

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMBRUVICA 140 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 140 mg ibrutinib içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir kapsül 23 mg kroscarmelloz sodyum ve 14 mg sodyum lauril sülfat içerir.

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, 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.

IMBRUVICA,

- 70 yaş ve üzeri veya CIRS* > 6 olması nedeniyle kemoterapiye uygun olmayan ve ilk basamak tedaviye yanıtız/nüks kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında ikinci basamak tedavide,
- 70 yaş üzeri olup CIRS > 6 olması nedeniyle kemo-immüterapiye uygun olmayan del 17p delesyonu/TP53 mutasyonu pozitif olan KLL olgularının ilk basamak tedavisinde,
- CIRS ≤ 6 olup kemo-immüterapiye uygun olan ve del 17p/TP53 pozitif KLL olgularında ilk basamak tedavi sonrası yanıtızlık/nüks durumunda ikinci basamak tedavide endikedir.
- CIRS < 6 olup kemo-immüterapiye uygun olan KLL hastalarında iki seri tedaviye rağmen yanıtızlık/nüks durumunda üçüncü basamak tedavide endikedir.

Del 17p/TP53 mutasyon pozitiflik sınırı > %20'dir.

* Cumulative Illness Rating Scale

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'dir (140 mg'lik dört kapsül).

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

KLL için önerilen IMBRUVICA dozu günde bir kez ağızdan alınan 420 mg'dir (140 mg'lik üç kapsül).

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

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 IMBRUVICA dozu günde 140 mg'a (bir kapsül) düşürülmelidir.

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

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

Bu toksisiteler için önerilen doz modifikasyonları aşağıdaki gibidir:

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

Unutulan dozlar

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

İbrutinib karaciğerde metabolize edilir. Bir karaciğer yetmezliği çalışmasında, veriler ibrutinib maruziyetinde artış ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.2).

Hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı A), önerilen doz günde 280 mg'dır (2 kapsül). Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı B), önerilen doz günde 140 mg'dır (1 kapsül). Hastalar IMBRUVICA toksisitesi belirtileri açısından izlenir ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda IMBRUVICA kullanılması önerilmez (Child-Pugh sınıfı C).

Şiddetli kalp hastalığı:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ibrutinibe 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 hemorajik olay bildirimleri olmuştur. Bunlar arasında kontüzyon, burun kanaması ve peteşi gibi önemsiz kanama olayları ve gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanama ve hematüri gibi bazıları ölümcül olan, önemli kanama olayları yer alır.

Varfarin ya da diğer K vitamini antagonistlerine gereksinim duyan hastalar IMBRUVICA'nın faz 2 ve 3 çalışmalarından hariç tutulmuştur. Varfarin ya da diğer K vitamini antagonistleri IMBRUVICA ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır. Balık yağı, E vitamini ve keten tohumu gibi gıda takviyeleri de kullanılmamalıdır. Trombosit fonksiyonunu inhibe eden ilaçlara ya da diğer antikoagülan ilaçlara gereksinimi olan hastalarda IMBRUVICA kanama riskini artırabilir. Antikoagülan terapi kullanılması durumunda özel bakım uygulanmalıdır. Konjenital kanama diyatezi olan hastalar incelenmemiştir.

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

Lökostaz

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

Enfeksiyonlar

IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonlar gözlenmiştir (sepsis, nötropenik sepsis, bakteri, virüs ya da mantar enfeksiyonları). Bu enfeksiyonların bazıları hastaneye yatma ve ölümlerle sonuçlanmıştır. Ölümcül enfeksiyonları olan hastaların çoğunda nötropeni de vardır. Hastalar ateş, nötropeni ve enfeksiyonlar açısından izlenmeli ve endike olduğu gibi uygun anti-enfektif tedavi başlatılmalıdır.

Sitopeniler

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

Atriyal fibrilasyon / atriyal çarpıntı

Özellikle kardiyak risk faktörleri, akut enfeksiyonları ve geçmiş bir atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastalarda olmak üzere, IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda atriyal fibrilasyon ve atriyal çarpıntı bildirilmiştir. Hastalar atriyal fibrilasyon açısından periyodik olarak klinik gözlem altında tutulmalıdır. Aritmik semptomlar ya da yeni başlayan dispne yaşayan hastalar klinik olarak değerlendirilmeli ve endike ise, bir elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Antikoagülan tedavisi gerektiren atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, IMBRUVICA'ya alternatif tedaviler düşünülmelidir. IMBRUVICA ile tedavi sırasında atriyal fibrilasyon gelişirse, hastalar tromboembolik hastalıkların riskleri açısından derinlemesine incelenmelidir.

Yüksek riskli hastalarda ve IMBRUVICA alternatiflerinin uygun olmadığı durumlarda, antikoagülanlar ile çok yakından takip ederek tedavi düşünülmelidir.

Tümör lizis sendromu

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

Non-melanom cilt kanseri

Toplanmış randomize Faz 3 çalışmalarında, IMBRUVICA ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırılan ilaçlara oranla daha sık non-melanom cilt kanseri bildirilmiştir. Hastalar non-melanom cilt kanseri açısından yakından takip edilmelidir.

QT aralığı üzerine etkileri

Bir faz 2 çalışmasında, EKG değerlendirmeleri IMBRUVICA'nın QTcF'de hafif bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir (ortalama 7.5 ms). Bu bulgunun temelinde yatan mekanizma ve güvenilirlik açısından anlamı bilinmemekle birlikte, klinisyenler ilave QTc süresi kısalması açısından risk altında olan hastalara (örneğin, konjental kısa QT sendromu ya da böyle bir sendroma dair aile öyküsü olan hastalar) ibrutinib reçete ederken, klinik karar kullanmalıdır.

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 çıkar. Bu sebeple, IMBRUVICA'nın güçlü ya da orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri/indükleyiciler 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 indükleyicinin 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).

Her bir kapsül 3 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dolayısıyla bu ilacın üç veya dört kapsüllük her bir dozu 1 mmol'den (veya 23 mg'dan) daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbrutinib primer olarak CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir.

İbrutinibin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilen ilaçlar:

IMBRUVICA ve orta güçte ya da güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı ibrutinib maruziyetini arttırabileceği için, böyle bir kullanımdan kaçınılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

18 sağlıklı gönüllüde, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün aç karnına eş zamanlı uygulaması ibrutinib maruziyetini (C_{maks} ve EAA) sırasıyla 29 ve 24 misli arttırmıştır. Aç karnına koşullarının kullanıldığı simülasyonlar güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin ibrutinib EAA'sını 14 kat etkilediğini göstermektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerin (örneğin, ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, klaritromisin, telitromisin, itrakonazol, nefazadon ve kobisistat) kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer fayda riskten fazlaysa ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kullanımı zorunluysa IMBRUVICA dozu 140 mg'a (1 kapsül) indirilir ya da tedavi 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

Aç karnına koşullarının kullanıldığı simülasyonlar orta güçte CYP3A4 inhibitörleri olan diltiazem, eritromisin ve vorikonazolün ibrutinib EAA'sını 5 – 9 kat artırdığını göstermiştir. Orta güçte inhibitörlerin (örneğin, vorikonazol, eritromisin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, siprofloksasin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron) kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer orta güçte bir CYP3A4 inhibitörünün kullanılması gerekiyorsa, IMBRUVICA dozu inhibitör kullanımı süresince 140 mg'a (1 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

Klinik olarak anlamlı aç karnına koşullarının kullanıldığı simülasyonlar zayıf CYP3A4 inhibitörleri olan azitromisin ve fluvoksaminin ibrutinib EAA'sını <2 misli yükseltebileceğini göstermiştir. Hafif güçte inhibitörler ile kombinasyonunda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Hastalar toksisite açısından yakından izlenmeli ve gerektiği gibi doz modifikasyon kılavuzları takip edilmelidir.

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

İbrutinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

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

18 sağlıklı gönüllüde, güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin 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 (Sarıkantaron) 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.

İbrutinibin çözünürlüğü pH'a bağlı olduğundan, mide pH'ını artıran ilaçların (proton pompası inhibitörleri gibi) ibrutinib maruziyetini azaltabileceğine dair teorik bir risk bulunmaktadır. Bu etkileşim *in vivo* ortamda çalışılmamıştır.

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 bırakılmaz. Gastrointestinal kanalda bir etkileşim potansiyelini en aza indirmek üzere, digoksin veya metotreksat gibi dar bir tedavi 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 ilaçların, rosuvastatin gibi, maruziyetini artırır.

In vitro verilere göre, ibrutinib, bağırsak düzeyinde CYP3A4'ün zayıf ve reversibl bir inhibitörüdür ve bu nedenle bağırsaktaki CYP3A4 metabolizmasına duyarlı CYP3A4 substratlarına maruziyeti artırabilir. Bu etkileşimle ilgili klinik veri bulunmamaktadır. İbrutinible birlikte CYP3A4 substratları oral yoldan dar bir terapötik aralıkta (dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, siklosporin, sirolimus ve takrolimus) uygulanacağı zaman dikkat edilmelidir.

In vitro verilere göre ibrutinib, zayıf bir CYP2B6 indükleyicisidir ve CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ve MRP2 gibi temel androstan reseptörü (CAR) yoluyla düzenlenen diğer enzimlerin ve transporterlerin ekspresyonunu etkileme potansiyeli bulunmaktadır. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir ama ibrutinible birlikte kullanılan (efavirenz ve bupropion gibi) CYP2B6 substratlarının ve birlikte düzenlenen enzimlerin maruziyeti düşebilir.

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)

İbrutinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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. Ibrutinibin 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

Ibrutinibin veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğana/bebeğe 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). Ibrutinibin insan fertilitesi üzerine verisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

IMBRUVICA kullanan bazı hastalarda yorgunluk, baş dönmesi ve asteni bildirilmiş olup, bir hastanın taşıt ya da makine kullanma kapasitesini değerlendirirken bu dikkate alınmalıdır. Tedavi sırasında bu olaylardan herhangi birini yaşayan hastalar araç veya makine kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Güvenlilik profili, üç faz 2 klinik çalışma (Waldenström makroglobulinemisi (WM) çalışmalarına dahil 63 hasta) ve iki randomize faz 3 çalışmada (daha önce tedavi edilmemiş Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) çalışmalarına dahil 135 hasta) IMBRUVICA ile tedavi edilen 555 hastanın verisinden ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir.

Klinik çalışmalarda MHL hastaları günde bir kez 560 mg, KLL veya WM (Waldenström makroglobulinemisi) hastaları da günde bir kez 420 mg IMBRUVICA almışlardır. Klinik çalışmalardaki bütün hastalar hastalık progresyonuna veya daha fazla tolere edilemediği ana kadar IMBRUVICA kullanmışlardır.

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

Tablolaştırılmış advers ilaç reaksiyonları

MHL, KLL veya WM için, advers ilaç reaksiyonları ve pazarlama sonrası advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklık derecelerine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her sıklık gruplamasında ciddiyette azalma sırasına göre sunulmaktadır.

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

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm dereceler)	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Pnömoni* Üst solunum yolu enfeksiyonu Üriner sistem enfeksiyonu Sinüzit* Deri enfeksiyonu*
	Yaygın	Sepsis*
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Yaygın	Non-melanom cilt kanseri* Bazal hücreli karsinom Skvamöz hücreli karsinom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni Trombositopeni Anemi
	Yaygın	Febril nötropeni Lökositoz Lenfositoz
	Yaygın olmayan	Lökostaz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Dehidratasyon Hiperürisemi
	Yaygın olmayan	Tümör lizis sendromu
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş dönmesi Baş ağrısı
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bulanıklığı
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Kanama* Çürük (morarma)*
	Yaygın	Subdural hematom Burun kanaması Peteşi Hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare Kusma Stomatit* Bulantı Kabızlık

	Yaygın	Ağızda kuruluk
Hepato-biliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği*. ^a
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü*
	Yaygın	Eritem
	Yaygın olmayan	Anjiyoödem Ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji Kas spazmları Kas-iskelet ağrısı*
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Pireksi Periferik ödem

* Çoklu advers reaksiyon şartlarını içerir.

^a Pazarlama sonrası deneyimlere ait spontan raporlardan

Advers ilaç reaksiyonlarına bağlı tedavi sonlandırması ve doz azaltımı

KLL, MHL veya WM için IMBRUVICA ile tedavi olan 555 hastadan %4'ü temelde advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak tedaviyi kesmiştir. Bu advers ilaç reaksiyonlarının başında enfeksiyonlar, subdural hematoma ve atriyal fibrilasyon gelir. Hastaların yaklaşık %6'sında dozun azaltılmasına neden olan advers ilaç reaksiyonları görülmüştür.

Yaşlılar

IMBRUVICA ile tedavi gören 555 hastanın %65'i 65 yaş ve üzerinde idi. Derece 3 veya daha yüksek advers ilaç reaksiyonları IMBRUVICA ile tedavi edilen yaşlı hastalarda daha sık meydana gelmiştir (65 yaş ve üzeri hastaların %48'ine karşı genç hastaların %41'i). Pnömoni, atriyal fibrilasyon ve üriner sistem enfeksiyonu IMBRUVICA ile tedavi edilen yaşlı hastalarda daha sık meydana gelen Derece 3 veya daha yüksek advers ilaç reaksiyonlarıdır.

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 çalışma ile 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: L01XE27.

Etki mekanizması

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

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 bir kaç haftasında meydana gelir (medyan 1.1 hafta) ve tipik olarak MHL hastalarında medyan 8.0 hafta ve KLL hastalarında medyan 18.7 haftada düzelir. Bazı hastalarda dolaşımdaki lenfosit sayısında büyük artışlar görülmüştür (örneğin, >400.000/mcL).

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Mantle Hücreli Lenfoma

Relapslı ya da refrakter MHL hastalarında IMBRUVICA'nın güvenliliği ve etkililiği, 111 hastayı kapsayan açık-etiketli, çok-merkezli bir faz 2 çalışmada değerlendirilmiştir (PCYC-1104-CA Çalışması). Medyan yaş 68 yıl idi (aralık, 40 ila 84 yıl), hastaların % 77'si erkek ve %92'si beyaz ırktandı. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 3 ya da üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tanıdan itibaren geçen medyan süre 42 aydı; önceki tedavilerin medyan sayısı 3 olup (aralık, 1 ila 5 tedavi), hastaların % 35'ine daha önceden yüksek doz kemoterapi, % 43'üne bortezomib, % 24'üne lenalidomid ve % 11'ine de daha önce kök hücre nakli uygulanmıştır. Başlangıçta, taramada hastaların % 39'unda hacimli 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 genel yanıt oranı (ORR) ve Yanıt süresi (DOR) (PCYC-1104-CA Çalışması)

	Toplam N = 111
ORR (%)	67.6
% 95 GA (%)	(58.0, 76.1)
CR (%)	20.7
PR (%)	46.8
Medyan DOR (CR+PR) (ay)	17.5 (15.8, NR)
İlk yanıtı kadar geçen medyan süre, ay (aralık)	1.9 (1.4-13.7)
CR'ye kadar geçen medyan süre, ay (aralık)	5.5 (1.7, 11.5)

GA = güven aralığı; CR = tam yanıt;
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 tahmini medyan yanıt süresi 19.6 ay olarak saptanmıştır.

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

Kronik Lenfositik Lösemi

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 (1 - 12 tedavi aralığı) idi; hastaların % 92.2'si geçmişte bir nükleozid analogu, % 98.0'ı rituksimab, % 86.3'ü bir alkileyici, % 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 pozitifliği ve % 31.4'ünde 11q delesyonu pozitifliği vardı.

Genel yanıt oranı, 2008 KLL Uluslararası Çalışması (IWCLL) kriterlerine göre araştırmacı ve IRC tarafından değerlendirilmiştir. Medyan 16.4 aylık bir takip sürecinde tümü kısmi yanıt olan, relaps ya da refrakter 51 hastanın IRC'ca genel yanıt oranı % 64.7 (% 95 GA; % 50.1, %77.6) idi. Lenfositözlu kısmi yanıt dahil genel yanıt oranı %70,6'dır. Yanıtı kadar geçen ortalama süre 1.9 aydır. DOR 3.9 ile 24.2+ ay arasında değişmiştir. Medyan yanıt süresine 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 (300/2000 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 ve % 31'inde de 11q delesyonu mevcuttu.

IRC tarafından IWCLL kriterlerine göre değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) IMBRUVICA kolundaki hastalar için ölüm ya da progresyon riskinde % 78 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ortaya koymuştur. Genel sağkalım analizi (OS) IMBRUVICA kolundaki hastalar için ölüm riskinde % 57 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ortaya koymuştur. PCYC-1112-CA çalışması için etkililik bulguları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Kronik Lenfositik Lösemi hastalarında gözlenen etkililik bulguları (PCYC-1112-CA Çalışması)

Sonlanım noktası	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medyan Progresyonsuz Sağkalım	ulaşılmamıştır	8.1 ay
Genel sağkalım ^a	Tehlike oranı = 0.215 [% 95 GA: 0.146; 0.317]	
	Tehlike oranı = 0.434 [% 95 GA: 0.238; 0.789] ^b	
	Tehlike oranı = 0.387 [% 95 GA: 0.216; 0.695] ^c	
Genel yanıt oranı ^{d,e} (%)	42.6	4.1
Lenfositözlu PR dahil genel yanıt oranı ^d (%)	62.6	4.1

^a Medyan genel sağkalım (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; genel yanıt oranı (ORR) için $p < 0.0001$.

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 4).

Tablo 4: Progresyonsuz sağkalım (PCYC-1112-CA Çalışması) için alt grup analizi

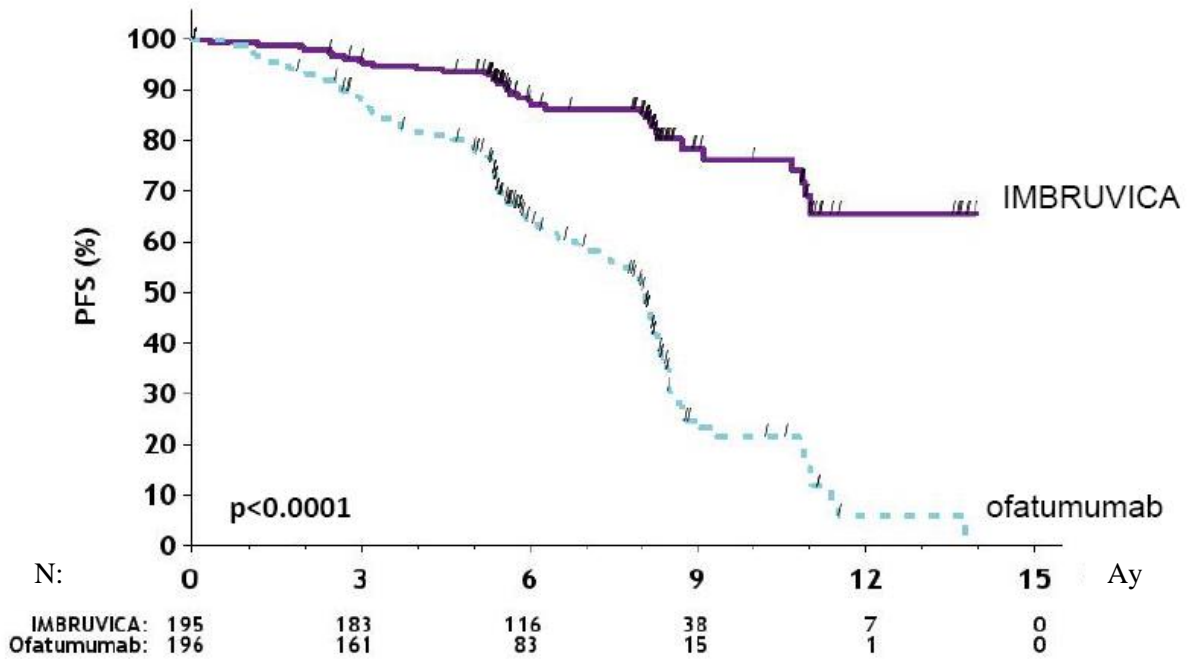
	N	Tehlike oranı	% 95 GA
Bütün hastalar	391	0.210	(0.143, 0.308)
17p delesyonu			
Evet	127	0.247	(0.136, 0.450)
Hayır	264	0.194	(0.117, 0.323)

Purin analoguna refrakter hastalık			
Evet	175	0.178	(0.100, 0.320)
Hayır	216	0.242	(0.145, 0.404)
Yaş			
< 65	152	0.166	(0.088, 0.315)
≥ 65	239	0.243	(0.149, 0.395)
Daha önce alınan tedavi sayısı			
< 3	198	0.189	(0.100, 0.358)
≥ 3	193	0.212	(0.130, 0.344)
Kitlesel (bulky) hastalık			
< 5 cm	163	0.237	(0.127, 0.442)
≥ 5 cm	225	0.191	(0.117, 0.311)

Tehlike oranı tabakalandırılmamış analize dayanır.

Progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri sırasıyla Şekil 1’de gösterilmektedir.

Şekil 1: PCYC-1112-CA Çalışmasına ait Kaplan-Meier Progresyonsuz Sağkalım (ITT popülasyonu) eğrisi



5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İbrutinib oral uygulama sonrasında 1 ila 2 saatlik medyan T_{maks} değeri ile hızla emilir. Aç koşullarda (n=8) mutlak biyoyararlanım % 2.9’dur (% 90 GA = 2.1 – 3.9) ve bir öğün ile birlikte kullanıldığında iki katına çıkar. İbrutinibin farmakokinetiği farklı B hücreli maligniteleri olan hastalarda anlamlı bir farklılık göstermez. İbrutinib maruziyeti 840 mg’a kadar olan dozlarda artar. Dozun 560 mg olarak uygulandığı hastalarda gözlenen kararlı

durum EAA değeri (ortalama \pm standart sapma) 953 ± 705 ng*sa/mL'dir. İbrutinibin aç karnına alınması ile yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltıdan 30 dakika önce, 30 dakika sonra (tok koşullar) ya da yüksek yağlı bir kahvaltıdan 2 saat sonrasına kıyasla maruziyetin yaklaşık %60'ına (EAA_{son}) neden olmuştur.

Dağılım:

İbrutinibin insan plazma proteinlerine *in vitro* geri dönüşümlü bağlanması %97.3 olup, 50 ila 1000 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]-İbrutinib uygulamasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık % 90'ı 168 saat içerisinde atılmış olup, bunun büyük bölümü (% 80) feçeste ve % 10'undan azı idrarda atılmıştır. Değişmemiş ibrutinib radyoaktif olarak etiketlenmiş boşaltım ürününün feçeste yaklaşık %1'ini oluşturur ve idrarda görülmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşı altı hastalarda IMBRUVICA ile farmakokinetik çalışması yapılmamıştır.

Cinsiyet:

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

İrk:

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

Vücut ağırlığı:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

İbrutinib karaciğerde metabolize olur. Kanserli olmayan hastalarda, açlık koşullarında 140 mg IMBRUVICA'nın verildiği bir karaciğer yetmezliği çalışması yürütülmüştür, Hafif (n=6, Child Pugh Sınıf A), orta (n=10, Child Pugh Sınıf B) ve şiddetli (n=8, Child Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda bozulmuş karaciğer fonksiyonu bireyler arasında önemli ölçüde değişmekte olup, ortalama olarak ibrutinib maruziyetinde (EAA_{son}) sırasıyla 2.7-, 8.2- ve 9.8- misli 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 misli 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. İbrutinib'in hassas bir CYP3A4 substratı olması sebebiyle, kendi maruziyeti üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisi bulunmamaktadır.

Transport substratları/inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Aşağıdaki advers etkiler sıçanlar ve köpeklerde yapılan 13 haftalık çalışmalarda görülmüştür. İbrutinibin her iki türde de 30 mg/kg/gün'lük bir Yan Etki Gözlenmeyen Seviye (No Observed Adverse Effect Level; NOAEL) dozunda sıçanlarda ve köpeklerde gastrointestinal etkileri (yumuşak feçes/diyare ve/veya enflamasyon) ve lenfoid tükenmesini indüklediği saptanmıştır. 560 mg/gün klinik dozundaki ortalama maruziyete dayalı olarak, EAA oranları NOAEL'de erkek ve dişi sıçanlarda sırasıyla 2.6 ve 21 ile erkek ve dişi köpeklerde sırasıyla 0.4 ve 1.8 saptanmıştır. Gözlenen En Düşük Etki Seviyesi (Lowest Observed Effect Level; LOEL) (60 mg/kg/gün) marjinleri köpeklerde 3.6 (erkekler) ve 2.3 mislidir (dişi). Sıçanlarda, orta dereceli pankreatik asiner hücre atrofisi (advers kabul edilir) erkek sıçanlarda 100 mg/kg ve üzerindeki dozlarda (EAA maruziyet marjini: 2.6 misli) gözlenirken, 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda dişi sıçanlarda görülmemiştir (EAA maruziyet marjini: 21.3 misli). > 100

mg/kg/gün (EAA maruziyet marjini: 20.3 misli) 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

İbrutinib ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. 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, fetal NOAEL 10 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (günde 560 mg dozuna kıyasla yaklaşık 1.3 misli EAA) (bkz. Bölüm 4.6).

Hamile tavşanlarda 15 mg/kg/gün ve üzerinde uygulanan ibrutinib iskeletsel malformasyonlar (kaynaşmış sternebra) ve 45 mg/kg/gün dozda uygulanan ibrutinib de post-implantasyon kaybıyla ilişkilendirilmiştir. İbrutinib 15 mg/kg/gün (Günlük 560 mg ibrutinib uygulanan MHL hastalarında maruziyetin (EAA) yaklaşık 2.0 katı ve günlük 420 mg ibrutinib uygulanan KLL ve WM hastalarında maruziyetin (EAA) yaklaşık 2.8 katı) uygulanan tavşanlarda malformasyonlara sebep olmuştur. Sonuçta, fetal NOAEL 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir (günde 560 mg dozuna kıyasla yaklaşık 0.7 misli 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 laurilsülfat

Kapsül kılıfı

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında saklayınız.

30 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

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

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2016/642

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ