pharmacyclics®
An AbbVie Company

janssen

億珂®膠囊140毫克
Imbruvica® Capsules 140mg

衛部藥輸字第 026656 號

1 適應症與用途

1.1 被套細胞淋巴瘤
適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL)成年病人。

1.2 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤
適用於治療慢性淋巴球性白血病Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)成年病人。

1.3 17p缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤
適用於治療患有17p缺失性之慢性淋巴球性白血病Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)的成年病人。

1.4 Waldenström氏巨球蛋白血症
適用於治療Waldenström氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia (WM))的成年病人。

1.5 邊緣區淋巴瘤
適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗CD20療法的邊緣區淋巴瘤Marginal Zone Lymphoma (MZL)成年病人。

本項適應症係依據整體反應率(Overall response rate)的結果獲得加速核准*【參見臨床研究(14.4)】*。本項適應症的持續核准需要後續確認性試驗(confirmatory trials)證明確實達到臨床上的效益。

1.6 慢性移植體抗宿主疾病
適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD)成年病人。

2 劑量與用法

2.1 用藥指引
IMBRUVICA應每日於大約相同的時間，每天一次口服使用。本藥應用一整杯水送服。切勿打開、破壞或咀嚼膠囊。

2.2 建議劑量

被套細胞淋巴瘤與邊緣區淋巴瘤

IMBRUVICA用於治療MCL與MZL的建議劑量為每日一次口服560毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤與Waldenström氏巨球蛋白血症

IMBRUVICA單獨用於治療CLL/SLL與WM、與rituximab併用於治療WM、或與bendamustine及rituximab併用或與obinutuzumab併用於治療CLL/SLL時的建議劑量為每日一次口服420毫克，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。

當IMBRUVICA與rituximab或obinutuzumab併用時，如果是在同一天給藥，應考慮先投予IMBRUVICA，再投予rituximab或obinutuzumab。

慢性移植體抗宿主疾病

IMBRUVICA用於治療cGVHD的建議劑量為每日一次口服420毫克，直到cGVHD惡化、基礎惡性腫瘤復發或無法承受毒性反應為止。當病人不再須要使用治療cGVHD的藥物時，應視個別病人的醫療評估結果停用IMBRUVICA。

2.3 發生不良反應時的劑量調整方式
如果發生任何第3級(含)以上的非血液學毒性反應、第3級(含)以上的嗜中性白血球減少症合併感染或發燒、或第4級的血液學毒性反應，應暫時停用IMBRUVICA。一旦毒性反應的症狀緩解至第1級或治療前的狀態(復原)，可以起始劑量重新開始IMBRUVICA治療。如果再度出現毒性反應，應以減少140毫克/日的方式來降低劑量。如有需要，可考慮將劑量再減少140毫克。如果這些毒性反應在兩次降低劑量之後仍持續存在或再度發生，則應停用IMBRUVICA。

建議劑量調整方式如下：

毒性反應發生次數	復原後的MCL與MZL劑量調整方式 起始劑量=560毫克	復原後的CLL/SLL、WM與cGVHD劑量調整方式 起始劑量=420毫克
第一次	以每日560毫克的劑量重新開始治療	以每日420毫克的劑量重新開始治療
第二次	以每日420毫克的劑量重新開始治療	以每日280毫克的劑量重新開始治療
第三次	以每日280毫克的劑量重新開始治療	以每日140毫克的劑量重新開始治療
第四次	完全停用IMBRUVICA	完全停用IMBRUVICA

2.4 與CYP3A抑制劑併用時的劑量調整方式
建議劑量調整方式如下*【參見藥物交互作用(7.1)】*：

病人族群	併用藥物	IMBRUVICA的建議劑量
B細胞惡性腫瘤	• 中效CYP3A抑制劑	280毫克每日一次 依建議調整劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。
	• Voriconazole 200毫克每日兩次 • Posaconazole懸液劑100毫克每日一次、100毫克每日兩次或200毫克每日兩次	140毫克每日一次 依建議調整劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。
	• Posaconazole懸液劑200毫克每日三次或400毫克每日二次 • Posaconazole靜脈注射劑300毫克每日一次 • Posaconazole緩釋型錠劑300毫克每日一次 • 其他強效CYP3A抑制劑	避免併用。 如果要短期使用這些抑制劑(如療程為7天或更短的抗感染藥物)，應暫時停用IMBRUVICA。
慢性移植體抗宿主疾病	• 中效CYP3A抑制劑	420毫克每日一次 依建議調整劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。
	• Voriconazole 200毫克每日兩次 • Posaconazole懸液劑100毫克每日一次、100毫克每日兩次或200毫克每日兩次	280毫克每日一次 依建議調整劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。
	• Posaconazole懸液劑200毫克每日三次或400毫克每日二次 • Posaconazole靜脈注射劑300毫克每日一次 • Posaconazole緩釋型錠劑300毫克每日一次	140毫克每日一次 依建議停用劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。
	• 其他強效CYP3A抑制劑	避免併用。 如果要短期使用這些抑制劑(如療程為7天或更短的抗感染藥物)，應暫時停用IMBRUVICA。

停止使用CYP3A抑制劑之後，可恢復原本IMBRUVICA的劑量*【參見建議劑量(2.2)及CYP3A抑制劑對Ibrutinib的影響(7.1)】*。

2.5 用於肝功能不全病人時的劑量調整方式
對輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)的病人，建議劑量為每日140毫克。對中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B級與C級)的病人，應避免使用IMBRUVICA*【參見特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)】*。

2.6 漏服藥物
如果在預定的時間未服用IMBRUVICA，可於同一天內儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。不可為了彌補漏服的劑量而額外服用更多的IMBRUVICA劑量。

3 劑型與含量規格
140毫克膠囊為白色不透明膠囊，膠囊上有用黑色墨水打印的「ibr 140 mg」標記。

億珂®膠囊140毫克
Imbruvica® Capsules 140mg

億珂®膠囊140毫克
Imbruvica® Capsules 140mg

4 禁忌
無。

5 警語及注意事項

5.1 出血
在使用IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生致命性出血事件的病例。在27項臨床試驗期間使用IMBRUVICA治療的2,838位病人中，有4%的病人曾發生重大出血(≥第3級、嚴重、或任何中樞神經系統事件；如顱內出血[包括硬腦膜下血腫]、胃腸出血、血尿及手術後出血)，並有0.4%的病人死亡。使用IMBRUVICA治療的病人有39%曾發生各種等級的出血事件，包括瘀傷和出血點。

目前這些出血事件的發生機制尚未充分被瞭解。

將抗凝血劑或抗血小板藥物與IMBRUVICA併用會增加發生重大出血的風險。在IMBRUVICA的臨床試驗中，使用IMBRUVICA治療但未使用抗血小板藥物或抗凝血劑的病人有3.1%發生重大出血。加入抗血小板藥物合併或未合併抗凝血劑治療會使此比例升高至4.4%，加入抗凝血劑合併或未合併抗血小板藥物治療會使此比例升高至6.1%。將抗凝血劑或抗血小板藥物與IMBRUVICA併用時，應權衡風險和效益。應監視是否出現出血的徵兆與症狀。

應依據手術類型和出血風險，在手術前及手術後，評估停用IMBRUVICA至少3至7天的效益與風險*【參見臨床研究(14)】*。

5.2 感染
曾有病人在使用IMBRUVICA治療期間，發生致命性及非致命性的感染(包括細菌、病毒或黴菌感染)。在臨床試驗期間使用IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有24%的病人曾發生第3級(含)以上的感染*【參見不良反應(6.1, 6.2)】*。在使用IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生進行性多灶性白質腦病(PML)與肺囊蟲肺炎(PJP)的病例。對發生伺機性感染之風險較高的病人，應考慮依據標準療法進行預防性治療。應監視及評估病人是否出現發燒及感染的現象，並施以適當的治療。

5.3 血球減少症
根據實驗室檢驗的結果，使用單一藥物IMBRUVICA治療的B細胞惡性腫瘤病人曾經發生治療後出現的第3或4級血球減少症，包括嗜中性白血球減少症(發生率23%)、血小板減少症(發生率8%)及貧血(發生率3%)。

應每月監測全血球計數。

5.4 心律不整
在使用IMBRUVICA治療病人中，曾發生致命性和嚴重心律不整病例。在臨床試驗期間使用IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有0.2%的病人曾發生第3級(含)以上的心室性心搏過速，並有4%曾發生第3級(含)以上的心房纖維顫動與心房撲動。這些事件特別容易發生於併有心臟危險因子、高血壓、急性感染、以及有心律不整過往病史的病人*【參見其他重要不良反應(6.1)】*。

臨床上應定期評估病人是否發生心律不整。若病人出現心律不整症狀(如心悸、頭暈、暈厥或胸痛)或突發性呼吸困難，應進行心電圖檢查。亦應針對心律不整進行控制，如果仍持續發生，應考慮使用IMBRUVICA治療的風險及效益，並依照劑量調整指引調整劑量*【參見劑量與用法(2.3)】*。

5.5 高血壓
在臨床試驗期間使用IMBRUVICA治療的1,124位病人中，有12%的病人曾發生任何等級的高血壓。有5%的病人發生第3級(或)以上的高血壓，開始發生的中位時間為5.9個月(範圍：0.03至24個月)。

應監測使用IMBRUVICA治療之病人的血壓，在使用IMBRUVICA治療期間並應視情況開始或調整抗高血壓藥物療法。

5.6 續發性腫瘤
在臨床試驗期間使用IMBRUVICA治療的1,124位病人，曾有發生續發性腫瘤的病例(發生率10%)，包括非皮膚癌症(發生率4%)。最常見的續發性腫瘤為非黑色素瘤之皮膚癌(發生率6%)。

5.7 腫瘤溶解症候群
偶爾曾有在使用IMBRUVICA治療期間發生腫瘤溶解症候群的報告。應評估基礎風險(如高腫瘤負擔)，並採取適當的預防措施。應對病人進行嚴密的監視，並施以適當的治療。

5.8 胚胎-胎兒毒性
根據動物試驗的結果，對孕婦投予IMBRUVICA，會對胎兒造成傷害。對懷孕的大鼠和兔子在器官形成期間投予ibrutinib時，在暴露量較血液學惡性腫瘤病人所達到之暴露量高出2-20倍的劑量下，會引發胚胎-胎兒毒性，包括畸胎。建議婦女在使用IMBRUVICA期間應避免懷孕，在停止治療後亦應繼續避孕1個月。如果病人在懷孕期間使用了本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危害*【參見特殊族群之使用(8.1)】*。

6 不良反應
下列具臨床意義的不良反應在仿單的其他段落中有更為詳盡的說明：
- 出血*【參見警語及注意事項(5.1)】*
- 感染*【參見警語及注意事項(5.2)】*
- 血球減少症*【參見警語及注意事項(5.3)】*
- 心律不整*【參見警語及注意事項(5.4)】*
- 高血壓*【參見警語及注意事項(5.5)】*
- 續發性腫瘤*【參見警語及注意事項(5.6)】*
- 腫瘤溶解症候群*【參見警語及注意事項(5.7)】*

6.1 臨床試驗的經驗
由於臨床試驗間的收案條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良事件發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際臨床中所觀察到的發生率。

<u>被套細胞淋巴瘤</u>

下述資料是一個IMBRUVICA臨床試驗(研究1104)的使用結果，這項試驗共收錄了111位先前曾接受治療的MCL病人，並在試驗中接受每日560毫克之劑量治療，治療時間的中位數為8.3個月。

最常發生的不良反應(≥20%)為血小板減少症、腹瀉、嗜中性白血球減少症、貧血、疲倦、肌肉骨骼疼痛、周邊水腫、上呼吸道感染、噁心、瘀傷、呼吸困難、便秘、皮疹、腹痛、嘔吐、以及食慾降低(參見表1及表2)。

最常見的第3或4級非血液學不良反應(≥5%)為肺炎、腹痛、心房纖維顫動、腹瀉、疲倦、以及皮膚感染。

曾有在使用IMBRUVICA治療期間發生致命性及嚴重腎衰竭的病例。有9%的病人發生肌酸酐濃度上升至正常值上限之1.5至3倍的現象。

在使用單一藥物IMBRUVICA每日560毫克所進行的MCL試驗(N=111)中，發生率≥10%的不良反應如表1所示。

表1：在MCL病人中，發生率≥10%的非血液學不良反應(N=111)

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	51	5
	噁心	31	0
	便秘	25	0
	腹痛	24	5
	嘔吐	23	0
	口腔炎	17	1
	消化不良	11	0
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	34	0
	尿道感染	14	3
	肺炎	14	8†
	皮膚感染	14	5
	鼻竇炎	13	1
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	41	5
	周邊水腫	35	3
	發燒	18	1
	無力	14	3
皮膚與皮下組織異常	瘀傷	30	0
	皮疹	25	3
	出血點	11	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛	37	1
	肌肉痙攣	14	0
	關節痛	11	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	呼吸困難	27	5†
	咳嗽	19	0
	鼻出血	11	0
代謝與營養異常	食慾降低	21	2
	脫水	12	4
神經系統異常	暈眩	14	0
	頭痛	13	0

† 包含1例導致死亡的事件。

表2：MCL病人(N=111)於治療後出現*血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=111)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	57	17
嗜中性白血球減少	47	29
血紅素減少	41	9

* 根據實驗室檢驗的結果及不良反應
病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(6%)與嗜中性白血球減少(13%)。

在這項試驗中(N=111)，有10位病人(9%)因發生不良反應而停止治療。最常導致治療停止的不良反應為硬腦膜下血腫(1.8%)。有14%的病人因發生不良反應而降低劑量。

在淋巴球增加超過400,000/mcL的MCL病人中，曾有發生顱內出血、嗜睡、步態不穩及頭痛的情形。不過，其中有些病例是處於疾病惡化的狀態。

有40%的病人在研究期間出現尿酸升高的現象，其中有13%之病人的檢測值超過10 mg/dL。有15%的病人被通報高尿酸血症相關的不良反應。

另一個IMBRUVICA的MCL3001臨床試驗，收納先前曾接受至少一種治療的MCL病人共280位，試驗中IMBRUVICA劑量為每日560 mg，且治療期間中位數為14.4個月，下表顯示MCL3001臨床試驗中使用IMBRUVICA治療的不良反應。

另一個IMBRUVICA的MCL3001臨床試驗，收納先前曾接受至少一種治療的MCL病人共280位，試驗中IMBRUVICA劑量為每日560 mg，且治療期間中位數為14.4個月，下表顯示MCL3001臨床試驗中使用IMBRUVICA治療的不良反應。

表3：在MCL3001臨床研究中的MCL病人(n=139)，接受560 mg IMBRUVICA治療後的不良反應

身體系統	不良反應	IMBRUVICA (n=139) 所有等級 (%)	IMBRUVICA (n=139) 第3或4級 (%)	Temsirolimus (n=139) 所有等級 (%)	Temsirolimus (n=139) 第3或4級 (%)
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	19	2	12	1
	肺炎*	14	10	19	12
眼睛異常	結膜炎	12	0	5	0
心臟異常	心房纖維顫動	4	4	2	1
胃腸道異常	腹痛	8	4	8	1
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痙攣	19	0	3	0

*包含多個不良反應項目。

慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤

下述資料是針對CLL/SLL病人所進行的一個單臂(Single-arm)、開放性臨床試驗(研究1102)及四個隨機分組對照性臨床試驗(RESONATE、RESONATE-2、HELIOS與iLLUMINATE)中的用藥結果(受試者總數n=1,506，使用IMBRUVICA治療的病人數n=781)。肌酸酐廓清率(CrCl) ≤30毫升/分鐘、AST或ALT ≥2.5倍ULN (正常值上限)或總膽紅素≥1.5倍ULN (除非為非肝臟因素所致)的病人都被排除於這些試驗之外。研究1102收錄了51位先前曾接受治療的CLL/SLL病人，RESONATE收錄了386位先前曾接受治療並於隨機分組後接受單一藥物IMBRUVICA或ofatumumab治療的CLL或SLL病人，RESONATE-2收錄了267位65歲(含)以上、先前未曾接受治療、並於隨機分組後接受單一藥物IMBRUVICA或chlorambucil治療的CLL或SLL病人，HELIOS收錄了574位先前曾接受治療並於隨機分組後接受IMBRUVICA合併bendamustine及rituximab治療或接受安慰劑合併bendamustine及rituximab治療的CLL或SLL病人，iLLUMINATE則收錄了228位先前未曾接受治療、65歲(含)以上或同時患有其他疾病、並於隨機分組後接受IMBRUVICA合併obinutuzumab治療或接受chlorambucil合併obinutuzumab治療的CLL病人。

接受IMBRUVICA治療的CLL/SLL病人最常發生的不良反應(≥20%)為嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血、腹瀉、皮疹、肌肉骨骼疼痛、瘀傷、噁心、疲倦、發燒、出血以及咳嗽。

接受IMBRUVICA治療的CLL/SLL病人有4至10%因發生不良反應而停止治療。這些不良反應包括肺炎、出血、心房纖維顫動、皮疹及嗜中性白血球減少症。約有7%的病人因發生不良反應而降低劑量。

研究1102

在針對先前曾接受治療之CLL/SLL病人使用單一藥物IMBRUVICA每日420毫克治療的CLL/SLL試驗中(N=51)，發生率≥10%且治療期間中位數為15.6個月的不良反應與實驗室檢驗異常如表4及表5所示。

表4：在研究1102的CLL/SLL病人中(N=51)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	59	4
	便秘	22	2
	噁心	20	2
	口腔炎	20	0
	嘔吐	18	2
	腹痛	14	0
	消化不良	12	0
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	47	2
	鼻竇炎	22	6
	皮膚感染	16	6
	肺炎	12	10
	尿道感染	12	2
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	33	6
	發燒	24	2
	周邊水腫	22	0
	無力	14	6
	寒顫	12	0
皮膚與皮下組織異常	瘀傷	51	2
	皮疹	25	0
	出血點	16	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	22	0
	口咽疼痛	14	0
	呼吸困難	12	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛	25	6
	關節痛	24	0
	肌肉痙攣	18	2
神經系統異常	暈眩	20	0
	頭痛	18	2
代謝與營養異常	食慾降低	16	2
良性、惡性及未分類的腫瘤	續發性腫瘤*	10	2†
血管異常	高血壓	16	8

† 有一位病人因發生組織細胞肉瘤而死亡。

表5：在研究1102的CLL/SLL病人中(N=51)，於治療後出現*血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=51)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	69	12
嗜中性白血球減少	53	26
血紅素減少	43	0

* 根據以IWCLL標準為評估依據的實驗室檢驗結果及不良反應
病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(8%)與嗜中性白血球減少(12%)。

RESONATE

表6及表7分別顯示RESONATE中先前曾接受治療的CLL/SLL病人使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為8.6個月)及使用ofatumumab治療(治療期間的中位數為5.3個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表6：在RESONATE的CLL/SLL病人中，IMBRUVICA治療組中之發生率≥10%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA (N=195) 所有等級 (%)	IMBRUVICA (N=195) 第3級或以上 (%)	Ofatumumab (N=191) 所有等級 (%)	Ofatumumab (N=191) 第3級或以上 (%)
胃腸道異常				
腹瀉	48	4	18	2
噁心	26	2	18	0
口腔炎*	17	1	6	1
便秘	15	0	9	0
嘔吐	14	0	6	1
全身性異常與投藥部位狀況				
發燒	24	2	15	2†
傳染病與寄生蟲感染				
上呼吸道感染	16	1	11	2†
肺炎*	15	12†	13	10†
鼻竇炎*	11	1	6	0
尿道感染	10	4	5	1
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	24	3	13	0
出血點	14	0	1	0
瘀傷*	12	0	1	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	28	2	18	1
關節痛	17	1	7	0
肌肉痙攣	13	0	8	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	19	0	23	1
呼吸困難	12	2	10	1
神經系統異常				
頭痛	14	1	6	0
暈眩	11	0	5	0
外傷、中毒與手術併發症				
挫傷	11	0	3	0
眼睛異常				
視力模糊	10	0	3	0

身體系統與個別的藥物不良事件係依IMBRUVICA組中的發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良事件。
† 各組中各有3例致命的肺炎事件，在ofatumumab組中有1例發燒及上呼吸道感染導致死亡的事件。

表7：在RESONATE的CLL/SLL病人中，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	IMBRUVICA (N=195) 所有等級 (%)	IMBRUVICA (N=195) 第3或4級 (%)	Ofatumumab (N=191) 所有等級 (%)	Ofatumumab (N=191) 第3或4級 (%)
嗜中性白血球減少	51	23	57	26
血小板減少	52	5	45	10
血紅素減少	36	0	21	0

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(IMBRUVICA組2% vs ofatumumab組3%)與嗜中性白血球減少(IMBRUVICA組8% vs ofatumumab組8%)。

RESONATE-2

表8及表9顯示使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為17.4個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。在RESONATE-2中，chlorambucil組的治療期間中位數為7.1個月。

表8：在 RESONATE-2的CLL/SLL病人中，IMBRUVICA治療組中之發生率≥10%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA (N=135) 所有等級 (%)	IMBRUVICA (N=135) 第3級或以上 (%)	Chlorambucil (N=132) 所有等級 (%)	Chlorambucil (N=132) 第3級或以上 (%)
胃腸道異常				
腹瀉	42	4	17	0
噁心	22	1	39	1
便秘	16	1	16	0
口腔炎*	14	1	4	1
嘔吐	13	0	20	1
腹痛	13	3	11	1
消化不良	11	0	2	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	36	4	20	0
關節痛	16	1	7	1
肌肉痙攣	11	0	5	0
眼睛異常				
眼睛乾燥	17	0	5	0
淚液分泌增加	13	0	6	0
視力模糊	13	0	8	0
視力降低	11	0	2	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹*	21	4	12	2
瘀傷*	19	0	7	0
傳染病與寄生蟲感染				
上呼吸道感染	17	2	17	2
皮膚感染*	15	2	3	1
肺炎*	14	8	7	4
尿道感染	10	1	8	1
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	22	0	15	0
呼吸困難	10	1	10	0
全身性異常與投藥部位狀況				
疲倦	30	1	38	5
周邊水腫	19	1	9	0
發燒	17	0	14	2
血管異常				
高血壓*	14	4	1	0
神經系統異常				
頭痛	12	1	10	2
暈眩	11	0	12	1
檢查發現				
體重減輕	10	0	12	0

受試者發生多次單一藥物不良事件僅會計算一次。
身體系統與個別的藥物不良事件係依IMBRUVICA組中的發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良事件。

表9：在RESONATE-2的CLL/SLL病人中，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	IMBRUVICA (N=135) 所有等級 (%)	IMBRUVICA (N=135) 第3或4級 (%)	Chlorambucil (N=132) 所有等級 (%)	Chlorambucil (N=132) 第3或4級 (%)
嗜中性白血球減少	55	28	67	31
血小板減少	47	7	58	14
血紅素減少	36	0	39	2

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(IMBRUVICA組1% vs chlorambucil組3%)與嗜中性白血球減少(IMBRUVICA組11% vs chlorambucil組12%)。

HELIOS

表10顯示HELIOS中先前曾接受治療的CLL/SLL病人使用IMBRUVICA+BR治療(治療期間的中位數為14.7個月)及使用安慰劑+BR治療(治療期間的中位數為12.8個月)的不良反應。

表10：在HELIOS的CLL/SLL病人中，IMBRUVICA治療組中之發生率至少為10%且高出至少2%的不良反應

身體系統 不良反應	Ibrutinib+BR (N=287) 所有等級 (%)	Ibrutinib+BR (N=287) 第3級或以上 (%)	安慰劑+BR (N=287) 所有等級 (%)	安慰劑+BR (N=287) 第3級或以上 (%)
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	66	61	60	56†
血小板減少症*	34	16	26	16
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 *	32	4	25	1
瘀傷*	20	<1	8	<1
胃腸道異常				
腹瀉	36	2	23	1
腹痛	12	1	8	<1
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	29	2	20	0
肌肉痙攣	12	<1	5	0
全身性異常與投藥部位症狀				
發燒	25	4	22	2
血管異常				
出血*	19	2†	9	1
高血壓*	11	5	5	2
傳染病與寄生蟲感染				
支氣管炎	13	2	10	3
皮膚感染*	10	3	6	2
代謝與營養異常				
高尿酸血症	10	2	6	0

身體系統與個別的藥物不良事件係依IMBRUVICA組中的發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良事件。
<1係表示發生頻率高於0%但低於0.5%。
† 在IMBRUVICA組中有2例致命的出血事件，在安慰劑+BR組中有1例嗜中性白血球減少症導致死亡的事件。

有7%使用IMBRUVICA+BR治療的病人及2%使用安慰劑+BR治療的病人發生心房纖維顫動(任何等級)。在使用IMBRUVICA+BR治療的病人中，第3和第4級心房纖維顫動的發生頻率為3%，在使用安慰劑+BR治療的病人中則為1%。

iLLUMINATE

表11顯示iLLUMINATE中先前未曾接受治療的CLL/SLL病人使用IMBRUVICA + obinutuzumab治療(治療期間的中位數為29.3個月)及使用chlorambucil + obinutuzumab治療(治療期間的中位數為5.1個月)的不良反應。

表11：在iLLUMINATE的CLL/SLL病人中，IMBRUVICA治療組中之發生率至少為10%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N=113) 所有等級 (%)	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N=113) 第3級或以上(%)	Chlorambucil + Obinutuzumab (N=115) 所有等級 (%)	Chlorambucil + Obinutuzumab (N=115) 第3級或以上(%)
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	48	39	64	48
血小板減少症*	36	19	28	11
貧血	17	4	25	8
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 *	36	3	11	0
瘀傷*	32	3	3	0
胃腸道異常				
腹瀉	34	3	10	0
便秘	16	0	12	1
噁心	12	0	30	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	33	1	23	3
關節痛	22	1	10	0
肌肉痙攣	13	0	6	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	27	1	12	0
外傷、中毒與手術併發症				
輸注相關反應	25	2	58	8
血管異常				
出血*	25	1	9	0
高血壓*	17	4	4	3
傳染病與寄生蟲感染				
肺炎*	16	9	9	4†
上呼吸道感染	14	1	6	0
皮膚感染*	13	1	3	0
尿道感染	12	3	7	1
鼻咽炎	12	0	3	0
結膜炎	11	0	2	0
代謝與營養異常				
高尿酸血症	13	1	0	0
心臟異常				
心房纖維顫動	12	5	0	0
全身性異常與投藥部位狀況				
發燒	19	2	26	1
疲倦	18	0	17	2
周邊水腫	12	0	7	0
精神異常				
失眠	12	0	4	0

身體系統與個別的藥物不良事件係依IMBRUVICA組中的發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良反應項目。
† 包含1例導致死亡的事件。

Waldenström氏巨球蛋白血症與<u>邊緣區淋巴瘤</u>

下述資料是針對WM或MZL病人所進行之三項單臂開放性臨床試驗(研究1118、研究1121與INNOVATE研究單一療法組)與一項隨機對照試驗(INNOVATE研究)中的使用IMBRUVICA治療的結果，這些試驗共收錄307位病人，其中有232位病人使用IMBRUVICA治療。研究1118共收錄63位先前曾接受治療的WM病人，這些病人在研究中都接受單一藥物IMBRUVICA的治療。研究1121共收錄63位先前曾接受治療的MZL病人，這些病人在研究中都接受單一藥物IMBRUVICA的治療。INNOVATE研究共收錄150位先前未曾接受治療或曾經接受治療的WM病人，這些病人在研究中係接受IMBRUVICA或安慰劑合併rituximab的治療。INNOVATE研究單一療法組共包含31位先前曾接受治療且使用含rituximab療法治療失敗的WM病人，這些病人在研究中都接受IMBRUVICA的治療。

在研究1118、1121與INNOVATE研究中，最常發生的不良反應(≥20%)為血小板減少症、腹瀉、瘀傷、嗜中性白血球減少症、肌肉骨骼疼痛、出血、貧血、皮疹、疲倦以及噁心。

在研究1118、1121與INNOVATE研究中，有7%接受IMBRUVICA治療的病人因發生不良反應而停止治療。最常導致停止治療的不良反應心房纖維顫動、間質性肺病、腹瀉與皮疹。有13%的病人因發生不良反應而降低劑量。

研究1118與INNOVATE研究單一療法組

表12及表13顯示研究1118 (治療期間中位數為11.7個月)與INNOVATE研究單一療法組(33個月)中使用IMBRUVICA治療的不良反應與實驗室檢驗異常。

表12：在研究1118與INNOVATE研究單一療法組的WM病人中(N=94)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	38	2
	噁心	21	0
	口腔炎*	15	0
	便秘	12	1
	胃食道逆流疾病	12	0
皮膚與皮下組織異常	瘀傷*	28	1
	皮疹*	21	1
血管異常	出血*	28	0
	高血壓*	14	4
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	18	2
	發燒	12	2
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛*	21	0
	肌肉痙攣	19	0
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	19	0
	皮膚感染*	18	3
	鼻竇炎*	16	0
	肺炎*	13	5
神經系統異常	頭痛	14	0
	暈眩	13	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	13	0

身體系統與個別的藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良事件。

表13：在研究1118與INNOVATE研究單一療法組的WM病人中(N=94)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=94)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	38	11
嗜中性白血球減少	43	16
血紅素減少	21	6

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(4%)與嗜中性白血球減少(7%)。

INNOVATE研究

以下列於表14中的不良反應乃是研究INNOVATE中先前未曾接受治療或曾經接受治療之WM病人使用IMBRUVICA+R治療(治療期間中位數為25.8個月)及使用安慰劑+R治療(治療期間中位數為15.5個月)的結果。

表14：在INNOVATE研究的WM病人中，IMBRUVICA組中之發生率至少為10%且高出2%的不良反應

身體系統 不良反應	IMBRUVICA+R (N=75) 所有等級 (%)	IMBRUVICA+R (N=75) 第3級或以上 (%)	安慰劑+R (N=75) 所有等級 (%)	安慰劑+R (N=75) 第3級或以上 (%)
皮膚與皮下組織異常				
瘀傷*	37	1	5	0
皮疹*	24	1	11	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛*	35	4	21	3
關節痛	24	3	11	1
肌肉痙攣	17	0	12	1
血管異常				
出血*	32	3	17	4†
高血壓*	20	13	5	4
胃腸道異常				
腹瀉	28	0	15	1
噁心	21	0	12	0
消化不良	16	0	1	0
便秘	13	1	11	1
傳染病與寄生蟲感染				
肺炎*	19	13	5	3
皮膚感染*	17	3	3	0
尿道感染	13	0	0	0
支氣管炎	12	3	7	0
流行性感冒	12	0	7	1
病毒性上呼吸道感染	11	0	7	0
全身性異常與投藥部位狀況				
周邊水腫	17	0	12	1
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	17	0	11	0
血液與淋巴系統異常				
嗜中性白血球減少症*	16	12	11	4
心臟異常				
心房纖維顫動	15	12	3	1
神經系統異常				
暈眩	11	0	7	0
精神異常				
失眠	11	0	4	0
代謝與營養異常				
低血鉀	11	0	1	1

身體系統與個別的藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良反應項目。
† 包含1例導致死亡的事件。

有1%使用IMBRUVICA+R治療的病人發生第3或4級的輸注相關反應。

研究1121

表15及表16顯示研究1121中使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為11.6個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表15：在研究1121的MZL病人中(N=63)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
胃腸道異常	腹瀉	43	5
	噁心	25	0
	消化不良	19	0
	口腔炎*	17	2
	腹痛	16	2
	便秘	14	0
	上腹痛	13	0
	嘔吐	11	2
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	44	6
	周邊水腫	24	2
	發燒	17	2
皮膚與皮下組織異常	瘀傷*	41	0
	皮疹*	29	5
	搔癢	14	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉骨骼疼痛*	40	3
	關節痛	24	2
	肌肉痙攣	19	3
傳染病與寄生蟲感染	上呼吸道感染	21	0
	鼻竇炎*	19	0
	支氣管炎	11	0
	肺炎*	11	10
代謝與營養異常	食慾降低	16	2
	高尿酸血症	16	0
	低白蛋白血症	14	0
	低血鉀	13	0
血管異常	出血*	30	2†
	高血壓*	14	5
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	22	2
	呼吸困難	21	2
神經系統異常	暈眩	19	0
	頭痛	13	0
精神異常	焦慮	16	2

身體系統與個別的藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良反應項目。
† 包含1例導致死亡的事件。

表16：在研究1121的MZL病人中(N=63)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=63)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	49	6
血紅素減少	43	13
嗜中性白血球減少	22	13

病人曾於治療後出現第4級的血小板減少(3%)與嗜中性白血球減少(6%)。

慢性移植體抗宿主疾病

下述資料是一項IMBRUVICA開放性臨床試驗(研究1129)的使用結果，這項試驗共收納了42位使用第一線皮質類固醇療法治療失敗且需額外治療的cGVHD病人。

在這項cGVHD試驗中，最常發生的不良反應(≥20%)為疲倦、瘀傷、腹瀉、血小板減少症、口腔炎、肌肉痙攣、噁心、出血、貧血、以及肺炎。有一位病人(2%)發生心房纖維顫動，且屬於第3級反應。

在這項cGVHD試驗中，有24%接受IMBRUVICA治療的病人因發生不良反應而停止治療。最常導致停止治療的不良反應為疲倦與肺炎。有26%的病人因發生不良反應而降低劑量。

表17及表18顯示這項cGVHD試驗中使用IMBRUVICA治療(治療期間的中位數為4.4個月)的不良反應與實驗室檢驗異常。

表17：在cGVHD病人中(N=42)，發生率≥10%的非血液學不良反應

身體系統	不良反應	所有等級(%)	第3級或以上(%)
全身性異常與投藥部位狀況	疲倦	57	12
	發燒	17	5
	周邊水腫	12	0
皮膚與皮下組織異常	瘀傷*	40	0
	皮疹*	12	0
胃腸道異常	腹瀉	36	10
	口腔炎*	29	2
	噁心	26	0
	便秘	12	0
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痙攣	29	2
	肌肉骨骼疼痛*	14	5
血管異常	出血*	26	0
傳染病與寄生蟲感染	肺炎*	21	14†
	上呼吸道感染	19	0
	敗血症*	10	10
神經系統異常	頭痛	17	5
受傷、中毒與手術併發症	跌倒	17	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常	咳嗽	14	0
	呼吸困難	12	2
代謝與營養異常	低血鉀	12	7

身體系統與個別的藥物不良事件係依發生頻率由高至低列出。
* 包含多個藥物不良反應項目。
† 包含2例導致死亡的事件。

表18：在cGVHD病人中(N=42)，於治療後出現血液學實驗室檢驗異常的比率

	病人百分比(N=42)	
	所有等級(%)	第3或4級(%)
血小板減少	33	0
嗜中性白血球減少	10	10
血紅素減少	24	2

有2%的病人曾於治療後出現第4級的嗜中性白血球減少。

其他重要不良反應

心律不整

在隨機分組的對照試驗中(n =1605;使用IMBRUVICA治療的805位病人的中位治療時間為14.8個月，對照組的800位病人為5.6個月)，發生任何級別的室性心律異常過速(室性期前收縮，室性心律失常，心室顫動，心室撲動和室性心律過速)發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為1.0%和0.5%；發生第3級或更高級別者，IMBRUVICA治療組與對照組分別為0.2%和0%。此外，任何級別的心房顫動和心房撲動發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為9%和1.4%，第3級或更高級別的發生率，IMBRUVICA治療組與對照組分別為4.1%和0.4%。

腹瀉

在隨機分組的對照試驗中(n=1605；使用IMBRUVICA治療的805位病人的中位治療時間為14.8個月，對照組的800位病人為5.6個月)，在使用IMBRUVICA治療的病人中，任何等級之腹瀉的發生率為39%，對照組則為18%。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中分別有3%及1%的病人發生第3級腹瀉。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，首次發生任何等級之腹瀉的中位時間分別為21天(範圍：0至708天)與46天(範圍：0至492天)，第3級腹瀉分別為117天(範圍：3至414天)與194天(範圍：11至325天)。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，通報發生腹瀉的病人在進行分析時分別有85%及89%已經完全消退，有15%及11%並未通報消退。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，就任何等級的腹瀉而言，從開始發生到消退的中位時間分別為7天(範圍：1至655天)與4天(範圍：1至367天)，第3級的腹瀉分別為7天(範圍：1至78天)與19天(範圍：1至56天)。有不到1%的受試者因發生腹瀉而停用IMBRUVICA，在對照組中則為0%。

視覺障礙

在隨機分組的對照試驗中(n=1605；使用IMBRUVICA治療的805位病人的中位治療時間為14.8個月，對照組的800位病人為5.6個月)，使用IMBRUVICA治療的病人有11%發生任何等級的視覺模糊與視力降低(第1級10%，第2級2%，無第3級(含)以上的病例)，對照組則為6% (第1級6%，第2與第3級皆<1%)。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，首次發生的中位時間分別為91天(範圍：0至617天)與100天(範圍：2至477天)。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，發生視覺障礙的病人在進行分析時分別有60%及71%已經完全消退，40%及29%並未通報消退。在使用IMBRUVICA治療的病人與安慰劑組中，從開始發生到消退的中位時間分別為37天(範圍：1至457天)與26天(範圍：1至721天)。

長期安全性

曾針對1,178位使用IMBRUVICA治療之病人(未曾接受治療的CLL/SLL病人n=162，復發性/頑固性CLL/SLL病人n=646，與復發性/頑固性MCL病人n=370)長期追蹤超過5年的安全性資料進行評估。CLL/SLL病人的中位治療時間為51個月(範圍：0.2至98個月)。MCL病人的中位治療時間為11個月(範圍：0至87個月)。長期使用IMBRUVICA治療時，高血壓的累計發生率會隨時間升高。第3級(或)以上之高血壓的盛行率為4%(第0-1年)、6% (第1-2年)、8% (第2-3年)、9% (第3-4年)及9% (第4-5年)。5年期間的發生率為11%。

6.2 上市後的使用經驗
在IMBRUVICA的核准後使用期間，曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由不確定人數的族群主動通報而得，因此不太可能確實估算出其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

肝膽異常：肝臟衰竭(包括急性及/或致命性事件)、肝硬化

呼吸道異常：間質性肺病

代謝與營養異常：腫瘤溶解症候群*【參見警語及注意事項(5.7)】*

免疫系統異常：過敏性休克、血管性水腫、蕁麻疹

皮膚與皮下組織異常：Stevens-Johnson症候群(SJS)、脆甲症、脂膜炎

感染：B型肝炎再活化

神經系統異常：周邊神經病變

7 藥物交互作用

7.1 CYP3A抑制劑對Ibrutinib的影響
將IMBRUVICA與強效或中效的CYP3A抑制劑併用可能會升高ibrutinib的血中濃度*【參見臨床藥理學(12.3)】*。Ibrutinib的濃度升高可能會升高發生藥物相關毒性的風險。

當與posaconazole、voriconazole和中效CYP3A抑制劑合併使用時，建議對IMBRUVICA進行劑量調整*【參見劑量與用法(2.4)】*。

避免同時使用其他強效CYP3A抑制劑。如果這些抑制劑是短期使用(例如7天或更短時間內的抗感染藥品)，則需停用IMBRUVICA治療 *【參見劑量與用法(2.4)】*。

使用IMBRUVICA治療期間應避免食用葡萄柚和塞維亞橙，因為這些水果都含有強效或中效的CYP3A抑制劑。

7.2 CYP3A誘導劑對Ibrutinib的影響
將IMBRUVICA與強效的CYP3A誘導劑併用可能會降低ibrutinib的濃度。應避免與強效的CYP3A誘導劑併用*【參見臨床藥理學(12.3)】*。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的結果，IMBRUVICA (為一種激酶抑制劑)會對胎兒造成傷害。目前並無IMBRUVICA用於孕婦方面的資料，因此無法確認是否存有發生重大出生缺陷及流產的藥物相關風險。在動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠和兔子在器官形成期間投予ibrutinib時，在高達臨床劑量(每日420-560毫克)之2-20倍的暴露量下，會產生胚胎-胎兒毒性，包括結構異常*(參見試驗資料)*。如果病人在懷孕期間使用了IMBRUVICA，或在使用IMBRUVICA期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危害。

所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷及流產的估計背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4%與15-20%。

試驗資料

動物試驗資料

曾對懷孕大鼠於器官形成期間口服投予10、40及80毫克/公斤/日的ibrutinib。在80毫克/公斤/日的劑量下，ibrutinib會導致臟器畸形(心臟和大血管)，以及增加胚胎吸收與著床後流產的機率。大鼠在80毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約分別相當於MCL或MZL病人在投予每日560毫克之劑量後所達之暴露量的14倍與CLL/SLL或WM病人在投予每日420毫克之劑量後所達暴露量的20倍。在40毫克/公斤/日或更大的劑量下，ibrutinib會導致胎兒體重減輕。大鼠在40毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約相當於MCL病人在投予每日560毫克之劑量後所達到之暴露量的6倍。

也曾對懷孕兔子於器官形成期間投予5、15及45毫克/公斤/日的ibrutinib。在15毫克/公斤/日(含)以上的劑量下，ibrutinib會導致骨骼變異(胸骨節融合[fused sternebrae])，在45毫克/公斤/日以上的劑量下，ibrutinib會增加胚胎吸收與著床後流產的機率。兔子在15毫克/公斤/日之劑量下所達到的暴露量(AUC)約分別相當於MCL病人在投予每日560毫克之劑量後所達之暴露量的2.0倍與CLL/SLL或WM病人在投予每日420毫克之劑量後所達之暴露量的2.8倍。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於ibrutinib或其代謝物是否會出現於人類乳汁、對餵哺母乳之幼童的影響、或對乳汁生成作用之影響方面的資料。

應將餵哺母乳對發育及健康的好處和母親對IMBRUVICA的臨床需要，以及餵哺母乳之嬰兒可能因IMBRUVICA或母親的基礎疾病而受到的任何不良影響放在一起考慮。

8.3 具生殖能力的女性與男性

驗孕

對具生殖能力的女性，開始使用IMBRUVICA治療前應先進行驗孕。

避孕

女性

建議具生殖能力的婦女在使用IMBRUVICA期間應避免懷孕，在停止治療後亦應繼續避孕1個月。如果病人在懷孕期間使用了本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的危害。

男性

建議男性病人在接受IMBRUVICA治療期間應採取避孕措施，在使用最後一劑IMBRUVICA後亦應繼續避孕1個月。

8.4 兒童之使用
IMBRUVICA於兒童病人使用的安全性及效果目前尚未確立。

8.5 老年人之使用
在參與IMBRUVICA臨床研究的1,124位病人中，有64%為65歲(或)以上，並有23%為75歲(或)以上。較年輕與較年長的病人比較，在效果方面並未發現任何整體性的差異。貧血(所有等級)、肺炎(第3級(或)以上)、血小板減少、高血壓及心房纖維顫動在使用IMBRUVICA治療的老年病人中較常發生。

8.6 肝功能不全
對中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B級與C級)的病人，應避免使用IMBRUVICA。目前尚未針對輕至重度肝功能不全(依據Child-Pugh標準)的病人評估過IMBRUVICA的安全性。

輕度肝功能不全病人建議須調整使用劑量。應監測病人是否出現IMBRUVICA相關不良反應，並視需要依劑量調整指引調整劑量*【參見劑量與用法(2.5)及臨床藥理學(12.3)】*。

8.7 血漿分離術
在使用IMBRUVICA治療之前與治療期間，WM病人之血液過度黏稠現象的處置方式可能還包括血漿分離術。並不須調整IMBRUVICA的劑量。

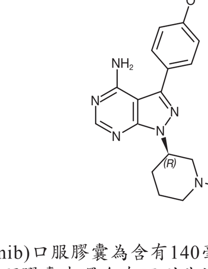
10 過量
在病人過量使用ibrutinib的處置方面，目前並無任何具體的經驗。有一位健康受試者

曾在使用1680毫克的劑量之後出現可逆轉的第4級肝臟酵素升高現象(AST和ALT)。對服用超過建議劑量之藥物的病人，應嚴密監視，並提供適當的支持性治療。

11 性狀說明

Ibrutinib是一種Bruton酪胺酸激酶(BTK)的抑制劑。本品為白色至灰白色的固態物質，其實驗式為$C_{25}H_{24}N_6O_2$，分子量為440.50。Ibrutinib易溶於二甲基亞碸，可溶於甲醇，且幾乎不溶於水。

Ibrutinib的化學式為1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1 *H*-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-one，其結構如下：



IMBRUVICA (ibrutinib)口服膠囊為含有140毫克ibrutinib (活性成分)的白色不透明立即釋出型膠囊。每顆膠囊中還含有下列非活性成分：Croscarmellose sodium、Magnesium stearate、Microcrystalline cellulose、Sodium lauryl sulfate。膠囊殼含有Gelatin、Titanium dioxide及Black ink。每顆白色不透明膠囊上都有用黑色墨水打印的「ibr 140 mg」標記。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Ibrutinib是一種小分子的BTK抑制劑。Ibrutinib會與BTK活性部位中的半胱胺酸殘基(cysteine residue)形成一個共價鍵，進而抑制BTK的酵素活性。BTK是B細胞抗原受體(BCR)及細胞激素受體之作用路徑的訊息傳導分子。BTK活化B細胞表面受體的訊息傳遞扮演重要的角色，是B細胞移動、趨化和黏附的必要物質。非臨床研究顯示，ibrutinib在體內會抑制惡性B細胞的增生與存活，在體外也會抑制細胞的移行作用與受質黏附作用。

12.2 藥效學

在復發性B細胞淋巴瘤病人中，投予劑量≥2.5毫克/公斤/日(以平均體重70公斤換算，≥175毫克/日)的ibrutinib，持續觀察24小時內可發現到周邊血液單核球中之BTK活性部位佔據率>90%的現象。

體外血小板凝集試驗

Ibrutinib會抑制膠原蛋白所誘發的血小板凝集反應，自健康供血者、使用warfarin之供血者和重度腎功能不全之供血者所採集的血液樣本中，IC_{50}值分別為4.6 μM (2026 ng/mL)、0.8 μM (352 ng/mL)及3 μM (1321 ng/mL)。對ADP、arachidonic acid、ristocetin和TRAP-6所誘發的血小板凝集反應，ibrutinib並不會產生有意義的抑制作用。

心臟電氣生理學

單次投予三倍最大建議劑量(1680 mg)顯示IMBRUVICA並不會導致有臨床意義的QT間期延長。

12.3 藥物動力學

在B細胞惡性腫瘤病人中，隨著劑量增加到840毫克(最高核准建議劑量的1.5倍)，ibrutinib的暴露量會隨劑量而升高。在投予560毫克之MCL病人中所觀察到的平均穩定狀態AUC (%變異係數)為865 (69%) ng · h/mL，MZL病人為978 (82%) ng · h/mL；在投予420毫克的CLL/SLL病人中為708 (71%) ng · h/mL，WM病人為707 (72%) ng · h/mL，cGVHD病人為1159 (50%) ng · h/mL。在未投予CYP3A抑制劑的情況下，多次投予每日劑量420毫克或560毫克一週後可達到ibrutinib的穩定狀態濃度，蓄積率為1至1.6。

吸收

在健康受試者中，ibrutinib的空腹狀態絕對生體可用率為2.9% (90% CI：2.1，3.9)。Ibrutinib口服投予後會被吸收進入體內，中位T_{max}為1小時至2小時。

食物的影響

與隔夜禁食後服用ibrutinib相比較，隨高脂高熱量餐食(800卡至1,000卡，且餐食中的總熱量約有50%源自脂肪)服用IMBRUVICA會使ibrutinib的C_{max}升高2到4倍，並使AUC升高約2倍。

體外試驗顯示，ibrutinib並非p-醣蛋白(P-gp)或乳癌抗性蛋白(BCRP)的作用受質。

分佈

體外試驗顯示，ibrutinib與人類血漿蛋白的可逆性結合率為97.3%，並且在50 ng/mL至1000 ng/mL的範圍內不具濃度依賴性。分佈體積(V_d)為683升，穩定狀態下的擬似分佈體積($V_{d,ss}$/F)約為10,000升。

排除(Elimination)

在空腹狀態下，靜脈注射的藥物清除率為62升/小時，在進食狀態下則為76升/小時。由於本品的首渡效應較高，空腹狀態的口服清除率為2000升/小時，在進食狀態下則為1000升/小時。Ibrutinib的半衰期為4小時至6小時。

代謝

代謝是ibrutinib的主要排除途徑。本藥品主要經由細胞色素P450 (CYP) 3A代謝及少部分則經由CYP2D6代謝成數種代謝物。其活性代謝物PCI-45227是一種二氫二醇代謝物，其對BTK的抑制活性要比ibrutinib低約15倍。PCI-45227在穩定狀態下平均代謝物/原型藥比率的範圍為1至2.8。

排泄(Excretion)

Ibrutinib主要是以代謝物的形式經由糞便排除體外。單次口服投予帶有放射標記的ibrutinib之後，在168小時內約有90%的放射活性排出體外，其中有80%是經由糞便排出，只有不到10%左右經由尿液排除。糞便中的放射標記排出劑量有1%為原型ibrutinib，在尿液中則未發現任何原型ibrutinib，其餘的排出劑量皆為代謝產物。

特殊族群

年齡與性別

年齡與性別都不會對ibrutinib的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響。

腎功能不全病人

輕度與中度腎功能不全(依據Cockcroft-Gault公式的估算，肌酸酐廓清率[CLcr]>25毫升/分鐘)對 ibrutinib的暴露量並無任何影響。目前並無重度腎功能不全(CLcr<25毫升/分鐘)病人或接受透析治療之病人方面的資料。

肝功能不全病人

和肝功能正常的受試者相比較，ibrutinib在輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)之受試者中的AUC會升高2.7倍，在中度肝功能不全(Child-Pugh B級)的受試者中會升高8.2倍，在重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的受試者中會升高9.8倍。和肝功能正常的受試者相比較，ibrutinib在輕度肝功能不全之受試者中的C_{max}會升高5.2倍，在中度肝功能不全的受試者中會升高8.8倍，在重度肝功能不全的受試者中會升高7倍【*參見特殊族群之使用(8.6)*】。

藥物交互作用研究

CYP3A抑制劑對Ibrutinib的影響

合併投予多重劑量的ketoconazole (強效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的C_{max}升高29倍，並使AUC升高24倍。合併投予多重劑量的voriconazole (強效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的穩定狀態C_{max}升高6.7倍，並使AUC升高5.7倍。在進食狀態下所進行的模擬顯示，posaconazole (強效CYP3A抑制劑)可能會使ibrutinib的AUC升高3倍至10倍。

合併投予多重劑量的erythromycin (中效CYP3A抑制劑)會使ibrutinib的穩定狀態C_{max}升高3.4倍，並使AUC升高3倍。

CYP3A誘導劑對Ibrutinib的影響

合併投予rifampin (強效CYP3A誘導劑)會使ibrutinib的C_{max}降低13倍以上，並使AUC降低10倍以上。模擬結果顯示，efavirenz (中效CYP3A誘導劑)可能會使ibrutinib的AUC降低3倍。

Ibrutinib對CYP受質的影響

體外研究顯示，在臨床劑量下，ibrutinib與PCI-45227都不太可能會抑制CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6或3A的作用。在臨床劑量下，ibrutinib與PCI-45227都不太可能會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A的作用。

Ibrutinib對轉運蛋白受質的影響

體外研究顯示，在臨床劑量下，ibrutinib可能會抑制BCRP與P-gp轉運蛋白的作用。將治療指數狹窄的口服P-gp受質或BCRP受質(如digoxin、methotrexate)和IMBRUVICA合併投予可能會升高其濃度。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

一項6個月rasH2小鼠研究顯示，在高達2000毫克/公斤/日的口服劑量下，ibrutinib並不具致癌性，此劑量所達到的暴露量要比人類於每日560毫克之劑量下所達到的暴露量高出約23倍(公鼠)與37倍(母鼠)【*參見警語及注意事項(5.6)*】。

Ibrutinib在細菌致突變性(Ames)分析中並未出現致突變性，在哺乳類動物(CHO)細胞染色體變異分析中並未出現染色體誘裂性，在小鼠活體骨髓微核分析中，在最高達2000毫克/公斤的劑量下也未出現染色體誘裂性。

曾對大鼠每日口服投予ibrutinib，公鼠是在交配前4週期間與交配期間投藥，母鼠是在交配前2週期間與交配期間投藥。母鼠在懷孕後持續投藥至懷孕第7天(GD 7)，公鼠則持續投藥至研究結束。在100毫克/公斤/日(人體等效劑量[HED]為16毫克/公斤)的最高試驗劑量下，在公鼠或母鼠中皆未發現任何生育力或生殖能力方面的影響。

14 臨床研究

14.1 被套細胞淋巴瘤

在一項開放性、多中心、單組臨床試驗中，即研究PCYC-1104-CA (又稱研究1104) (NCT01236391)，收納111位先前曾接受至少一種治療的MCL病人，評估IMBRUVICA的安全性與療效。受試者的年齡中位數為68歲(範圍：40至84歲)，有77%為男性，並有92%為高加索人。在治療前，有89%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1。從確診到收案時間之中位數為42個月，先前曾接受之治療的中位數為3種(範圍：1至5種治療)，其中有11%的病人曾接受幹細胞移植。在試驗篩選期中，有39%的受試者有至少一個≥5公分的腫瘤，49%有骨髓浸潤的現象，並有54%有淋巴結外侵犯的現象。

試驗中受試者以每日一次560毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)國際工作小組(IWG)標準來評估腫瘤反應。這項研究的主要指標為由研究人員進行評估的整體療效反應率(ORR)。IMBRUVICA的療效反應率如表19所示。

表19：研究1104之被套細胞淋巴瘤病人中的以研究人員評估結果為依據的整體療效反應率(ORR)及療效反應持續時間(DOR)

	總計(N=111)
ORR (%)	65.8
95% CI (%)	(56.2, 74.5)
CR (%)	17.1
PR (%)	48.6
中位DOR月數，(95% CI)	17.5 (15.8, NE)

CI=信賴區間；CR=完全療效反應；PR=部份療效反應；NE=無法評估

經由獨立審查委員會(IRC)進行影像掃瞄結果的獨立判讀與詮釋。IRC的評估結果顯示，ORR為 69%。

達到治療反應的時間中位數為1.9個月。

在一項隨機、開放性、多中心MCL3001 的第3期臨床試驗顯示IMBRUVICA的安全性與療效，收納280位先前曾接受至少一種治療的MCL病人。病人以1:1的比例隨機分組之後，一組接受21天週期的IMBRUVICA 560毫克每日一次的治療，另一組則接受temsirolimus靜脈注射治療，以21天為週期，第一個週期的第1、8、15天投予175毫克，接下來每個週期的第1、8、15天投予75毫克。兩組治療皆持續直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。受試者的年齡中位數為68歲(範圍：34至88歲)，有74%為男性，並有87%為高加索人。從確診到收案時間之中位數為43個月，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至9種治療)，其中有51%先前接受高劑量化學治療，18% 先前接受bortezomib治療，5% 先前接受lenalidomide治療，以及24%先前接受幹細胞移植。在治療前，有53%的病人有巨瘤症(≥ 5 cm)，21%有高風險的Simplified MIPI (sMIPI)指數， 在篩檢時60%有淋巴結外侵犯的現象，並有54%有骨髓侵犯的現象。

由獨立審查委員會(IRC) 依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)國際工作小組(IWG)標準來評估無惡化存活率(PFS)顯示IMBRUVICA組的病人死亡或惡化風險的統計顯著降低57%。MCL3001臨床研究的療效相關結果如表20所示，PFS的Kaplan-Meier曲線圖如圖1所示。

表 20：MCL3001 臨床研究的療效相關結果

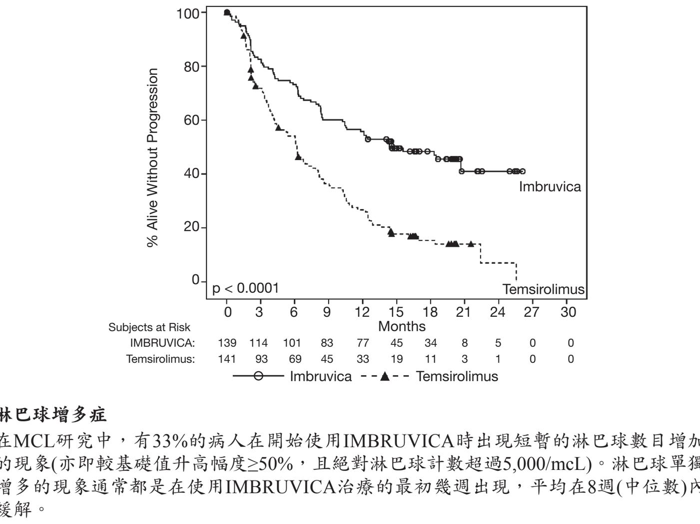
終點指標	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
無惡化存活[a]		
事件數 (%)	73 (52.5)	111 (78.7)
PFS 中位數 (95% CI)，月	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
HR (95% CI)	0.43 (0.32, 0.58)	
整體療效反應率 (CR+PR)	71.9%	40.4%
P 值	p<0.0001	

NE= 無法估計；HR= 風險比率； CI= 信賴區間

[a] IRC 評估結果。

與Temsirolimus治療組相比，較少比例的病人在IMBRUVICA治療後產生臨床上有意義的淋巴瘤症狀惡化之現象(27%相較於52%)，且以IMBRUVICA治療之病人產生症狀惡化的時間也較Temsirolimus治療組更慢(HR 0.27, p<0.0001)。

圖1：MCL3001臨床研究的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



淋巴球增多症

在MCL研究中，有33%的病人在開始使用IMBRUVICA時出現短暫的淋巴球數目增加的現象(亦即較基礎值升高幅度≥50%，且絕對淋巴球計數超過5,000/mcL)。淋巴球單獨增多的現象通常都是在使用IMBRUVICA治療的最初幾週出現，平均在8週(中位數)內緩解。

14.2 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤

針對CLL/SLL病人使用IMBRUVICA的安全性與療效已在一項無對照試驗與四項隨機對照試驗中獲得證實。

研究1102

曾針對48位先前曾接受治療的CLL病人進行過一項開放性、多中心臨床試驗，即研究PCYC-1102-CA (又稱研究1102) (NCT01105247)。受試者的年齡中位數為67歲(範圍：37至82歲)，有71%為男性，並有94%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。從確診到收案時間之中位數為80個月，先前曾接受之治療的中位數為4種(範圍：1至12種治療)。在治療前，有46%的受試者有至少一個≥5公分的腫瘤。

以每日一次420毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由獨立審查委員會依據修訂後的CLL國際工作小組標準來評估ORR與DOR。ORR為58.3% (95% CI：43.2%，72.4%)，皆為部份療效反應。並無任何病人達到完全療效反應。DOR的範圍為5.6至24.2+個月。並未達到DOR中位數。

RESONATE

RESONATE研究(一項針對復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤病人比較Bruton酪胺酸激酶(BTK)抑制劑Ibrutinib與Ofatumumab之療效的隨機、多中心、開放性第3期研究) (NCT01578707)是針對先前曾接受治療的CLL或SLL病人所進行的研究。病人(n=391)以1:1的比例隨機分組之後，一組接受IMBRUVICA 420毫克每日一次的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受ofatumumab治療，起始劑量為300毫克，一週後改用每週2000毫克的劑量，連續投予7劑，然後以每4週一劑的方式再投予4劑。有57位隨機分配至ofatumumab組的病人在疾病惡化後轉為接受IMBRUVICA治療。受試者的年齡中位數為67歲(範圍：30至88歲)，有68%為男性，並有90%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。這項試驗共收錄了373位CLL病人及18位SLL病人。從確診到收案時間之中位數為91個月，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至13種治療)。在治療前，有58%的病人有至少一個≥5公分的腫瘤。有32%的病人帶有17p缺失染色體變異。

RESONATE的療效相關結果如表21所示，PFS (由IRC依據IWCLL標準進行評估)與OS的Kaplan-Meier曲線圖分別如圖2及圖3所示。

表21：RESONATE之CLL/SLL病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
無惡化存活率[b]		
事件數(%)	35 (17.9)	111 (56.6)
疾病惡化	26	93
死亡事件	9	18
中位數(95% CI)，月	NE	8.1 (7.2, 8.3)
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
整體存活率[a]		
死亡病例數(%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (95% CI)	0.43 (0.24, 0.79)	
整體療效反應率[b]	42.6%	4.1%

[a] 兩組的OS中位數皆無法評估

[b] IRC評估結果。皆為達到部份療效反應；並無任何病人達到完全療效反應。

CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估

圖2：RESONATE之CLL/SLL病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)

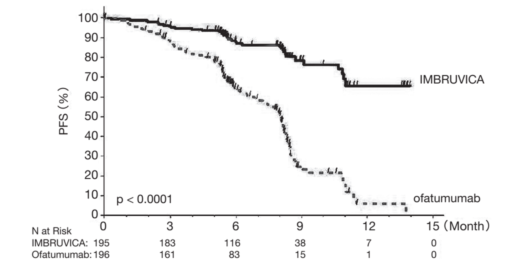
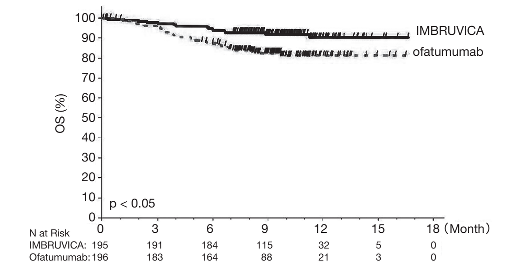


圖3：RESONATE之CLL/SLL病人的整體存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



63個月追蹤

在整體追蹤63個月之後，研究人員依據IWCLL標準進行評估的PFS中位數分別為IMBRUVICA組44.1個月[95%CI (38.5, 56.9)]與ofatumumab組8.1個月[95%CI (7.8, 8.3)]。在IMBRUVICA組中，研究人員進行評估的整體療效反應率為87.2%，ofatumumab組則為22.4%。

RESONATE中的17p缺失性慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(del 17p CLL/SLL)

RESONATE共收錄了127位del 17p CLL/SLL病人。受試者的年齡中位數為67歲(範圍：30至84歲)，有62%為男性，並有88%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。由IRC評估PFS與ORR。在del 17p CLL/SLL病人中的療效相關結果如表22所示。

表22：RESONATE之17p缺失性慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA N=63	Ofatumumab N=64
無惡化存活率[a]		
事件數(%)	16 (25.4)	38 (59.4)
疾病惡化	12	31
死亡事件	4	7
中位數(95% CI)，月	NE	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% CI)	0.25 (0.14, 0.45)	
整體療效反應率[a]	47.6%	4.7%

[a] IRC評估結果。皆為達到部份療效反應；並無任何病人達到完全療效反應。

CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估

63個月追蹤

在整體追蹤63個月之後研究人員依據IWCLL標準進行評估，del 17p病人的PFS中位數分別為IMBRUVICA組40.6個月[95% CI (25.4, 44.6)]與ofatumumab組6.2個月[95% CI (4.6, 8.1)]。在IMBRUVICA組中研究人員進行評估，del 17p病人的整體療效反應率為88.9%，ofatumumab組則為18.8%。

RESONATE-2

RESONATE-2研究(一項針對65歲(含)以上且未曾接受治療之慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤病人比較Bruton酪胺酸激酶抑制劑PCI-32765與Chlorambucil的隨機、多中心、開放性第3期研究) (NCT01722487)是針對65歲(含)以上且未曾接受治療的CLL或SLL病人所進行的研究。病人(n=269)以1:1的比例隨機分組之後，一組接受IMBRUVICA 420毫克每日一次的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受chlorambucil治療，起始劑量為0.5毫克/公斤，於每個28天週期的第1天與第15天投藥，連續治療最多12個週期，且允許同一病人依耐受性提高劑量至最高0.8毫克/公斤。

受試者的年齡中位數為73歲(範圍：65至90歲)，有63%為男性，並有91%為高加索人。有91%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1，有9%之病人的ECOG活動能力狀態為2。這項試驗共收錄了249位CLL病人及20位SLL病人。在治療前，有20%的病人帶有11q缺失染色體變異。最常見的開始進行CLL治療的原因包括：因貧血及/或血小板減少而獲得確認的進行性骨髓衰竭(38%)、進行性或症狀性淋巴結病變(37%)、進行性或症狀性脾腫大(30%)、疲倦(27%)、以及盜汗(25%)。

在28.1個月(中位數)的追蹤期間，共觀察到32例死亡事件[IMBRUVICA治療組與chlorambucil治療組中分別有11例(8.1%)及21例(15.8%)]。在有41%的病人從chlorambucil轉為接受IMBRUVICA治療的情況下，針對ITT病人族群所進行的整體存活分析顯示，HR為0.44 [95% CI (0.21, 0.92)]且具有統計意義，IMBRUVICA組與chlorambucil組中的2年存活率估計值分別為94.7% [95% CI (89.1, 97.4)]與84.3% [95% CI (76.7, 89.6)]。

RESONATE-2的療效相關結果如表23所示，PFS (由IRC依據IWCLL標準進行評估)的Kaplan-Meier曲線圖分別如圖4所示。

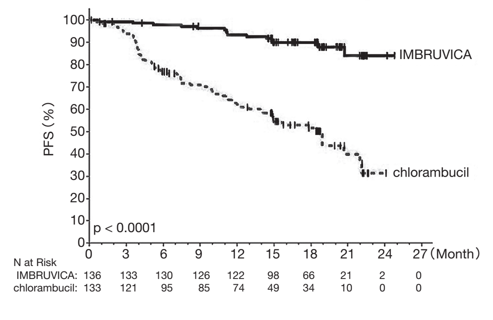
表23：RESONATE-2之CLL/SLL病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA N=136	Chlorambucil N=133
無惡化存活率[a]		
事件數(%)	15 (11.0)	64 (48.1)
疾病惡化	12	57
死亡事件	3	7
中位數(95% CI)，月	NE	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (95% CI)	0.16 (0.09, 0.28)	
整體療效反應率[a] **(CR+PR)**	82.4%	35.3%
P值	<0.0001	

[a] IRC評估結果；有5位(3.7%) IMBRUVICA組受試者及2位Chlorambucil組受試者達到完全療效反應。

[b] HR=風險比率；NE=無法評估

圖4：RESONATE-2之CLL/SLL病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



55個月追蹤

在整體追蹤55個月之後，IMBRUVICA組並未達到PFS中位數。

HELIOS

HELIOS研究(針對復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤病人使用Bruton酪胺酸激酶(BTK)抑制劑Ibrutinib合併Bendamustine及Rituximab (BR)治療的隨機、雙盲、安慰劑對照性第3期研究) (NCT01611090)是針對先前曾接受治療的CLL或SLL病人所進行的研究。病人(n=578)以1:1的比例隨機分組之後，分別接受IMBRUVICA 每日一次420毫克或安慰劑合併BR的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。所有病人都使用BR進行最多6個28天週期的治療。Bendamustine的給藥方式為於第1週期的第2和第3天，以及第2-6週期的第1和第2天，以30分鐘的時間靜脈輸注70毫克/米²的劑量，連續治療6個週期，且在基線上所有病人的CrCl皆≥40毫升/分鐘。Rituximab的給藥方式為於第1週期的第1天投予375毫克/米²的劑量，並於第2至6週期的第1天投予500毫克/米²的劑量。

受試者的年齡中位數為64歲(範圍：31至86歲)，有66%為男性，並有91%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。從確診到收案的時間中位數為5.9年，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至11種治療)。在治療前，有56%的病人有至少一個≥5公分的腫瘤，並有26%的病人帶有11q缺失染色體變異。

HELIOS的療效相關結果如表24所示，PFS的Kaplan-Meier曲線圖如圖5所示。

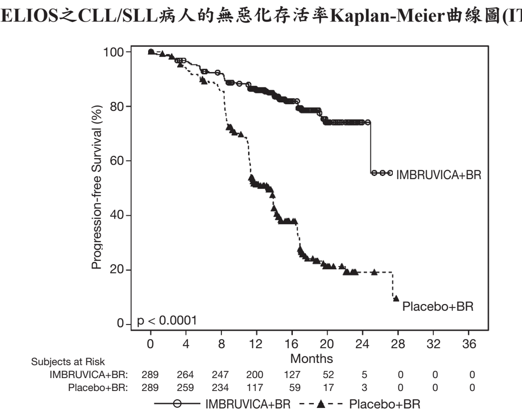
表24：HELIOS之CLL/SLL病人中的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA+BR N=289	安慰劑+BR N=289
無惡化存活率[a]		
事件數(%)	56 (19.4)	183 (63.3)
中位數(95% CI)，月	NE	13.3 (11.3, 13.9)
HR (95% CI)	0.20 (0.15, 0.28)	
整體存活率[a]	82.7%	67.8%

[a] IRC評估結果。有24位(8.3%) IMBRUVICA+BR組受試者及6位(2.1%)安慰劑+BR組受試者達到完全療效反應。

BR=bendamustine與rituximab；CI=信賴區間；HR=風險比率; NE=無法評估

圖5：HELIOS之CLL/SLL病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



iLLUMINATE

iLLUMINATE研究(一項針對ibrutinib合併obinutuzumab與chlorambucil合併obinutuzumab進行比較的多中心研究) (NCT02264574)是針對未曾接受治療的CLL或SLL病人所進行的研究。病人皆為65歲(或)以上或<65歲但同時患有其他疾病、腎功能降低(肌酸酐廓清率<70毫升/分鐘)、或是出現del 17p/TP53突變。病人(n=229)以1:1的比例隨機分組之後，一組接受IMBRUVICA 420毫克每日一次的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止；另一組則接受chlorambucil 0.5毫克/公斤的治療，於每個28天週期的第1天與第15天投藥，連續治療6個週期。兩組的病人都於第1個週期的第1、8及第15天接受1,000毫克obinutuzumab的治療，然後於後續5個週期的第1天接受治療(總共6個週期，每個週期28天)。第一劑obinutuzumab須分成兩劑，分別於第1天(100毫克)和第2天(900毫克)給藥。

受試者的年齡中位數為71歲(範圍：40至87歲)，有64%為男性，並有96%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0 (48%)或1-2 (52%)。這項試驗共收納214位CLL病人與15位SLL病人。在基線上，有65%的CLL/SLL病人帶有高危險因子(del 17p/TP53突變[18%]、del 11q [15%]、或免疫球蛋白重鏈可變區未突變(未突變IGHV) [54%])。開始進行CLL治療最常見的原因包括：淋巴結病變(38%)、盜汗(34%)、進行性骨髓衰竭(31%)、疲倦(29%)、脾腫大(25%)、以及進行性淋巴球增多(21%)。

在研究追蹤時間中位數達31個月之後IRC依據IWCLL標準進行評估，iLLUMINATE的療效相關結果如表25所示，PFS的Kaplan-Meier曲線圖如圖6所示。

表25：iLLUMINATE中CLL/SLL病人中的療效結果

終點指標	IMBRUVICA + Obinutuzumab N=113	Chlorambucil + Obinutuzumab N=116
無惡化存活率[a]		
事件數(%)	24 (21)	74 (64)
疾病惡化	11	64
死亡事件	13	10
中位數(95% CI)，月	NE	19.0 (15.1, 22.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.15, 0.37)	
P值[b]	<0.0001	
整體療效反應率(%)[a]	88.5	73.3
CR[c] (%)	19.5	7.8
PR[d] (%)	69.0	65.5

[a] 由IRC進行評估

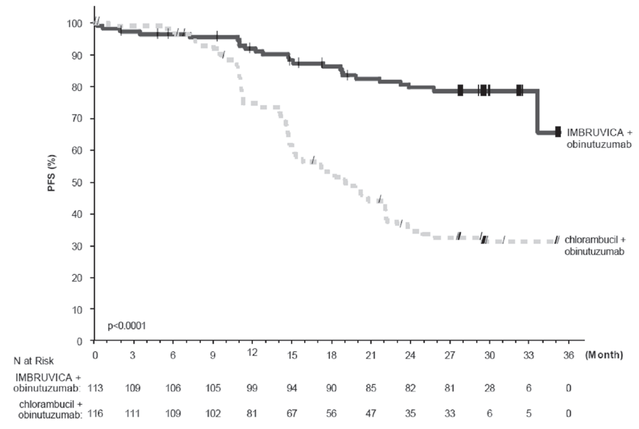
[b] 未分層對數等級檢定的P值

[c] 包含IMBRUVICA+obinutuzumab組中的1位達到完全療效反應與不完全骨髓復原效果(CRi)的病人

[d] PR = nPR +PR

HR=風險比率；NE=無法評估

圖6：iLLUMINATE中CLL/SLL病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



高危險CLL/SLL族群(del 17p/TP53突變、del 11q或未突變IGHV)中的PFS的HR為0.15 [95% CI (0.09, 0.27)]。

淋巴球增多症

在CLL研究中，有66%的病人在開始使用單一藥物IMBRUVICA時出現淋巴球數目增加的現象(亦即較基礎值升高幅度≥50%，且絕對淋巴球計數超過5,000/mcL)。淋巴球單獨增多的現象通常都是在使用IMBRUVICA治療的第一個月期間出現，在14週(中位數，範圍：0.1-104週)內緩解。在合併療法中投予IMBRUVICA時，IMBRUVICA+BR組中的淋巴球增多症發生率為7%，安慰劑+BR組則為6%，和IMBRUVICA+obinutuzumab為7%，chlorambucil+obinutuzumab組則為1%。

14.3 Waldenström氏巨球蛋白血症

IMBRUVICA用於治療WM病人的安全性與療效已在兩項單臂試驗與一項隨機對照試驗中獲得證實。

研究1118與INNOVATE研究單一療法組

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究PCYC-1118E (又稱研究1118) (NCT01614821)，曾針對63位先前曾接受治療的WM病人評估IMBRUVICA的安全性與療效。受試者的年齡中位數為63歲(範圍：44至86歲)，有76%為男性，並有95%為高加索人。所有病人的基礎ECOG活動能力狀態皆為0或1。從確診到收案時間之中位數為74個月，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至11種治療)。在治療前，血清IgM檢測值的中位數為3.5 g/dL (範圍：0.7至8.4 g/dL)。

以每日一次420毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與IRC依據Waldenström氏巨球蛋白血症國際工作小組所採用的標準來評估療效反應。由IRC進行評估的療效反應(定義為部份療效反應或更佳的療效反應)如表26所示。

表26：研究1118之WM病人中的以IRC評估結果為依據的療效反應率及療效反應持續時間(DOR)

	總計(N=63)
療效反應率(CR+VGPR+PR)，(%)	61.9
95% CI (%)	(48.8, 73.9)
完全療效反應(CR)	0
極佳部份療效反應(VGPR)，(%)	11.1
部份療效反應(PR)，(%)	50.8
療效反應的時間中位數，月(範圍)	NE (2.8+, 18.8+)

CI=信賴區間；NE=無法評估

達到治療反應的時間中位數為1.2個月(範圍：0.7-13.4個月)。

INNOVATE研究單一療法組共包含31位先前曾接受治療且使用含rituximab療法治療失敗的WM病人，這些病人在研究中都接受單一藥物IMBRUVICA的治療。病人的年齡中位數為67歲(範圍：47至90歲)。有81%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1，並有19%的基礎ECOG活動能力狀態為2。先前曾接受之治療的中位數為4種(範圍：1至7種治療)。在INNOVATE研究單一療法組中所觀察到的療效反應率為71% (0% CR、29% VGPR、42% PR)。研究的追蹤時間中位數為34個月(範圍：8.6+至37.7個月)，並未達到療效反應持續時間中位數。

INNOVATE研究

INNOVATE研究(一項使用Ibrutinib或安慰劑合併Rituximab治療患有Waldenström氏巨球蛋白血症之受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照性第3期研究) (NCT02165397)乃是針對先前未曾接受治療或曾經接受治療之WM病人所進行的研究。病人(n=150)於隨機分組(1:1)後接受IMBRUVICA 420毫克每日一次或安慰劑合併rituximab的治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。Rituximab的給藥方式為連續4週每週投予一次375毫克/米²的劑量(第1-4週)，之後再進行第二個連續4週每週投予一次rituximab的療程(第17-20週)。主要的療效結果評估指標為由IRC進行評估的無惡化存活率(PFS)，其他的療效評估指標還包括療效反應率。

受試者的年齡中位數為69歲(範圍：36至89歲)，有66%為男性，並有79%為高加索人。有93%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1，並有7%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為2。有47%的病人先前未曾接受治療，有55%的病人先前曾經接受治療。在先前曾經接受治療的病人中，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至6種治療)。在基礎期時，血清IgM值的中位數為3.2 g/dL (範圍：0.6至8.3 g/dL)，有77%的病人檢出MYD88 L265P突變，有13%的病人未檢出，並有9%的病人無法評估突變狀態。

INNOVATE研究的由IRC進行評估的療效相關結果如表27所示，PFS的Kaplan-Meier曲線圖如圖6所示。

表27：INNOVATE研究中之WM病人的療效相關結果

終點指標	IMBRUVICA+R N=75	安慰劑+R N=75
無惡化存活率		
事件數(%)	14 (19)	42 (56)
中位數(95% CI)，月	NE	20.3 (13.7, 27.6)
HR (95% CI)	0.20 (0.11, 0.38)	
P值[a]	<0.0001	
療效反應率(CR+VGPR+PR)[b]	72%	32%
95% CI	(0.62, 0.82)	(0.21, 0.43)
完全療效反應(CR)	3%	1%
極佳部份療效反應(VGPR)	23%	4%
部份療效反應(PR)	47%	27%
療效反應持續時間中位數，月(範圍)	NE (1.9+, 36.4+)	21.2 (4.6, 25.8)

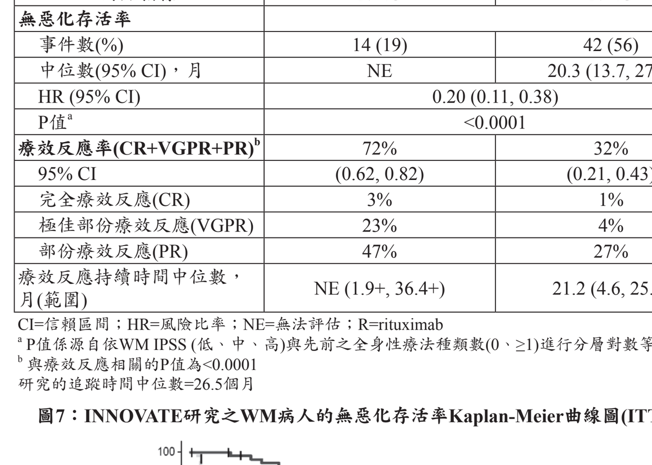
CI=信賴區間；HR=風險比率；NE=無法評估；R=rituximab

[a] P值係源自依WM IPSS (低、中、高)與先前之全身性療法種類數(0、≥1)進行分層對數等級檢定

[b] 與療效反應相關的P值為<0.0001

研究的追蹤時間中位數=26.5個月

圖7：INNOVATE研究之WM病人的無惡化存活率Kaplan-Meier曲線圖(ITT族群)



一項探索性分析顯示，有65%的IMBRUVICA+R組病人及39%的安慰劑+R組病人達到持續性的血紅素改善效果(定義為較基礎期升高≥2 g/dL，持續至少8週，且未輸血或補充生長因子)。

14.4 邊緣區淋巴瘤

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究PCYC-1121-CA (又稱研究1121) (NCT01980628)，曾針對先前曾接受至少一種療法治療的MZL病人評估IMBRUVICA的安全性與療效。療效分析共包含63位患有3種MZL亞型的病人：黏膜相關淋巴組織型(MALT；N=32)、結節型(N=17)與脾臟型(N=14)。受試者的年齡中位數為66歲(範圍：30至92歲)，有59%為女性，並有84%為高加索人。有92%之病人的基礎ECOG活動能力狀態為0或1，並有8%的ECOG活動能力狀態為2。從確診到收案時間的中位數為3.8年，先前曾接受之治療的中位數為2種(範圍：1至9種治療)。

以每日一次560毫克的方式口服投予IMBRUVICA，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。由研究人員與IRC依據惡性淋巴瘤國際工作小組所採用的標準來評估療效反應。由IRC進行評估的療效反應如表28所示。

表28：研究1121之MZL病人中的以IRC評估結果為依據的整體療效反應率(ORR)及療效反應持續時間(DOR)

	總計(N=63)
療效反應率(CR+PR)，(%)	46.0%
95% CI (%)	(33.4, 59.1)
完全療效反應(CR)，(%)	3.2
部份療效反應(PR)，(%)	42.9
療效反應持續時間中位數，月(範圍)	NE (16.7, NE)

CI=信賴區間；NE=無法評估

研究追蹤時間中位數=19.4個月

達到療效反應的時間中位數為4.5個月(範圍：2.3至16.4個月)。3種MZL亞型(MALT型、結節型、脾臟型)的整體療效反應率分別為46.9%、41.2%與50.0%。

14.5 慢性移植體抗宿主疾病

在一項開放性、多中心、單組試驗中，即研究PCYC-1129-CA (又稱研究1129) (NCT02195869)，曾針對42位使用第一線皮質類固醇療法治療失敗且需額外治療的cGVHD病人評估IMBRUVICA的安全性與療效。受試者的年齡中位數為56歲(範圍：19至74歲)，有52%為男性，並有93%為高加索人。最常見的導致必須進行移植手術的為急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓性白血病及CLL。從cGVHD確診到收案時間的中位數為14個月，先前曾接受之cGVHD治療的中位數為2種(範圍：1至3種治療)，並有60%之病人的Karnofsky活動能力評分為≤80。在基礎期時，大部份病人(88%)都有至少2種器官受到侵犯，最常受到侵犯的器官為口腔(86%)、皮膚(81%)及胃腸道(33%)。在基礎期時，每日皮質類固醇劑量(prednisone或等效的prednisone)的中位數為0.3毫克/公斤/日，並有52%的病人在基礎期時除了全身性皮質類固醇之外仍持續接受免疫抑制劑的治療。依據各醫療機構的指引進行預防性感染治療，有79%的病人接受sulfonamides合併trimethoprim的治療，有64%的病人接受triazole衍生物的治療。

以每日一次420毫克的方式口服投予IMBRUVICA。由研究人員利用2005年美國國家衛生研究院(NIH)共識小組療效反應標準(為與新版2014年NIH共識小組療效反應標準一致，另增加兩處修訂)來評估療效反應。療效相關結果如表29所示。

表29：研究1129之cGVHD病人中的以研究人員評估結果[a]為依據的最佳整體療效反應率(ORR)及持續療效反應率

	總計(N=42)
ORR	28 (67%)
95% CI (%)	(51%, 80%)
完全療效反應(CR)	9 (21%)
部份療效反應(PR)	19 (45%)
持續療效反應率[b]	20 (48%)

CI=信賴區間

[a] 研究人員的評估係以增加兩處修訂的2005 NIH療效反應標準(在發生非cGVHD相關異常的器官中增加「無法評估」，以及器官評分從0到1的變化不視為疾病惡化)為依據。

[b] 持續療效反應的定義為達到持續至少20週之CR或PR的病人比例。

恰於首次進行排定之療效反應評估時達到療效反應的時間中位數為12.3週(範圍：4.1至42.1週)。在所有受cGVHD侵犯的器官(皮膚、口腔、胃腸道及肝臟)中都可觀察到療效反應。

ORR結果的依據為針對病人通報之困擾症狀所進行的探索性分析，這些分析顯示，有24% (10/42)的病人在至少2次連續回診中達到Lee症狀量表整體綜合評分降低至少7分的效果。

16 包裝規格/貯存與操作

140毫克膠囊為白色不透明膠囊，膠囊上有用黑色墨水打印的「ibr 140 mg」標記，盛裝於附有可防兒童開啟之瓶蓋的白色HDPE藥瓶中：

- 每瓶90顆膠囊裝
- 每瓶120顆膠囊裝

請將藥瓶貯存於30°C以下。請保存於原廠包裝中。

17 病人諮詢須知

- *出血：*
  應告知病人發生出血的可能性，如果出現任何徵象或症狀(嚴重頭痛、糞便或尿液帶血，持續時間較長或無法控制的出血)，應向醫師通報。應告知病人，進行外科或牙科手術時可能須暫時停用IMBRUVICA【*參見警語及注意事項(5.1)*】。
- *感染：*
  應告知病人發生嚴重感染的可能性，如果出現任何疑似感染的徵象或症狀(發燒、寒顫、虛弱、意識混淆)，應向醫師通報【*參見警語及注意事項(5.2)*】。
- *心律不整：*
  應建議病人當有心悸、頭暈、暈眩、昏厥、呼吸急促、胸悶不適的徵象時須向醫生報告【*參見警語及注意事項(5.4)*】。
- *高血壓：*
  應告知病人，在使用IMBRUVICA治療的病人中，曾有發生高血壓的病例，這類病例可能須使用抗高血壓藥物治療【*參見警語及注意事項(5.5)*】。
- *續發性腫瘤：*
  應告知病人，在使用IMBRUVICA治療的病人中曾有發生續發性腫瘤的病例，包括皮膚癌及其他癌症【*參見警語及注意事項(5.6)*】。
- *腫瘤溶解症候群：*
  應告知病人發生腫瘤溶解症候群的可能風險，以及如果發生任何與此事件相關的徵象及症狀，皆應向其健康照護人員通報並接受評估【*參見警語及注意事項(5.7)*】。
- *胚胎-胎兒毒性：*
  應告知婦女胎兒可能面臨的危害，且在治療期間應避免懷孕，在使用最後一劑IMBRUVICA後亦應避孕1個月【*參見警語及注意事項(5.8)*】。
- 應囑咐病人依照醫師的指示每日一次口服使用IMBRUVICA，並應於每天大約相同的時間用一整杯水送服本藥，不要打開、破壞或咀嚼膠囊【*參見劑量與用法(2.1)*】。
- 應囑咐病人，如果漏服IMBRUVICA的每日劑量，應於同一天儘快服藥，並於第二天恢復正常的服藥時間。病人不可為了彌補漏服的劑量而額外服用更多顆劑量【*參見劑量與用法(2.6)*】。
- 應告知病人常見的IMBRUVICA相關副作用【*參見不良反應(6)*】。
- 應囑咐病人，務必將所有同時使用的藥物(包括處方藥、成藥、維他命及草藥)告訴他們的健康照護人員【*參見藥物交互作用(7)*】。
- 應告知病人他們可能會出現軟便或腹瀉的現象，如果腹瀉現象持續，應和他們的醫師聯繫。建議病人補充足夠水分【*參見不良反應(6.1)*】。

製造廠：Catalent CTS, LLC.
廠　址：10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA
包裝廠：AndersonBrecon Inc.
廠　址：4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA
藥　商：嬌生股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓
電　話：0800-211-688

版　本：USPI Nov 2019 and CCDS 16Aug2016 (MCL3001 result)_v2001

本產品由嬌生股份有限公司與Pharmacyclics公司共同研發。

© Pharmacyclics LLC 2020
© Janssen Biotech, Inc. 2020