

2h135 (B51)

12 M/99

L A B

LABEL

(Box of 1 bottle x 90 capsules)

Label of secondary packaging:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 21 / 3 / 2018



90 capsules

imbruvica®

140 mg

ibrutinib

Each capsule contains
140 mg of ibrutinib.

Directions for use: for oral
administration. Please read
package insert.
Keep out of the sight and reach
of children.

Do not store above 30°C.

Rx only



imbruvica®

140 mg

ibrutinib

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN.
Ibrutinib 140mg. Hộp 1 lọ 90 viên
nang.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ
định và các thông tin khác: xin
xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm
theo.

Bảo quản không quá 30°C.

Sản xuất tại: Catalent CTS, LLC,
10245 Hickman Mills Drive,
Kansas City, MO 64137, Mỹ.

Dán nhãn và đóng gói tại: Ander-
sonBrecon Inc. 4545 Assembly
Drive, Rockford, IL 61109, Mỹ.

90 capsules

imbruvica®

140 mg

ibrutinib

Each capsule contains
140 mg of ibrutinib.

Directions for use: for oral
administration. Please read
package insert.
Keep out of the sight and reach
of children.

Do not store above 30°C.

Rx only

pharmacyclics® janssen

10315104

© J-C xxxx

© Pharmacyclics xxxx

imbruvica®

140 mg

ibrutinib

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

SĐK: VN-xxxx-xx

CTDK: JANSSEN-CILAG Ltd.,
Thái Lan

DNNK: xxxx

SP_Imbruvica_90_v2



Label of primary packaging:

Directions for use: for oral administration. Please read package insert. Keep out of the sight and reach of children. Do not store above 30°C. MAH: Janssen-Cilag Ltd., Thailand. © Janssen-Cilag xxx © Pharmacyclics xxx	90 capsules imbruvica® 140 mg ibrutinib Each capsule contains 140 mg of ibrutinib. Rx only	10314902 Packaged by: AndersonBacon Inc. 4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109 USA Co-developed with Pharmacyclics Manufactured by: Catalent CTS, LLC 10245 Hickman Mills Drive Kansas City, MO 64137 USA Exp. date: B/Lot No: xx/xx/xx xx/xx/xx xx/xx/xx xxxx
---	--	--

29

LABEL (Box of 1 bottle x 120 capsules)

Label of secondary packaging:



SP_Imbruvica_120_v2



LABEL

Label of primary packaging:

Directions for use: for oral administration. Please read package insert. Keep out of the sight and reach of children. Do not store above 30°C.
MAH: Janssen-Cilag Ltd., Thailand

© Janssen-Cilag xxxx
© Pharmacyclics xxxx

120 capsules

imbruvica®

140 mg

ibrutinib

Each capsule contains 140 mg of ibrutinib.

Fix only

pharmacyclics®

janssen

Co-developed with Pharmacyclics

Manufactured by:
Catalent CTS, LLC
10245 Hickman Mills Drive
Kansas City, MO 64137
USA

Packaged by:

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Drive
Rockford, IL 61109
USA

10315002



BN/Lot N°:
Mfg. date:
EXP.

xxxxx
xx/xx/xx
xx/xx/xx



07

IMBRUVICA®



Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ các phản ứng bất lợi gặp phải khi dùng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Viên nang cứng IMBRUVICA chứa 140 mg ibrutinib.

Tá dược

Lõi viên nang: croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate.

Vỏ nang: gelatin; titanium dioxide (E171).

Mực in: shellac, oxid sắt đen (E172), propylene glycol.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng

Viên nang cứng màu trắng đục, với chiều dài 22 mm, có in chữ "ibr 140 mg" bằng mực đen.

CHỈ ĐỊNH

IMBRUVICA đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u lympho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - MCL) tái phát hoặc kháng trị.

IMBRUVICA đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (CLL) chưa được điều trị trước đó (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

IMBRUVICA đơn trị liệu hoặc kết hợp với bendamustine và rituximab (BR) được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị CLL đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó.

IMBRUVICA đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh tăng macroglobulin huyết (Waldenström's macroglobulinaemia - WM) đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó, hoặc trong điều trị hàng một (first-line) cho bệnh nhân không phù hợp với điều trị hóa miễn dịch(chemo-immunotherapy).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị với thuốc này nên được khởi đầu và theo dõi bởi bác sỹ có kinh nghiệm sử dụng thuốc kháng ung thư.

Liều dùng

U lympho tế bào vỏ (MCL)

Liều khuyến cáo để điều trị MCL là 560 mg (bốn viên nang) một lần mỗi ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (CLL) và bệnh tăng macroglobulin huyết (Waldenström's macroglobulinaemia-WM)

Liều khuyến cáo để điều trị CLL, hoặc đơn trị liệu hoặc kết hợp, là 420 mg (ba viên nang) một lần mỗi ngày (xem DẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC để có thông tin chi tiết về phác đồ kết hợp).

Liều khuyến cáo để điều trị WM là 420 mg (ba viên nang) một lần mỗi ngày.

Nên điều trị liên tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không dung nạp.

Hiệu chỉnh liều

Các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình và mạnh làm tăng nồng độ ibrutinib (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC).

Khi kết hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, nên dùng IMBRUVICA liều thấp 140 mg một lần mỗi ngày (một viên nang).

Khi kết hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên giảm liều IMBRUVICA xuống còn 140 mg một lần mỗi ngày (một viên nang) hoặc tạm ngừng đến 7 ngày.

Nên tạm ngừng điều trị với IMBRUVICA khi có bất kỳ khởi phát mới hoặc tiến triển xấu đi của độc tính không phải huyết học độ ≥ 3 , giảm bạch cầu trung tính có nhiễm trùng hoặc sốt $\geq$ độ 3, hoặc độc tính huyết học độ 4. Khi triệu chứng độc tính được giải quyết về độ 1 hoặc độ ban đầu (phục hồi) thì có thể tái điều trị IMBRUVICA với liều khởi đầu. Nếu độc tính tái phát, liều một lần mỗi ngày nên giảm đi một viên (140 mg). Nếu cần thiết nên cân nhắc giảm thêm một viên 140 mg. Ngừng điều trị nếu độc tính còn dai dẳng hoặc tái phát sau hai lần giảm liều.

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều được mô tả dưới đây:

Xuất hiện độc tính	MCL: hiệu chỉnh liều sau hồi phục	CLL/WM: hiệu chỉnh liều sau hồi phục
Lần đầu	Tái điều trị với liều 560 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày
Lần hai	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày
Lần ba	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 140 mg mỗi ngày
Lần bốn	Ngừng IMBRUVICA	Ngừng IMBRUVICA

Quên liều thuốc

Nếu không uống một liều theo thời gian đã định thì nên uống thuốc càng sớm càng tốt vào cùng ngày đó và tiếp tục lịch trình đã định vào ngày tiếp theo. Bệnh nhân không nên uống thêm thuốc để bù liều đã quên.

Nhóm dân số đặc biệt

Cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều chuyên biệt cho bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Suy thận

Không tiến hành nghiên cứu lâm sàng chuyên biệt ở bệnh nhân suy thận. Trong các nghiên cứu lâm sàng với IMBRUVICA, bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình đã được điều trị. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (thanh thải creatinine > 30 mL/phút). Nên duy trì bù nước và theo dõi nồng độ creatinine huyết thanh định kỳ. Sử dụng IMBRUVICA cho bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinine < 30 mL/phút) chỉ khi lợi ích vượt trội nguy cơ và theo dõi sát các dấu hiệu độc tính. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân lọc máu (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Suy gan

Ibrutinib được chuyển hóa tại gan. Trong một nghiên cứu suy gan, dữ liệu cho thấy nồng độ ibrutinib tăng (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A), liều khuyến cáo là 280 mg mỗi ngày (hai viên nang). Đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), liều khuyến cáo là 140 mg mỗi ngày (một viên nang). Theo dõi các dấu hiệu độc tính của IMBRUVICA trên bệnh nhân và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần. Khuyến cáo không sử dụng IMBRUVICA cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Bệnh tim nặng

Bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng đã bị loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng của IMBRUVICA.

Bệnh nhân nhi

Chưa thiết lập tính an toàn và hiệu quả của IMBRUVICA ở trẻ từ 0 đến 18 tuổi. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Uống IMBRUVICA một lần mỗi ngày với một cốc nước vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày. Nên nuốt nguyên viên nang với nước mà không mở, bẻ hoặc nhai. Không được uống IMBRUVICA với nước bưởi hoặc nước cam đắng (Seville orange) (xem TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁCH DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.

Sử dụng các chế phẩm chứa cỏ St. John bị chống chỉ định ở những bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Biến cố liên quan đến chảy máu

Đã có báo cáo biến cố xuất huyết ở bệnh nhân điều trị IMBRUVICA có hoặc không có giảm tiểu cầu, bao gồm các biến cố xuất huyết nhỏ như thâm tím, chảy máu mũi và đốm xuất huyết; và các

biến cố xuất huyết lớn, đôi khi tử vong, bao gồm chảy máu đường tiêu hóa, xuất huyết nội sọ và tiểu máu.

Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu pha 2 và 3 của IMBRUVICA nếu họ cần dùng warfarin hoặc các thuốc đối kháng vitamin K khác. Không nên sử dụng warfarin hoặc các thuốc đối kháng vitamin K khác cùng với IMBRUVICA. Nên tránh thực phẩm bổ sung như chế phẩm dầu cá và vitamin E. Sử dụng IMBRUVICA ở bệnh nhân cần thuốc chống đông máu hoặc các thuốc ức chế chức năng tiểu cầu có thể gây tăng nguy cơ chảy máu, cần thận trọng đặc biệt nếu có sử dụng trị liệu chống đông. Bệnh nhân tạng chảy máu bẩm sinh không tham gia nghiên cứu.

Nên ngừng điều trị IMBRUVICA ít nhất 3 đến 7 ngày trước và sau phẫu thuật tùy thuộc loại phẫu thuật và nguy cơ chảy máu.

Ngưng tập bạch cầu (leukostasis)

Đã có báo cáo ngưng tập bạch cầu ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Số lượng lớn tế bào lympho trong tuần hoàn ($> 400.000/\text{mcL}$) có thể làm tăng nguy cơ. Cần nhắc tạm ngừng IMBRUVICA. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và chỉ định chăm sóc hỗ trợ bao gồm bù nước và/hoặc giảm số lượng tế bào.

Nhiễm trùng

Nhiễm trùng (bao gồm nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn, virus hoặc nấm) đã gặp ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Một vài trường hợp nhiễm trùng này cần nhập viện và tử vong. Phần lớn bệnh nhân bị nhiễm trùng gây tử vong cũng có giảm bạch cầu trung tính. Cần theo dõi bệnh nhân về sốt, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng và nên điều trị chống nhiễm trùng thích hợp nếu cần.

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML) bao gồm các ca tử vong sau khi sử dụng ibrutinib trong bối cảnh có điều trị trước đó hoặc đồng thời với liệu pháp ức chế miễn dịch. Bác sĩ nên nghĩ đến PML trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng mới hoặc xấu đi của bệnh lý thần kinh, nhận thức hoặc hành vi. Nếu nghi ngờ PML thì cần đánh giá chẩn đoán thích hợp và ngừng điều trị cho đến khi loại trừ PML. Nếu có nghi ngờ nên giới thiệu đến khám bác sĩ chuyên khoa thần kinh và tiến hành chẩn đoán PML thích hợp bao gồm chụp MRI mà thường ưa chọn MRI với độ tương phản, xét nghiệm DNA virus JC trong dịch não tủy và đánh giá về mặt thần kinh lặp lại.

Giảm tế bào máu

Giảm tế bào máu do điều trị độ 3 hoặc 4 (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu) đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Theo dõi công thức máu toàn bộ mỗi tháng.

Bệnh phổi kẽ (Interstitial Lung Disease- ILD)

Đã có báo cáo ILD ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng phổi chỉ điểm ILD. Nếu xuất hiện triệu chứng, ngừng IMBRUVICA và kiểm soát ILD thích hợp. Nếu triệu chứng dai dẳng, cân nhắc nguy cơ và lợi ích của điều trị IMBRUVICA và tuân thủ hướng dẫn hiện chỉnh liều.

Loạn nhịp tim

Đã có báo cáo các trường hợp rung nhĩ, cuồng nhĩ và loạn nhịp nhanh thất ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Rung nhĩ và cuồng nhĩ được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ về tim, tăng huyết áp, nhiễm trùng cấp, và có tiền sử rung nhĩ. Theo dõi định kỳ trên lâm sàng biểu hiện của loạn nhịp tim ở tất cả bệnh nhân. Bệnh nhân có triệu chứng loạn nhịp hoặc khởi phát mới của triệu chứng khó thở, choáng váng hoặc ngất thì nên được đánh giá lâm sàng và nếu cần nên làm điện tâm đồ (ECG).

Bệnh nhân có dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của loạn nhịp nhanh thất thì nên tạm ngừng IMBRUVICA và cần đánh giá lâm sàng đầy đủ lợi ích/nguy cơ trước khi tái điều trị.

Bệnh nhân đã có bị rung nhĩ trước đó cần điều trị chống đông thì nên cân nhắc lựa chọn trị liệu khác thay thế IMBRUVICA. Nếu bệnh nhân xuất hiện rung nhĩ khi điều trị với IMBRUVICA thì nên tiến hành đánh giá toàn bộ nguy cơ bệnh lý thuyên tắc huyết khối. Nếu bệnh nhân có nguy cơ cao và khi không phù hợp với liệu pháp thay thế IMBRUVICA khác thì cân nhắc điều trị kiểm soát chặt chẽ với thuốc chống đông.

Hội chứng ly giải khối u

Hội chứng ly giải khối u được báo cáo khi điều trị với IMBRUVICA. Bệnh nhân có nguy cơ bị hội chứng ly giải khối u là người bị gánh nặng khối u cao (high tumour burden) trước khi điều trị. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và thận trọng thích hợp.

Ung thư da không hắc tố

Ung thư da không hắc tố được báo cáo một cách thường xuyên ở những bệnh nhân được điều trị với IMBRUVICA hơn là những bệnh nhân được điều trị với các thuốc chứng trong các nghiên cứu gộp so sánh ngẫu nhiên pha 3. Theo dõi biểu hiện ung thư da không hắc tố trên bệnh nhân dùng IMBRUVICA.

Tái hoạt động virus

Đã có báo cáo tái hoạt viêm gan B ở bệnh nhân dùng IMBRUVICA. Cần xác định tình trạng virus viêm gan B (HBV) trước khi bắt đầu điều trị với IMBRUVICA. Khuyến cáo tư vấn bác sĩ có kinh nghiệm điều trị viêm gan B ở bệnh nhân có xét nghiệm HBV dương tính. Nếu bệnh nhân có huyết thanh viêm gan B dương tính, cần tư vấn chuyên gia bệnh gan trước khi bắt đầu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi và kiểm soát theo tiêu chuẩn y khoa tại địa phương để phòng ngừa tái hoạt viêm gan B.

Tương tác thuốc – thuốc

Sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình hoặc mạnh đồng thời với IMBRUVICA có thể gây tăng nồng độ ibrutinib và hậu quả là nguy cơ độc tính cao hơn. Ngược lại, sử dụng các thuốc cảm ứng CYP3A4 có thể gây giảm nồng độ IMBRUVICA và hậu quả là nguy cơ thiếu hiệu quả điều trị. Do đó, nếu có thể, nên tránh sử dụng IMBRUVICA đồng thời với các thuốc ức chế/cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình và nên cân nhắc điều trị đồng thời chỉ khi lợi ích vượt trội rõ ràng so với nguy cơ tiềm ẩn. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu độc tính của IMBRUVICA nếu phải sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC). Nếu phải dùng thuốc

cảm ứng CYP3A4, theo dõi bệnh nhân chặt chẽ các dấu hiệu thiếu hiệu quả điều trị với IMBRUVICA.

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao trong thời gian dùng IMBRUVICA (xem PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng sinh sản/tránh thai ở phụ nữ

Dựa trên các phát hiện ở động vật, IMBRUVICA có thể gây hại cho phôi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Phụ nữ nên tránh mang thai khi dùng IMBRUVICA và đến 3 tháng sau khi kết thúc điều trị. Do đó, phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao khi dùng IMBRUVICA và đến 3 tháng sau khi kết thúc điều trị. Cho đến nay chưa rõ liệu ibrutinib có làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai nội tiết hay không, và do đó phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai nội tiết nên dùng thêm phương pháp màng ngăn.

Phụ nữ mang thai

Không sử dụng IMBRUVICA cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Không có dữ liệu về việc sử dụng IMBRUVICA cho phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản (xem DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG).

Cho con bú

Chưa rõ liệu ibrutinib hoặc chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa người mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị với IMBRUVICA.

Khả năng sinh sản

Không quan sát thấy tác động trên khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái khi dùng liều nghiên cứu tối đa đến 100 mg/kg/ngày (liều tương đương ở người 16 mg/kg/ngày) (xem DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG). Không có dữ liệu về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của ibrutinib trên người.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Đã có báo cáo mệt mỏi, chóng mặt và ngất ở một vài bệnh nhân dùng IMBRUVICA và cần cân nhắc khi đánh giá khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Ibrutinib được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme 3A4 của cytochrome P450 (CYP3A4).

Các thuốc làm tăng nồng độ ibrutinib trong huyết tương

Sử dụng IMBRUVICA cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình có thể gây tăng nồng độ ibrutinib và nên tránh dùng cùng.

Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh

Sử dụng đồng thời với ketoconazole, là một chất ức chế CYP3A4 mạnh, trên 18 đối tượng khỏe mạnh lúc đói đã thấy nồng độ ibrutinib (C_{max} và AUC) tăng tương ứng 29 và 24 lần. Mô phỏng điều kiện lúc đói cho thấy chất ức chế CYP3A4 mạnh, clarithromycin, có thể gây tăng AUC của ibrutinib bởi yếu tố 14. Nên tránh dùng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodon và cobicistat). Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ và cần phải sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh thì giảm liều IMBRUVICA còn 140 mg (một viên nang) hoặc tạm ngừng điều trị (7 ngày hoặc ít hơn). Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính trên và tuân thủ khuyến cáo hiệu chỉnh liều nếu cần (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình

Mô phỏng điều kiện lúc đói cho thấy thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, diltiazem, erythromycin và voriconazole, có thể gây tăng AUC của ibrutinib 5-9 lần. Nên tránh dùng thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (như voriconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone, dronedarone). Nếu cần phải sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 trung bình thì giảm liều IMBRUVICA còn 140 mg (một viên nang) trong suốt thời gian dùng thuốc ức chế này. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thuốc ức chế CYP3A4 nhẹ

Mô phỏng sử dụng điều kiện lúc đói có liên quan lâm sàng cho thấy thuốc ức chế CYP3A4 nhẹ, azithromycin và fluvoxamine có thể gây tăng AUC của ibrutinib < 2 lần. Không cần hiệu chỉnh liều khi kết hợp với thuốc ức chế nhẹ. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần.

Sử dụng đồng thời với nước bưởi, chứa chất ức chế CYP3A4, trên 8 người tình nguyện khỏe mạnh đã ghi nhận nồng độ ibrutinib (C_{max} và AUC) tăng tương ứng khoảng 4 và 2 lần. Cần tránh dùng nước bưởi và nước cam đắng trong thời gian điều trị IMBRUVICA do có chứa chất ức chế CYP3A4 trung bình (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ ibrutinib trong huyết tương

Sử dụng IMBRUVICA cùng với chất cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ ibrutinib trong huyết tương.

Sử dụng đồng thời rifampicin, một thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh, trên 18 đối tượng khỏe mạnh lúc đói đã thấy nồng độ (C_{max} và AUC) của ibrutinib giảm tương ứng 92 và 90%. Tránh sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (như carbamazepine, rifampicin, phenytoin). Chống chỉ định sử dụng chế phẩm chứa cỏ St. John trong thời gian điều trị với IMBRUVICA do có thể giảm hiệu quả. Cân nhắc thuốc thay thế với ít cảm ứng CYP3A4 hơn. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ và cần phải dùng thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình thì nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về giảm hiệu quả điều trị (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT). Thuốc cảm ứng CYP3A4 nhẹ có thể dùng cùng IMBRUVICA nhưng nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về nguy cơ giảm hiệu quả.

Ibrutinib có độ hòa tan phụ thuộc pH, với độ hòa tan thấp hơn khi pH cao hơn. Đã quan sát thấy C_{max} thấp hơn ở đối tượng khỏe mạnh lúc đôi khi dùng liều ibrutinib duy nhất 560 mg sau khi dùng omeprazole liều 40 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày (xem ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Không có bằng chứng về C_{max} thấp hơn sẽ có thay đổi lâm sàng đáng kể, và các thuốc làm tăng pH dạ dày (như ức chế bơm proton) được sử dụng không hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt.

Các thuốc có thể bị thay đổi nồng độ trong huyết tương do ibrutinib

Ibrutinib là một P-gp và là chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP) trên *in vitro*. Do chưa có dữ liệu lâm sàng về tương tác này, nên không thể loại trừ ibrutinib có thể ức chế P-gp và BCRP ở ruột sau khi uống một liều điều trị. Để giảm thiểu khả năng tương tác trong đường tiêu hóa, với phạm vi điều trị hẹp theo đường uống, các cơ chất P-gp hoặc BCRP như digoxin hoặc methotrexate nên được dùng ít nhất 6 giờ trước hoặc sau IMBRUVICA. Ibrutinib có thể ức chế BCRP ở gan và tăng nồng độ của các thuốc mà được chuyển hóa tại gan qua trung gian BCRP như rosuvastatin.

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, tại nồng độ ở ruột ibrutinib là chất ức chế CYP3A4 yếu có hồi phục và do đó có thể làm tăng nồng độ cơ chất CYP3A4 nhạy cảm với chất chuyển hóa CYP3A4 tại ruột. Chưa có sẵn dữ liệu lâm sàng về tương tác này. Nên thận trọng khi dùng đồng thời ibrutinib với cơ chất CYP3A4 dùng đường uống với khoảng điều trị hẹp (như dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, cyclosporine, sirolimus và tacrolimus).

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, ibrutinib là chất cảm ứng CYP2B6 yếu và có thể có khả năng ảnh hưởng đến bộc lộ các enzyme và chất vận chuyển khác mà được điều hòa qua thụ thể cấu trúc androstane (constitutive androstane receptor - CAR) như CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 và MRP2. Chưa rõ mối liên quan lâm sàng nhưng nồng độ cơ chất của CYP2B6 (như efavirenz và bupropion) và của các cơ chất đồng điều hòa có thể giảm khi dùng cùng ibrutinib.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn dựa trên dữ liệu gộp từ 981 bệnh nhân được điều trị với IMBRUVICA trong ba nghiên cứu lâm sàng pha 2 và bốn nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3 và từ kinh nghiệm hậu mãi. Bệnh nhân MCL được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng dùng IMBRUVICA với liều

560 mg một lần mỗi ngày và bệnh nhân CLL hoặc WM được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng với liều 420 mg một lần mỗi ngày. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu lâm sàng dùng IMBRUVICA cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không còn dung nạp được.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất ($\geq 20\%$) là tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, xuất huyết (như mảng tím), đau cơ xương, buồn nôn, phát ban và sốt. Phản ứng bất lợi độ 3/4 phổ biến nhất ($\geq 5\%$) là giảm bạch cầu trung tính, viêm phổi, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu có sốt.

Phản ứng bất lợi đang bằng

Các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân bị u ác tính tế bào B được điều trị với ibrutinib và phản ứng bất lợi sau khi thuốc được đưa ra thị trường được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất.

Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/100$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), không rõ (không ước lượng được từ dữ liệu hiện có). Với mỗi nhóm tần suất, tác dụng ngoại ý được sắp xếp theo độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc nghiên cứu hậu mại ở bệnh nhân u ác tính tế bào B[†]

Hệ cơ quan	Tần suất (Tất cả cấp độ)	Phản ứng bất lợi	Tất cả cấp độ (%)	Độ ≥ 3 (%)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm phổi* [#]	16	10
		Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	19	1
		Viêm xoang*	11	1
		Nhiễm trùng da*	10	3
	Thường gặp	Nhiễm khuẩn huyết**	4	4
		Nhiễm khuẩn đường niệu	9	2
	Không thường gặp	Tái hoạt viêm gan B [@]	<1	<1
Khối u ác tính và lành tính (bao gồm nang và polyp)	Thường gặp	Ung thư da không hắc tố*	6	1
		Ung thư tế bào đáy	3	<1
		Ung thư biểu mô tế bào gai	2	<1
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	30	26
		Giảm tiểu cầu	20	10
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính có sốt	5	5
		Tăng bạch cầu	2	1
		Tăng lympho bào	2	1
	Không thường gặp	Hội chứng ngưng kết bạch cầu	<1	<1
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Bệnh phổi kẽ* ^{#,a}	2	<1
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hội chứng ly giải khối u ^a	1	1
		Tăng acid uric máu	7	2
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu	13	1
	Thường gặp	Chóng mặt	9	0
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	7	0
Rối loạn tim	Thường gặp	Rung nhĩ	6	3
		Nhịp nhanh thất ^{*,h}	1	0
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Xuất huyết* ^{#,}	30	1
		Vết bầm*	22	<1
	Thường gặp	Máu tụ dưới màng cứng [#]	1	1
		Chảy máu mũi	8	<1
		Đốm xuất huyết	7	0
		Tăng huyết áp*	10	4
Rối loạn đường tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	41	3
		Nôn	14	<1
		Viêm miệng*	13	1
		Buồn nôn	27	1
		Táo bón	16	<1
Rối loạn gan mật	Không rõ	Suy gan* ^{#,a}	Không rõ	Không rõ
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban*	22	2
	Thường gặp	Mây đay ^a	1	<1
		Ban đỏ ^a	2	0
		Gãy móng ^a	2	0

	Không thường gặp	Phù mạch ^a	< 1	< 1
	Không rõ	Hội chứng Stevens-Johnson ^a	Không rõ	Không rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp	12	1
		Cơ cứng cơ	14	< 1
		Đau cơ xương*	28	3
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Sốt	20	2
		Phù ngoại biên	14	1

[†] Tần suất được làm tròn đến số nguyên gần nhất.

* Bao gồm nhiều thuật ngữ phản ứng bất lợi.

Bao gồm các biến cố gây tử vong.

@ Thuật ngữ mức độ thấp hơn (Lower level term-LLT) được sử dụng để lựa chọn.

^a Báo cáo tự phát từ kinh nghiệm hậu mãi.

^b Tần suất được tính dựa trên các nghiên cứu lâm sàng đơn trị liệu.

Ngừng thuốc và giảm liều do các phản ứng bất lợi

Trong 981 bệnh nhân u ác tính tế bào B được điều trị với IMBRUVICA, 5% ngừng điều trị chủ yếu do các phản ứng bất lợi; bao gồm viêm phổi, rung nhĩ và xuất huyết. Những phản ứng bất lợi dẫn đến giảm liều xuất hiện ở khoảng 5% bệnh nhân.

Người cao tuổi

Trong 981 bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA, 62% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Viêm phổi độ ≥ 3 xuất hiện thường xuyên hơn trong số bệnh nhân cao tuổi điều trị với IMBRUVICA (13% ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 7% bệnh nhân < 65 tuổi).

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là quan trọng vì nó cho phép theo dõi liên tục cân bằng nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Cần yêu cầu cán bộ y tế báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ

Dữ liệu về ảnh hưởng của quá liều IMBRUVICA còn hạn chế. Không đạt được liều dung nạp tối đa trong nghiên cứu pha 1 mà trong đó bệnh nhân dùng liều lên đến 12,5 mg/kg/ngày (1400 mg/ngày). Trong một nghiên cứu riêng biệt, một người khỏe mạnh đã nhận liều 1680 mg và đã có tăng men gan độ 4 có hồi phục [aspartate aminotransferase (AST) và alanine aminotransferase (ALT)]. Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với IMBRUVICA. Bệnh nhân uống nhiều hơn liều khuyến cáo cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: thuốc chống loạn sản, ức chế protein kinase, mã ATC: L01XE27.

Cơ chế tác dụng

Ibrutinib là một chất ức chế tyrosine kinase Bruton (BTK) mạnh, phân tử nhỏ. Ibrutinib tạo liên kết cộng hóa trị với một nhánh cystein (Cys-481) tại vị trí hoạt động của BTK, dẫn đến sự ức chế bền vững hoạt động của enzyme BTK. BTK, thành viên nhóm kinase Tec, là một phân tử tín hiệu quan trọng của thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR) và con đường thụ thể cytokine. Con đường BCR

liên quan đến sinh bệnh học của một số bệnh lý ác tính tế bào B, bao gồm MCL, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL), u lympho thể nang và CLL. Vai trò then chốt của BTK trong dẫn truyền tín hiệu thông qua các thụ thể bề mặt tế bào B dẫn đến hoạt hóa các con đường cần thiết cho tế bào B hướng động, hóa động và bám dính. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy ibrutinib ức chế một cách hiệu quả sự tăng sinh và sự sống còn của tế bào B ác tính trên *in vivo* cũng như sự di cư của tế bào và sự bám dính vào cơ chất trên *in vitro*.

Tăng tế bào lympho máu

Khi bắt đầu điều trị, số lượng tế bào lympho tăng có hồi phục (chẳng hạn tăng $\geq 50\%$ so với giá trị ban đầu và số lượng tuyệt đối $> 5000/\text{mcL}$), thường đi kèm giảm bạch huyết, đã gặp ở khoảng ba phần tư số bệnh nhân CLL điều trị với IMBRUVICA. Cũng quan sát thấy ảnh hưởng này trên khoảng một phần ba số bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị được điều trị với IMBRUVICA. Tăng tế bào lympho máu quan sát được này là một tác dụng dược lực học và không được coi là bệnh tiến triển khi không thấy các dấu hiệu lâm sàng khác. Trong cả hai loại bệnh, tăng tế bào lympho điển hình thường xuất hiện trong tháng đầu điều trị với IMBRUVICA và thường hồi phục trong vòng trung vị 8 tuần ở bệnh nhân MCL và 14 tuần ở bệnh nhân CLL. Cũng quan sát thấy ở một số bệnh nhân có tăng số lượng lớn lympho bào lưu thông (ví dụ $> 400.000/\text{mcL}$).

Không quan sát thấy tăng tế bào lympho ở bệnh nhân WM điều trị với IMBRUVICA.

Ảnh hưởng đến khoảng QT/QTc và điện sinh lý tim

Ảnh hưởng của ibrutinib đến khoảng QTc được đánh giá trên 20 nam giới và nữ giới khỏe mạnh trong một nghiên cứu QT mù đôi, ngẫu nhiên với giả dược và thuốc có hoạt chất. Tại một liều trên liều điều trị ở mức 1680 mg, ibrutinib không làm kéo dài khoảng QTc mà gây ra bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào. Giới hạn trên lớn nhất của 2 bên khoảng tin cậy CI 90% đối với sự khác biệt trung bình được điều chỉnh ban đầu giữa ibrutinib và giả dược là thấp hơn 10 ms. Trong cùng nghiên cứu này, đã thấy sự ngắn lại khoảng QTc phụ thuộc liều ($-5,3 \text{ ms}$ [90% CI: $-9,4$; $-1,1$] tại C_{max} là 719 ng/mL sau liều cao hơn liều điều trị ở mức 1680 mg).

An toàn và hiệu quả lâm sàng

U lympho tế bào vò

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị đã được đánh giá trong một nghiên cứu pha 2 đa trung tâm, nhãn mở (PCYC-1104-CA) trên 111 bệnh nhân. Tuổi trung vị là 68 tuổi (từ 40 đến 84 tuổi), 77% là nam giới và 92% là da trắng. Những bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 bị loại khỏi nghiên cứu. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 42 tháng, và trung vị số lượng điều trị trước đó là 3 (trong khoảng 1 đến 5 điều trị), bao gồm 35% với hóa trị liều cao trước đó, 43% với bortezomib trước đó, 24% với lenalidomide trước đó, và 11% với cấy ghép tế bào gốc tự thân hay đồng loại trước đó. Tại thời điểm ban đầu, khi sàng lọc có 39% bệnh nhân có khối u lớn ($\geq 5 \text{ cm}$), 49% có điểm nguy cơ cao theo chỉ số tiên lượng quốc tế MCL đơn giản hóa (MIPI), và 72% có bệnh tiến triển (ngoài hạch và/hoặc ảnh hưởng đến tủy xương).

Uống IMBRUVICA 560 mg một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Đáp ứng khối u được đánh giá theo tiêu chí của Nhóm làm việc quốc tế (IWG-

International Working Group) cho bệnh u lympho không Hodgkin (NHL). Tiêu chí chính của nghiên cứu này là tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) theo đánh giá của nghiên cứu viên. Đáp ứng với IMBRUVICA được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR) ở bệnh nhân bị MCL tái phát hay kháng trị (Nghiên cứu PCYC-1104-CA)

	Tổng số N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Trung vị DOR (CR+PR) (tháng)	17,5 (15,8; NR)
Trung vị đến đáp ứng ban đầu, tháng (khoảng giá trị)	1,9 (1,4-13,7)
Trung vị thời gian đến CR, tháng (khoảng giá trị)	5,5 (1,7-11,5)

CI = khoảng tin cậy; CR = đáp ứng hoàn toàn; PR = đáp ứng một phần; NR = không đạt được.

Dữ liệu về hiệu quả được đánh giá thêm bởi Hội đồng Đánh giá độc lập (IRC) cho thấy ORR là 69%, với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) 21% và tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) 48%. IRC ước tính trung vị DOR là 19,6 tháng.

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của IMBRUVICA là độc lập với điều trị trước đó bao gồm bortezomib và lenalidomide hoặc các yếu tố nguy cơ/tiền lượng nền, bệnh lan rộng (bulky disease), giới tính hoặc tuổi tác.

Đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trong một nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm trên 280 bệnh nhân MCL đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó (Nghiên cứu MCL3001). Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 để nhận IMBRUVICA 560 mg uống một lần mỗi ngày trong 21 ngày hoặc temsirolimus đường tĩnh mạch ở liều 175 mg vào các Ngày 1, 8, 15 của chu kỳ đầu tiên, tiếp nối bởi 75 mg vào các Ngày 1, 8, 15 của mỗi chu kỳ 21 ngày sau đó. Cả hai nhóm được điều trị liên tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tuổi trung vị là 68 tuổi (khoảng 34; 88 tuổi), 74% là nam giới và 87% da trắng. Thời gian trung vị cho đến khi chẩn đoán là 43 tháng, trung vị số lượng trị liệu trước đó là 2 (khoảng 1 đến 9 trị liệu), bao gồm 51% hóa trị liệu cao trước đó, 18% với bortezomib trước đó, 5% với lenalidomide trước đó, và 24% cấp ghép tế bào gốc trước đó. Tại thời điểm ban đầu, khi sàng lọc có 53% bệnh nhân có bệnh lan rộng (≥ 5 cm), 21% có điểm nguy cơ cao theo chỉ số MIPI đơn giản hóa, 60% có bệnh ngoài hạch và 54% có ảnh hưởng tủy xương.

Sống còn không tiến triển bệnh (PFS) đã được đánh giá bởi IRC theo số lượng tiêu chí IWG sửa đổi đối với bệnh u lympho không Hodgkin (NHL). Kết quả hiệu quả cho Nghiên cứu MCL3001 được trình bày trong Bảng 3 và đường cong Kaplan-Meier đối với PFS trong Hình 1.

Bảng 3: Kết quả về hiệu quả trên bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị (Nghiên cứu MCL3001)

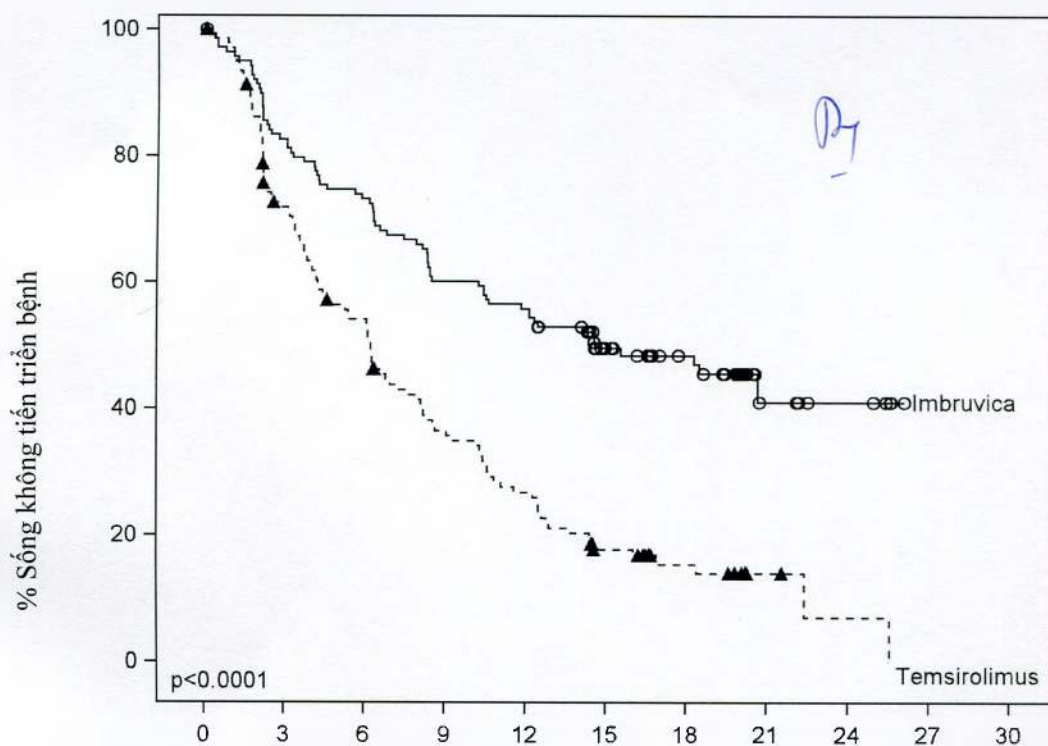
Tiêu chí	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
Sống còn không tiến triển bệnh ^a		
Trung vị sống còn không tiến triển bệnh (95%CI), (tháng)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
Tỷ lệ đáp ứng chung (%)	71,9	40,4
Giá trị p	p < 0,0001	

NE = không ước lượng được; HR = tỷ số nguy hại; CI = khoảng tin cậy

^a IRC đã đánh giá.

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị với ibrutinib có triệu chứng u lympho tiến triển xấu có ý nghĩa lâm sàng nhỏ hơn so với bệnh nhân điều trị với temsirolimus (27% so với 52%) và thời gian đến khi triệu chứng xấu đi xảy ra chậm hơn ở ibrutinib so với temsirolimus (tỷ số nguy hại 0,27; p < 0,0001).

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu MCL3001



Đối tượng có nguy cơ

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

—○— Imbruvica ---▲--- Temsirolimus

Bệnh nhân CLL chưa điều trị trước đó

Một nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mờ (PCYC-1115-CA) so sánh IMBRUVICA với chlorambucil đã được thực hiện trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi bị CLL chưa từng được điều trị. Bệnh nhân từ 65 đến 70 tuổi cần có ít nhất một bệnh kèm mà bị loại khỏi việc sử dụng liệu pháp hóa miễn dịch tuyến đầu (front-line) với fludarabine, cyclophosphamide, và rituximab. Bệnh nhân ($n = 269$) được phân ngẫu nhiên 1:1 để dùng hoặc IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, hoặc chlorambucil với liều khởi đầu 0,5 mg/kg vào ngày 1 và 15 cho mỗi chu kỳ 28 ngày trong tối đa 12 chu kỳ, với sự chấp nhận tăng liều cho từng bệnh nhân lên đến 0,8 mg/kg phụ thuộc vào khả năng dung nạp. Sau khi khẳng định bệnh tiến triển, bệnh nhân trong nhóm dùng chlorambucil được chuyển sang dùng ibrutinib.

Trung vị tuổi là 73 tuổi (từ 65 đến 90 tuổi), 63% là nam giới, và 91% là da trắng. 91% bệnh nhân có tình trạng hoạt động ECOG ban đầu là 0 hoặc 1 và 9% có tình trạng hoạt động ECOG là 2. Nghiên cứu tuyển chọn 269 bệnh nhân CLL. Tại thời điểm ban đầu, 45% bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng tiến xa (Giai đoạn Rai III hoặc IV), 35% bệnh nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm, 39% có thiếu máu tại thời điểm ban đầu, 23% có giảm tiểu cầu tại thời điểm ban đầu, 65% có tăng microglobulin $\beta 2 > 3500$ mcg/L, 47% có CrCL < 60 mL/phút, và 20% bệnh nhân có biểu hiện del11q.

Sống không tiến triển bệnh (PFS) được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí của Hội nghị quốc tế về CLL (IWCLL) cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê 84% nguy cơ tử vong hoặc tiến triển ở nhóm dùng IMBRUVICA. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu PCYC-1115-CA được trình bày ở Bảng 4 và đường cong Kaplan-Meier cho PFS và OS được trình bày ở Hình 2 và 3 tương ứng.

Đã có cải thiện tiểu cầu và hemoglobin một cách bền vững đáng kể có ý nghĩa thống kê trong nhóm dân số ITT ưu thế cho nhóm ibrutinib hơn nhóm chlorambucil. Ở bệnh nhân có giảm tế bào ở thời điểm ban đầu, cải thiện về mặt huyết học bền vững ở nhóm ibrutinib so với chlorambucil tương ứng là: tiểu cầu 77,1% so với 42,9%; hemoglobin 84,3% so với 45,5%.

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu PCYC-1115-CA

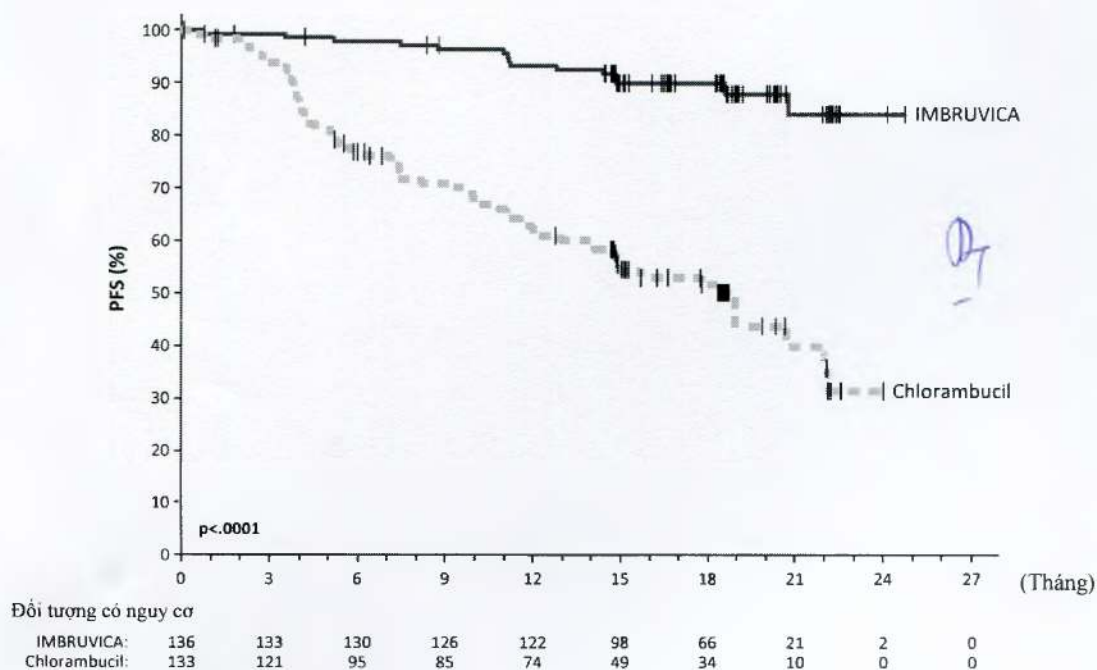
Tiêu chí	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
Sống không tiến triển bệnh^a		
Số lượng biến cố (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Trung vị (95% CI), tháng	Chưa đạt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
Tỷ lệ đáp ứng chung^a (CR +PR)	82,4%	35,3%
Giá trị P	< 0,0001	
Sống còn toàn bộ^b		
Số lượng tử vong (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = khoảng tin cậy; HR = tỷ số nguy hại; CR = đáp ứng toàn bộ; PR = đáp ứng một phần

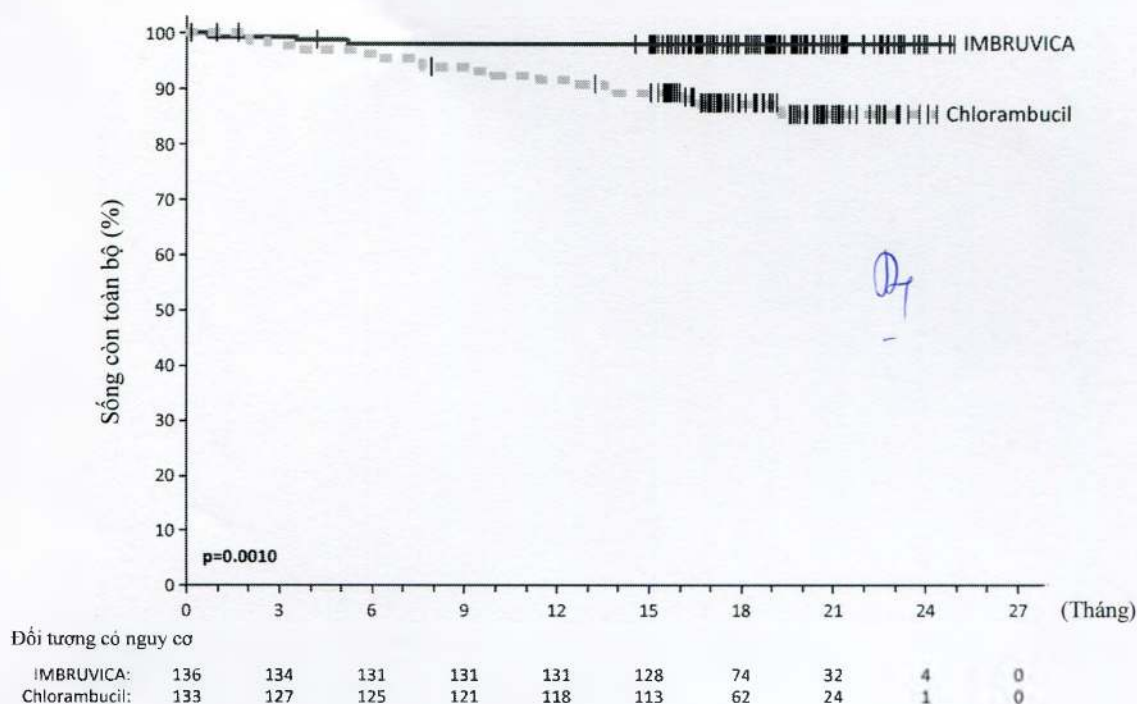
^a IRC đánh giá, trung vị theo dõi 18,4 tháng.

^b Trung vị OS không đạt được cho cả hai nhóm, $p < 0,005$ đối với OS.

Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier của sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA



Hình 3: Đường cong Kaplan-Meier của sống còn toàn bộ (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA



Bệnh nhân CLL đã nhận ít nhất một trị liệu trước đó

Đã chứng minh tính an toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân CLL trong một nghiên cứu không đối chứng và một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm (PCYC-1102-CA) bao gồm 51 bệnh nhân CLL tái phát hoặc kháng trị đã dùng 420 mg IMBRUVICA một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Trung vị tuổi là 68 tuổi (từ 37 đến 82 tuổi), trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 80 tháng, và trung vị số lượng trị liệu trước đó là 4 (từ 1 đến 12 trị liệu), bao gồm 92,2% với thuốc tương tự nucleoside trước đó, 98,0% với rituximab trước đó, 86,3% với một thuốc alkyl hóa trước đó, 39,2% với bendamustine trước đó và 19,6% với ofatumumab trước đó. Tại thời điểm ban đầu, 39,2% bệnh nhân với giai đoạn Rai IV; 45,1% có bệnh lan rộng (≥ 5 cm); 35,3% có mất đoạn 17p và 31,4% có mất đoạn 11q.

Đã đánh giá ORR theo tiêu chí IWCLL 2008 bởi các nghiên cứu viên và IRC. Tại trung vị thời gian theo dõi 16,4 tháng, ORR đánh giá bởi IRC cho 51 bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị là 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), tất cả các đáp ứng một phần (PRs). ORR bao gồm cả đáp ứng một phần với tăng lympho bào là 70,6%. Trung vị thời gian đến khi đáp ứng là 1,9 tháng. DOR trong khoảng từ 3,9 đến 24,2+ tháng. Trung vị DOR chưa đạt.

Một nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở so sánh IMBRUVICA với ofatumumab (PCYC-1112-CA) được tiến hành trên bệnh nhân CLL tái phát hoặc kháng trị. Bệnh nhân (n = 391) được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 để điều trị hoặc IMBRUVICA 420 mg một lần mỗi ngày cho đến khi

bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, hoặc ofatumumab đến 12 liều (300/2.000 mg). 57 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng ofatumumab được chuyển sang dùng IMBRUVICA sau khi bệnh tiến triển. Trung vị tuổi là 67 tuổi (từ 30 đến 88 tuổi), 68% là nam giới, và 90% là da trắng. Tại thời điểm ban đầu tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động ECOG là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 91 tháng và trung vị số lượng điều trị trước đó là 2 (từ 1 đến 13 điều trị). Tại thời điểm ban đầu 58% bệnh nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm. 32% bệnh nhân có mắt đoạn 17p và 31% có mắt đoạn 11q.

Sống không tiến triển bệnh được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL cho thấy 78% giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh ở bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA. Phân tích sống còn toàn bộ (OS) cho thấy 57% giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong ở bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA. Kết quả về hiệu quả cho Nghiên cứu PCYC-1112-CA được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5: Kết quả về hiệu quả cho bệnh nhân bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (Nghiên cứu 1112-CA)

Tiêu chí	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Trung vị sống còn không tiến triển bệnh	Chưa đạt	8,1 tháng
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
Sống còn toàn bộ ^a	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] ^c	
Tỷ lệ đáp ứng chung ^{d, e} (%)	42,6	4,1
Tỷ lệ đáp ứng chung bao gồm PR với tăng số lượng tế bào lympho ^d (%)	62,6	4,1

HR = tỷ số nguy hại; CI = khoảng tin cậy; PR = đáp ứng một phần

^a Trung vị OS chưa đạt cho hai nhóm. $p < 0,005$ cho OS.

^b Bệnh nhân ngẫu nhiên dùng ofatumumab bị kiểm định (censored) khi bắt đầu IMBRUVICA nếu áp dụng.

^c Phân tích độ nhạy cảm ở những bệnh nhân được chuyển từ nhóm ofatumumab đã không bị kiểm định (censored) tại ngày dùng liều IMBRUVICA đầu tiên.

^d Theo IRC. Cần lặp lại chụp cắt lớp (CT scan) để khẳng định đáp ứng.

^e Tất cả đáp ứng một phần đạt được; $p < 0,0001$ cho ORR.

Hiệu quả là tương tự ở tất cả các phân nhóm thử nghiệm, bao gồm bệnh nhân có và không có mắt đoạn 17p, một yếu tố phân tầng được xác định trước (Bảng 6).

Bảng 6: Phân tích phân nhóm của sống không tiến triển bệnh (Nghiên cứu PCYC-1112-CA)

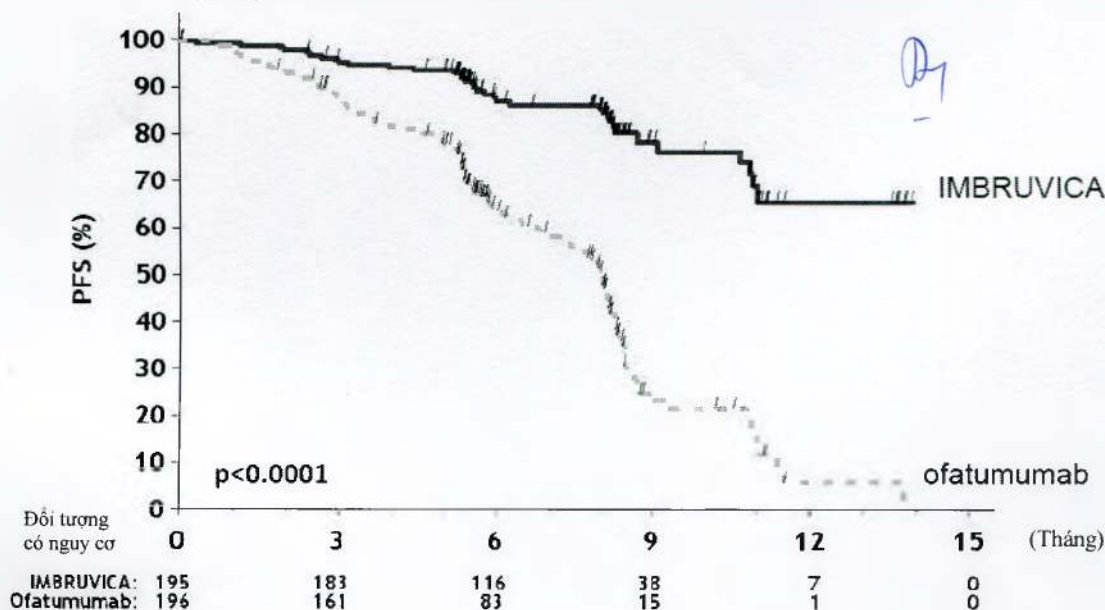
	N	Tỷ số nguy hại	95% CI
Tất cả bệnh nhân	391	0,210	(0,143; 0,308)
Mắt đoạn 17P			
Có	127	0,247	(0,136; 0,450)
Không	264	0,194	(0,117; 0,323)

Bệnh kháng trị với chất tương tự purine			
Có	175	0,178	(0,100; 0,320)
Không	216	0,242	(0,145; 0,404)
Tuổi			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Số điều trị trước đó			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bệnh lan rộng			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Tỷ số nguy hại dựa trên phân tích không phân tầng

Đường cong Kaplan-Meier đối với PFS được trình bày tại Hình 4.

Hình 4: Đường cong Kaplan-Meier của sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1112- CA



Điều trị kết hợp

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân CLL đã điều trị trước đó được đánh giá thêm trong một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi của IMBRUVICA kết hợp với BR so với giả dược + BR (Nghiên cứu CLL3001). Bệnh nhân (n = 578) được phân ngẫu nhiên 1:1 để nhận hoặc IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày hoặc giả dược kết hợp với BR cho đến khi bệnh tiến triển, hoặc độc tính không chấp nhận được. Tất cả bệnh nhân dùng BR tối đa trong 6 chu kỳ 28 ngày. Bendamustine được dùng liều 70 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 30 phút cho Chu kỳ 1: Ngày 2 và 3, cho Chu kỳ 2-6: Ngày 1 và 2 đến 6 chu kỳ. Rituximab được dùng một liều 375 mg/m² trong

Chu kỳ đầu: Ngày 1, và 500 mg/m² trong Chu kỳ 2 đến 6: Ngày 1. Chín mươi bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược + BR đã chuyển sang dùng IMBRUVICA sau khi IRC xác định bệnh tiến triển. Trung vị tuổi là 64 tuổi (từ 31 đến 86 tuổi), 66% là nam giới, và 91% là da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động ECOG ban đầu là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 6 năm và trung vị số trị liệu trước đó là 2 (từ 2 đến 11 trị liệu). Tại thời điểm ban đầu, 56% bệnh nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm, 26% có mắt đoan del11q.

Sống không tiến triển bệnh (PFS) được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu CLL3001 được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7: Kết quả về hiệu quả trên bệnh nhân bạch cầu u lympho mạn tính (Nghiên cứu CLL3001)

Tiêu chí	IMBRUVICA + BR N = 289	Giả dược + BR N = 289
Sống còn không tiến triển bệnh ^a		
Trung vị (95% CI), tháng	Không đạt được	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ^b %	82,7	67,8
Sống còn toàn bộ (OS) ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = khoảng tin cậy; HR = tỷ số nguy hại;

^a IRC đánh giá.

^b IRC đánh giá, ORR (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng hoàn toàn với hồi phục tủy xương không toàn bộ, đáp ứng hạch một phần, đáp ứng một phần).

^c Trung vị OS không đạt được cho cả hai nhóm.

Tăng macroglobulin huyết (Bệnh Waldenström)

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trong WM (u lympho lymphoplasmacytic tiết IgM) được đánh giá trong một nghiên cứu đơn nhánh, nhãn mở, đa trung tâm trên 63 bệnh nhân đã điều trị trước đó. Trung vị tuổi là 63 tuổi (từ 44 đến 86 tuổi), 76% là nam giới, và 95% là da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động ECOG thời điểm ban đầu là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 74 tháng, và trung vị số trị liệu trước đó là 2 (từ 1 đến 11 trị liệu). Tại thời điểm ban đầu, trung vị giá trị IgM huyết thanh là 3,5 g/dL, và 60% bệnh nhân bị thiếu máu (haemoglobin ≤ 11 g/dL hoặc 6,8 mmol/L).

Uống IMBRUVICA với liều 420 mg một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí chính của nghiên cứu này là ORR theo đánh giá của nghiên cứu viên. ORR và DOR đã được đánh giá bằng cách sử dụng tiêu chí của Hội nghị Quốc tế lần thứ ba về bệnh tăng macroglobulin huyết Waldenström. Đáp ứng với IMBRUVICA được trình bày ở Bảng 8.

Bảng 8: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR) ở bệnh nhân WM

	Tổng số (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6

MR (%)	17,5
Trung vị DOR tháng (khoảng)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = khoảng tin cậy; NR = không đạt được; MR = đáp ứng không đáng kể; PR = đáp ứng một phần; VGPR = đáp ứng một phần rất tốt; ORR = MR+PR+VGPR

Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng là 1,0 tháng (khoảng 0,7 đến 13,4 tháng).

Kết quả về hiệu quả cũng được đánh giá bởi Hội đồng đánh giá độc lập (IRC) cho thấy ORR là 83% với tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) 11% và tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) 51%.

Nhóm dân số trẻ em

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nộp kết quả nghiên cứu IMBRUVICA trên tất cả phân nhóm bệnh nhân nhi bị MCL, CLL và u lympho dạng lymphoplasmacytic (LPL) (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG để có thông tin sử dụng cho trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ibrutinib được hấp thu nhanh sau uống với trung vị T_{max} từ 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trong điều kiện nhịn đói ($n = 8$) là 2,9% (90% CI = 2,1 - 3,9) và tăng gấp đôi khi dùng cùng thức ăn. Dược động học của ibrutinib không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân u ác tính tế bào B. Nồng độ ibrutinib tăng khi dùng liều lên đến 840 mg. Đã ghi nhận AUC ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân với liều 560 mg là 953 ± 705 ng h/mL (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn). Sử dụng ibrutinib trong tình trạng đói, nồng độ (AUC_{last}) đạt khoảng 60% so với 30 phút trước, 30 phút sau (tình trạng ăn no) hoặc 2 giờ sau bữa sáng giàu chất béo.

Ibrutinib có độ hòa tan phụ thuộc pH, với độ hòa tan thấp hơn khi pH cao hơn. Ở người khỏe mạnh lúc đói đã dùng liều duy nhất 560 mg ibrutinib sau khi dùng omeprazole liều 40 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày, so với dùng ibrutinib đơn độc, tỷ lệ hình học trung bình (geometric mean ratios) (90% CI) của AUC_{0-24} , AUC_{last} , và C_{max} tương ứng là 83% (68-102%), 92% (78-110%), và 38% (26-53%).

Phân bố

In vitro, sự gắn kết có hồi phục của ibrutinib với protein huyết tương người là 97,3 % và không phụ thuộc nồng độ trong khoảng 50 đến 1000 ng/mL. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (V_d , ss/F) xấp xỉ khoảng 10000 L.

Chuyển hóa

Ibrutinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 tạo thành một chất chuyển hóa dihydrodiol với hoạt tính ức chế BTK thấp hơn khoảng 15 lần so với ibrutinib. Mối liên quan với CYP2D6 trong chuyển hóa ibrutinib dường như là tối thiểu. Do đó, không cần thận trọng ở bệnh nhân có kiểu gen CYP2D6 khác.

Thải trừ

Độ thanh thải biểu kiến (CL/F khoảng 1000 L/giờ. Thời gian bán hủy của ibrutinib là 4 đến 13 giờ. Sau liều uống duy nhất [¹⁴C]-ibrutinib được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 90% hoạt chất đánh dấu phóng xạ đã được bài tiết trong vòng 168 giờ, với hầu hết (80%) bài tiết trong phân và dưới 10% trong nước tiểu. Ibrutinib không chuyển hóa chiếm khoảng 1% sản phẩm bài tiết được đánh dấu phóng xạ trong phân và không có trong nước tiểu.

Nhóm dân số đặc biệt

Cao tuổi

Dược động học quần thể cho thấy tuổi tác không ảnh hưởng đáng kể đến thanh thải ibrutinib từ tuần hoàn.

Trẻ em

Không tiến hành nghiên cứu dược động học của ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Giới tính

Dược động học dân số cho thấy giới tính không ảnh hưởng đáng kể đến thanh thải ibrutinib từ tuần hoàn.

Chủng tộc

Không có đủ dữ liệu để đánh giá tác dụng tiềm tàng của yếu tố chủng tộc đến dược động học ibrutinib.

Thể trọng

Dữ liệu dược động học quần thể cho thấy thể trọng (41-146 kg; trung bình [SD]: 83 [19 kg]) có ảnh hưởng không đáng kể đến sự thanh thải ibrutinib.

Suy thận

Ibrutinib được thanh thải tối thiểu ở thận; thải trừ qua nước tiểu của các chất chuyển hóa < 10% liều dùng. Cho đến nay chưa tiến hành nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân suy thận. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân lọc máu (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Suy gan

Ibrutinib được chuyển hóa tại gan. Đã tiến hành một nghiên cứu về suy gan trên đối tượng không ung thư dùng liều duy nhất 140 mg trong tình trạng đói. Ảnh hưởng suy giảm chức năng gan thay đổi đáng kể giữa các cá thể, nhưng đã ghi nhận nồng độ ibrutinib tăng trung bình là 2,7; 8,2; và 9,8 lần tương ứng ở đối tượng suy gan nhẹ (n = 6, Child-Pugh loại A), trung bình (n = 10, Child-Pugh loại B) và nặng (n = 8, Child Pugh loại C). Phần ibrutinib tự do cũng tăng theo mức độ suy gan, tương ứng 3,0; 3,8 và 4,8% ở đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng so với 3,3% trong huyết tương đạt được ở đối tượng khỏe mạnh trong nghiên cứu này. Tăng tương ứng nồng độ ibrutinib không liên kết ($AUC_{unbound, last}$) ước tính từ 4,1 đến 9,8 và 13 lần ở đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng (xem LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Dùng đồng thời với cơ chất CYP

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ibrutinib ức chế yếu có hồi phục CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, và CYP3A4 trong đường tiêu hóa (nhưng không tại gan) và không cho thấy ức chế phụ thuộc thời gian có liên quan lâm sàng đến CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6. Chất chuyển hóa dihydrodiol của ibrutinib ức chế yếu CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, và CYP2D6. Chất chuyển hóa dihydrodiol cảm ứng yếu isoenzyme CYP450 trên *in vitro*. Mặc dù ibrutinib nhạy cảm cơ chất CYP3A4 nhưng nó không có tác dụng lâm sàng liên quan đến nồng độ.

Sử dụng đồng thời với chất ức chế/ cơ chất vận chuyển

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy ibrutinib không phải là cơ chất của P-gp, hoặc chất vận chuyển chính nào khác, ngoại trừ OCT2. Chất chuyển hóa dihydrodiol và các chất chuyển hóa khác là cơ chất của P-gp. *In vitro* ibrutinib ức chế P-gp và BCRP (xem TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC).

THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG

Đã gặp những biến cố bất lợi sau đây trong các nghiên cứu kéo dài 13 tuần ở chó và chuột. Đã thấy ibrutinib gây ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa (phân nát/tiêu chảy và/hoặc viêm) và giảm số lượng và kích thước nang bạch huyết (lymphoid depletion) ở chuột và chó với nồng độ không quan sát thấy tác dụng phụ (NOAEL- No Observed Adverse Effect Level) 30 mg/kg/ngày ở cả hai loài. Dựa trên nồng độ trung bình (AUC) tại liều dùng trên lâm sàng 560 mg/ngày, tỷ lệ AUC là 2,6 và 21 tại NOAEL ở chuột đực và cái, và 0,4 và 1,8 tại NOAEL ở chó đực và cái, tương ứng. Mức độ ảnh hưởng thấp nhất quan sát được (LOEL- Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/ngày) ở chó là 3,6 lần (đực) và 2,3 lần (cái). Ở chuột, teo tế bào nang tủy mức độ trung bình (được coi là tác dụng bất lợi) đã ghi nhận với liều ≥ 100 mg/kg ở chuột đực (nồng độ AUC gấp 2,6 lần) và không quan sát thấy ở chuột cái với liều lên đến 300mg/kg/ngày (nồng độ AUC gấp 21,3 lần). Giảm mức độ nhẹ xương xốp và xương đặc đã được ghi nhận ở chuột cái với liều ≥ 100 mg/kg/ngày (nồng độ AUC gấp 20,3 lần). Tất cả phát hiện trên đường tiêu hóa, bạch huyết và xương hồi phục sau giai đoạn hồi phục 6 -13 tuần. Những phát hiện trên tủy hồi phục một phần trong thời gian phục hồi tương tự.

Chưa tiến hành nghiên cứu độc tính ở trẻ vị thành niên.

Tính sinh ung thư/độc tính gen

Chưa tiến hành nghiên cứu về tính sinh ung thư với ibrutinib.

Ibrutinib không có đặc tính độc gen khi nghiên cứu trên vi khuẩn, tế bào động vật có vú hoặc trên chuột nhắt.

Độc tính về sinh sản

Trên chuột cống mang thai, ibrutinib với liều 80 mg/kg/ngày đã gây tăng mất thai và tăng dị tật trên tạng (tim và mạch máu chính) và thay đổi hệ xương với nồng độ tăng 14 lần AUC so với bệnh nhân dùng liều hàng ngày 560 mg. Tại liều ≥ 40 mg/kg/ngày, ibrutinib liên quan đến giảm trọng lượng thai (tỷ lệ AUC $\geq 5,6$ khi so sánh với liều hàng ngày 560 mg cho bệnh nhân). Hậu quả, NOAEL của phôi là 10 mg/kg/ngày (khoảng 1,3 lần AUC của ibrutinib tại liều hàng ngày 560 mg) (xem PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Ở thỏ mang thai, ibrutinib với liều 15 mg/kg/ngày hoặc cao hơn liên quan đến bất thường hệ xương (mềm xương ức) và ibrutinib với liều 45 mg/kg/ngày liên quan đến tăng mất phôi thai. Ibrutinib gây dị tật ở thỏ với liều 15 mg/kg/ngày (khoảng 2 lần nồng độ (AUC) ở bệnh nhân MCL dùng ibrutinib

liều mỗi ngày 560 mg và 2,8 lần nồng độ ở bệnh nhân CLL hoặc WM dùng ibrutinib liều 420 mg mỗi ngày). Hậu quả, NOAEL của phôi là 5 mg/kg/ngày (khoảng 0,7 lần AUC của ibrutinib với một liều 560 mg mỗi ngày) (xem PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

Khả năng sinh sản

Không quan sát thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực hoặc cái với liều tối đa nghiên cứu 100 mg/kg/ngày (liều tương đương ở người [HED] 16 mg/kg/ngày).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Chai HDPE với nắp bảo vệ trẻ em bằng polypropylene. Mỗi hộp chứa 1 chai 90 hoặc 120 viên nang cứng.

Không phải tất cả quy cách đóng gói đều được lưu hành.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: Catalent CTS, LLC (địa chỉ: 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, Mỹ).

Dán nhãn và đóng gói tại: Anderson Brecon Inc. (địa chỉ: 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, Mỹ).

Công ty đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:
VPDD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

ĐT:

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

Tài liệu tham khảo: EU SPC

Phiên bản: PI_Imbruvica_Capsule 140mg_US_EU SPC....._v1

Ngày sửa đổi: 25/07/2017

Đồng phát triển cùng Pharmacyclics

©Janssen-Cilag YYYY

©Pharmacyclics YYYY

Logo

