanan yetişkin hastalarda gözlenen maruziyet aralığı içinde olduğunu göstermektedir.

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

Irk:
Irkın 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 glikoproteinin, ne de OCT2 hariç diğer majör taşıyıcıların bir substratı olmadığını göstermiştir. Dihidrodiol metaboliti ve diğer metabolitler P glikoprotein substratıdır. İbrutinib, P glikoproteinin 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 ≥5,6) azalmış fetus ağırlıklarına neden olmuştur. Sonuçta, fötal 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 ile 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, fötal 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

36 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

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