

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg kapsler, harde.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 140 mg ibrutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Hvit, opak, hard kapsel med lengde 22 mm, merket med "ibr 140 mg" i svart trykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IMBRUVICA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).

IMBRUVICA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 5.1).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) er indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

IMBRUVICA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal innledes av og gjennomføres under tilsyn av lege med erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Mantelcellelymfom

Anbefalt dose til behandling av MCL er 560 mg (fire kapsler) én gang daglig.

Kronisk lymfatisk leukemi og Waldenströms makroglobulinemi

Anbefalt dose til behandling av KLL, enten som monoterapi eller i kombinasjon, er 420 mg (tre kapsler) én gang daglig (se pkt. 5.1 for detaljer vedrørende kombinasjonsregime).

Anbefalt dose til behandling av WM er 420 mg (tre kapsler) én gang daglig.

Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den.

Dosejustering

Moderate og sterke CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for ibrutinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

IMBRUVICA-dosen bør reduseres til 140 mg én gang daglig (én kapsel) ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere.

IMBRUVICA-dosen bør reduseres til 140 mg én gang daglig (én kapsel) eller avbrytes i opptil 7 dager ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere.

Behandling med IMBRUVICA skal holdes tilbake ved eventuell ny eller forverret ikke-hematologisk toksisitet grad ≥ 3 , nøytropeni grad ≥ 3 med infeksjon eller feber, eller hematologisk toksisitet grad 4. Når symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller «baseline» (opphørt), kan behandling med IMBRUVICA gjenopptas med startdosen. Dersom toksisiteten kommer tilbake, bør dosen, som gis én gang om dagen, reduseres med én kapsel (140 mg). En ytterligere dosereduksjon på 140 mg kan vurderes ved behov. Dersom slik toksisitet vedvarer eller kommer tilbake etter to dosereduksjoner, seponeres legemidlet.

Anbefalte doseendringer er beskrevet nedenfor:

Forekomst av toksisitet	MCL doseendring etter bedring	KLL/WM doseendring etter bedring
Første	gjenoppta med 560 mg daglig	gjenoppta med 420 mg daglig
Andre	gjenoppta med 420 mg daglig	gjenoppta med 280 mg daglig
Tredje	gjenoppta med 280 mg daglig	gjenoppta med 140 mg daglig
Fjerde	seponer IMBRUVICA	seponer IMBRUVICA

Glemt dose

Dersom en dose ikke tas til fastsatt tid, kan den tas så snart som mulig samme dag og vanlig doseringsplan gjenopptas neste dag. Pasienten skal ikke ta ekstra kapsler som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Spesifikk dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke kliniske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med IMBRUVICA i kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance over 30 ml/minutt). Hydrering skal opprettholdes og serumkreatininnivået overvåkes periodisk. IMBRUVICA skal kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) dersom nytten oppveier risikoen, og pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ibrutinib metaboliseres i leveren. I en studie av nedsatt leverfunksjon viste data en økning i ibrutinibeksponering (se pkt. 5.2). Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) er anbefalt dose 280 mg daglig (to kapsler). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) er anbefalt dose 140 mg daglig (én kapsel). Pasientene skal overvåkes for tegn på toksisitet av IMBRUVICA, og veiledningen for nødvendige doseendringer skal følges. Det er ikke anbefalt å gi IMBRUVICA til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Alvorlig hjertesykdom

Pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra kliniske studier med IMBRUVICA.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

IMBRUVICA skal inntas oralt én gang daglig med et glass vann til, omtrent samme tid hver dag. Kapslene skal svelges hele med vann og ikke åpnes, knuses eller tygges. IMBRUVICA må ikke tas sammen med grapefruktjuice eller pomerans (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av preparater som inneholder johannesurt er kontraindisert hos pasienter som behandles med IMBRUVICA.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrelaterte hendelser

Det har vært rapporter om blødningsepisoder hos pasienter behandlet med IMBRUVICA, både med og uten trombocytopeni. Disse omfatter små blødningsepisoder, som kontusjon, epistakse og petekkier, og store blødningsepisoder, noen fatale, inkludert gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning og hematuri.

Pasienter ble ekskludert fra deltakelse i fase 2- og 3-studier med IMBRUVICA, dersom de hadde behov for warfarin eller andre vitamin K-antagonister. Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med IMBRUVICA. Kosttilskudd som fiskeolje og vitamin E-preparater skal unngås. Bruk av IMBRUVICA hos pasienter som trenger andre antikoagulantia eller legemidler som hemmer blodplatefunksjon kan øke blødningsrisikoen, og spesiell forsiktighet må utvises hvis antikoagulasjonsbehandling brukes. Pasienter med medfødt blødersykdom er ikke undersøkt.

IMBRUVICA skal holdes tilbake minst 3 til 7 dager før og etter kirurgi, avhengig av kirurgitype og blødningsrisiko.

Leukostase

Tilfeller av leukostase er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Et høyt antall sirkulerende lymfocytter (> 400 000/mikrol) kan medføre økt risiko. Vurder å holde tilbake IMBRUVICA midlertidig. Pasientene skal overvåkes nøye. Gi støttebehandling inkludert væsketerapi og/eller cytoreduksjon ved behov.

Infeksjoner

Infeksjoner (inkludert sepsis, nøytropen sepsis, bakterie-, virus- eller soppinfeksjoner) ble observert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Noen av disse infeksjonene har vært forbundet med sykehusinnleggelse og dødsfall. De fleste pasientene med fatale infeksjoner hadde også nøytropeni. Pasientene skal overvåkes for feber, nøytropeni og infeksjoner, og egnet infeksjonsbehandling iverksettes ved behov.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale, er rapportert etter bruk av ibrutinib i forbindelse med tidligere eller samtidig immunosuppressiv behandling. Leger bør vurdere PML ved differensialdiagnostisering hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdstegn eller symptomer. Ved mistanke om PML bør det foretas relevante diagnostiske evalueringer, og behandlingen bør seponeres til PML er utelukket. I tvilstilfeller bør henvisning til nevrolog og relevante diagnostiske tiltak for PML vurderes, inkludert MR-undersøkelse fortrinnsvis

med kontrastmiddel, cerebrospinalvæskeanalyse for JC viralt DNA og gjentatte neurologiske undersøkelser.

Cytopeni

Behandlingsrelatert grad 3 eller 4 cytopeni (nøytropeni, trombocytopeni og anemi) ble rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Det skal foretas fullstendig blodtelling hver måned.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Tilfeller av ILD er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Overvåk pasienter for lungesykdommer som tyder på ILD. Ved utvikling av symptomer, avbryt behandlingen med IMBRUVICA og håndter ILD på en hensiktsmessig måte. Dersom symptomene vedvarer, vurder nytte/risiko ved IMBRUVICA-behandlingen og følg retningslinjer for dosejustering.

Hjertearytmi

Atrieflimmer, atrieflutter og tilfeller av ventrikulær takyarytmi er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Tilfeller av atrieflimmer og atrieflutter er rapportert spesielt hos pasienter med hjerterisikofaktorer, hypertensjon, akutte infeksjoner og anamnese med atrieflimmer. Alle pasientene skal undersøkes regelmessig med tanke på hjertearytmi. Pasienter som får arytmi symptomer eller ny forekomst av dyspné, svimmelhet eller besvimelse skal utredes klinisk og ta elektrokardiogram (EKG) hvis indisert.

Hos pasienter som får tegn og/eller symptomer på ventrikulær takyarytmi skal IMBRUVICA seponeres midlertidig, og det skal foretas en grundig vurdering av klinisk nytte/risiko før behandlingen eventuelt startes igjen.

Hos pasienter som allerede har atrieflimmer som krever antikoagulasjonsbehandling, bør andre behandlingsalternativer enn IMBRUVICA vurderes. Hos pasienter som utvikler atrieflimmer ved behandling med IMBRUVICA, må det gjøres en grundig vurdering av risiko for tromboembolisk sykdom. Hos pasienter med høy risiko og hvor alternativene til IMBRUVICA ikke er egnet, bør antikoagulasjonsbehandling med tett oppfølging vurderes.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert ved behandling med IMBRUVICA. Pasienter med stor svulstmasse før behandling har risiko for tumorlysesyndrom. Overvåk pasientene nøye og ta nødvendige forholdsregler.

Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med IMBRUVICA enn hos pasienter behandlet med sammenligningspreparater i sammenslåtte, komparative, randomiserte fase 3-studier. Overvåk pasientene for forekomst av ikke-melanom hudkreft.

Virusreakivering

Tilfeller av hepatitt B-reakivering er rapportert hos pasienter som får IMBRUVICA. Hepatitt B-virus (HBV)-status bør fastslås før oppstart av behandling med IMBRUVICA. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales konsultasjon med en lege med ekspertise innen behandling av hepatitt B. Hvis en pasient har positiv hepatitt B-serologi, bør en ekspert på leversykdom konsulteres før oppstart av behandling, og pasienten bør overvåkes og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge hepatitt B-reakivering.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere og IMBRUVICA kan føre til økt ibrutinibeksponeering, og følgelig høyere risiko for toksisitet. På den annen side kan samtidig administrasjon av CYP3A4-induktor føre til redusert IMBRUVICA-eksponeering og følgelig risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av IMBRUVICA og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere/induktor skal unngås hvis mulig, og samtidig administrering skal kun vurderes hvis mulige fordeler klart oppveier potensiell risiko. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet av

IMBRUVICA dersom en CYP3A4-hemmer må brukes (se pkt. 4.2 og 4.5). Hvis en CYP3A4-induktor må brukes, skal pasienten overvåkes nøye for tegn på manglende effekt av IMBRUVICA.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke en svært sikker prevensjonsmetode mens de tar IMBRUVICA (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ibrutinib metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4).

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

Samtidig bruk av IMBRUVICA og legemidler som er sterke eller moderate CYP3A4-hemmere kan øke ibrutinibeksponeringen og bør unngås.

Sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, hos 18 fastende friske forsøkspersoner, økte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib henholdsvis 29 og 24 ganger. Simuleringsmodeller med fastende betingelser har indikert at den sterke CYP3A4-hemmeren klaritromycin kan øke AUC for ibrutinib med en faktor på 14. Sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon og kobicistat) bør unngås. Dersom nytten oppveier risikoen og en sterk CYP3A4-hemmer må brukes, skal dosen av IMBRUVICA reduseres til 140 mg (én kapsel) eller behandlingen holdes tilbake midlertidig (i 7 dager eller mindre). Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderate CYP3A4-hemmere

Simuleringsmodeller under fastende betingelser har indikert at moderate CYP3A4-hemmere, diltiazem, erytromycin og vorikonazol, kan øke AUC for ibrutinib 5-9 ganger. Moderate hemmere (f.eks. vorikonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron) bør unngås. Hvis en moderat CYP3A4-hemmer må brukes, skal IMBRUVICA-dosen reduseres til 140 mg (én kapsel) så lenge hemmeren brukes. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svake CYP3A4-hemmere

Simuleringsmodeller under klinisk relevante fastende betingelser har indikert at de svake CYP3A4-hemmerne azitromycin og fluvoksamin kan øke AUC for ibrutinib < 2 ganger. Ingen dosejustering er nødvendig ved kombinasjon med svake hemmere. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov.

Samtidig administrering av grapefruktjuice som inneholder CYP3A4-hemmere, hos åtte friske individer, økte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib henholdsvis omtrent fire og to ganger. Grapefrukt og pomerans (bitter appelsin) bør unngås under behandling med IMBRUVICA, da disse inneholder moderate hemmere av CYP3A4 (se pkt. 4.2).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

Samtidig bruk av IMBRUVICA og CYP3A4-induktor kan redusere plasmakonsentrasjonen til ibrutinib.

Samtidig bruk av rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, hos 18 fastende friske forsøkspersoner, reduserte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib med henholdsvis 92 og 90 %. Unngå samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-induktore (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). Preparater som inneholder johannesurt er kontraindisert under behandling med IMBRUVICA da effekten kan reduseres. Vurder alternative legemidler med mindre CYP3A4-induksjon. Hvis fordelene oppveier risikoen og en sterk eller moderat CYP3A4-induktor må brukes, skal pasienten overvåkes nøye for manglende effekt (se pkt. 4.3 og 4.4). Milde induktorer kan brukes samtidig med IMBRUVICA, men pasienten må overvåkes for mulig manglende effekt.

Ibrutinib har pH-avhengig oppløselighet, med lavere oppløselighet ved høyere pH. Lavere C_{\max} ble observert hos fastende friske forsøkspersoner som fikk en 560 mg enkeltdose av ibrutinib etter inntak av omeprazol 40 mg én gang daglig i 5 dager (se pkt. 5.2). Det er ingen holdepunkter for at lavere C_{\max} vil ha klinisk signifikans, og legemidler som øker pH i magesekken (f.eks. protonpumphemmere) har blitt brukt uten restriksjoner i de avgjørende kliniske studiene.

Legemidler med plasmakonsentrasjon som kan påvirkes av ibrutinib

Ibrutinib er en P-gp- og brystkrefresistensprotein (BCRP)-hemmer *in vitro*. Da det ikke foreligger kliniske data vedrørende denne interaksjonen, kan det ikke utelukkes at ibrutinib kan hemme intestinal P-gp og BCRP etter en terapeutisk dose. For å begrense muligheten for en interaksjon gastrointestinalt, skal orale P-gp- eller BCRP-substrater med smalt terapeutisk område, som digoksin og metotreksat, tas minst 6 timer før eller etter IMBRUVICA. Ibrutinib kan også hemme BCRP i lever og øke eksponeringen for legemidler som gjennomgår BCRP-mediert hepatisk eliminasjon, som rosuvastatin.

Basert på *in vitro*-data er ibrutinib en svak reversibel hemmer av CYP3A4 på intestinalt nivå, og kan derfor øke eksponeringen for CYP3A4-substrater som er sensitive for intestinal CYP3A-metabolisme. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende denne interaksjonen. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ibrutinib og peroralt administrerte CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk område (som dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, ciklosporin, sirolimus og takrolimus).

Basert på *in vitro*-data er ibrutinib en svak CYP2B6-induktor og kan muligens påvirke uttrykket av andre enzymer og transportører som reguleres via den konstitutive androstanreseptoren (CAR), f.eks. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 og MRP2. Den kliniske relevansen er ikke kjent, men eksponeringen for CYP2B6-substrater (som efavirenz og bupropion) og for koregulerte enzymer kan reduseres ved samtidig bruk av ibrutinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Basert på funn hos dyr kan IMBRUVICA gi fosterskader dersom det gis til gravide kvinner. Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar IMBRUVICA og i opptil 3 måneder etter avsluttet behandling. Fertile kvinner må derfor bruke en svært sikker prevensjonsmetode mens de tar IMBRUVICA og i tre måneder etter avsluttet behandling. Det er ikke kjent hvorvidt ibrutinib reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og kvinner som bruker hormonell prevensjon må bruke en barrieremetode i tillegg.

Graviditet

IMBRUVICA skal ikke brukes under graviditet. Det foreligger ingen data på bruk av IMBRUVICA hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt ibrutinib eller metabolitter skiller ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med IMBRUVICA.

Fertilitet

Ingen påvirkning av fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hann- eller hunnrotter opp til maksimal dose som ble undersøkt, 100 mg/kg/døgn (Human Ekvivalent Dose [HED] 16 mg/kg/døgn) (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data vedrørende ibrutinibs påvirkning av fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fatigue, svimmelhet og asteni er rapportert hos noen pasienter ved bruk av IMBRUVICA, og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på sammenslåtte data fra 981 pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA i tre fase 2-studier og fire randomiserte fase 3-studier og fra erfaring etter markedsføring. Pasienter som ble behandlet for MCL i kliniske studier fikk 560 mg IMBRUVICA én gang daglig, og pasienter som ble behandlet for KLL eller WM i kliniske studier fikk 420 mg IMBRUVICA én gang daglig. Alle pasientene i kliniske studier fikk IMBRUVICA til sykdomsprogresjon eller til de ikke lenger tolererte behandlingen.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) var diaré, nøyropeni, blødninger (f.eks. blåmerker), muskel-skjelettsmerter, kvalme, utslett og feber. De vanligste grad 3/4-bivirkningene ($\geq 5\%$) var nøyropeni, pneumoni, trombocytopeni og febril nøyropeni.

Bivirkningstabell

Bivirkninger hos pasienter behandlet med ibrutinib for B-cellekreft og bivirkninger observert etter markedsføring er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved overvåkning etter markedsføring hos pasienter med B-cellekreft[†]

Organklassesystem	Frekvens (alle grader)	Bivirkninger	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni* [#]	16	10
		Øvre luftveisinfeksjon	19	1
		Sinusitt*	11	1
Hudinfeksjon*		10	3	
Vanlige	Sepsis* [#]	4	4	
	Urinveisinfeksjon	9	2	
Mindre vanlige	Hepatitt B-reakivering [@]	< 1	< 1	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Ikke-melanom hudkreft*	6	1
		Basalcellekarsinom	3	< 1
		Plateepitelkarsinom	2	< 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøyropeni	30	26
		Trombocytopeni	20	10
	Vanlige	Febril nøyropeni	5	5
Leukocytose		2	1	
Lymfocytose	2	1		
Mindre vanlige	Leukostasesyndrom	< 1	< 1	
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Interstitiell lungesykdom* ^{#,a}	2	< 1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Tumorlysesyndrom ^a	1	1
		Hyperurikemi	7	2
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine	13	1
	Vanlige	Svimmelhet	9	0
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn	7	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Atrieflimmer	6	3
		Ventrikulær takyarytmi* ^b	1	0
Karsykdommer	Svært vanlige	Blødninger* [#]	30	1
		Blåmerker*	22	< 1
	Vanlige	Subduralt hematom [#]	1	1
		Epistakse	8	< 1
Petekkier		7	0	
Hypertensjon*	10	4		

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	41	3
		Oppkast	14	< 1
		Stomatitt*	13	1
		Kvalme	27	1
		Forstoppelse	16	< 1
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Leversvikt* ^a	Ikke kjent	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett*	22	2
	Vanlige	Urtikaria ^a	1	< 1
		Erytem ^a	2	0
		Onykoklase ^a	2	0
Mindre vanlige	Angioødem ^a	< 1	< 1	
	Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom ^a	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi	12	1
		Muskelspasmer	14	< 1
		Muskel-skjelettsmerter*	28	3
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber	20	2
		Perifert ødem	14	1

† Frekvensene er avrundet til nærmeste hele tall.

* Omfatter flere bivirkningsbetegnelser.

Inkludert hendelser med fatalt utfall.

@ Laveste MedDRA-nivå (Lower level term, LLT) brukt til seleksjon.

^a Spontanrapporter fra erfaring etter markedsføring.

^b Frekvens beregnet fra kliniske monoterapistudier.

Seponering og dosereduksjon som følge av bivirkninger

Av de 981 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA for B-cellekreft, avbrøt 5 % behandlingen primært på grunn av bivirkninger. Disse inkluderte pneumoni, atrieflimmer og blødninger.

Bivirkninger som medførte dosereduksjon forekom hos omtrent 5 % av pasientene.

Eldre

Av de 981 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA, var 62 % 65 år eller eldre. Pneumoni av grad 3 eller høyere forekom hyppigere blant eldre pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA (13 % av pasienter ≥ 65 år mot 7 % av pasienter < 65 år).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data vedrørende effekter av overdosering med IMBRUVICA. Maksimal tolerert dose ble ikke nådd i fase 1-studien hvor pasientene fikk inntil 12,5 mg/kg/døgn (1400 mg/døgn). En frisk forsøksperson som fikk en dose på 1680 mg i en separat studie fikk reversibel grad 4 leverenzymøkning [aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT)]. Det finnes intet spesifikt antidot mot IMBRUVICA. Pasienter som har inntatt mer enn den anbefalte dosen bør overvåkes nøye og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E27.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. BTK, som tilhører Tec-kinasegruppen, er et viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B-cellekreft, inkludert MCL, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), follikulært lymfom og KLL. Den sentrale rollen til BTK som signalsubstans via B-celleoverflatereseptorer medfører aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Prekliniske studier har vist at ibrutinib effektivt hemmer proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler *in vivo*, samt cellemigrasjon og substratadhesjon *in vitro*.

Lymfocytose

Ved oppstart av behandling er det observert en reversibel økning i lymfocyttall (dvs. $\geq 50\%$ økning fra «baseline» og et absolutt celletall $> 5000/\text{mikrol}$), ofte forbundet med redusert lymfadenopati, hos ca. tre fjerdedeler av pasientene med KLL behandlet med IMBRUVICA. Denne effekten er også observert hos ca. en tredjedel av pasientene med residiverende eller refraktær MCL behandlet med IMBRUVICA. Den observerte lymfocytosen er en farmakodynamisk effekt, og skal ikke vurderes som progressiv sykdom i fravær av andre kliniske funn. Ved begge sykdomstyper forekommer lymfocytose vanligvis i løpet av den første behandlingsmåned med IMBRUVICA, og forsvinner vanligvis i løpet av en median tid på 8,0 uker hos pasienter med MCL og 14 uker hos pasienter med KLL. En stor økning i antall sirkulerende lymfocytter (f.eks. $> 400\,000/\text{mikrol}$) er observert hos noen pasienter.

Lymfocytose ble ikke observert hos pasienter med WM behandlet med IMBRUVICA.

Effekter på QT/QTc-tiden og hjertets elektrofysiologi

Ibrutinibs effekt på QTc-tiden ble evaluert hos 20 friske menn og kvinner i en randomisert, dobbeltblindet, spesifikk QT-studie med placebo og positive kontroller. Ved en supratherapeutisk dose på 1680 mg, forlenget ikke ibrutinib QTc-tiden i klinisk relevant grad. Høyeste øvre grense i 2-sidig 90 % KI for baselinejustert gjennomsnittlig forskjell mellom ibrutinib og placebo var under 10 ms. I den samme studien ble det observert en konsentrasjonsavhengig forkortelse av QTc-tiden (-5,3 ms [90 % KI: -9,4; -1,1] ved en C_{\max} på 719 ng/ml etter den supratherapeutiske dosen på 1680 mg).

Klinisk effekt og sikkerhet

Mantelcellelymfom

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL ble evaluert i en åpen, multisenter fase 2-studie (PCYC-1104-CA) med 111 pasienter. Median alder var 68 år (40 til 84 år), 77 % var menn og 92 % var kaukasiere. Pasienter med *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-funksjonsstatus på 3 eller høyere ble ekskludert fra studien. Median tid fra diagnosetidspunkt var 42 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 3 (1 til 5 behandlinger), inkludert 35 % med tidligere høydose kjemoterapi, 43 % med tidligere bortezomib, 24 % med tidligere lenalidomid og 11 % med tidligere autolog eller allogene stamcelletransplantasjon. Ved «baseline» hadde 39 % av pasientene utbredt sykdom (≥ 5 cm), 49 % hadde høyrisiko forenklet MIPI-score (Simplified MCL International Prognostic Index), og 72 % hadde fremskreden sykdom (ekstranodalt og/eller i benmarg) ved screening.

IMBRUVICA ble gitt oralt som 560 mg én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Tumorrespons ble vurdert i henhold til de reviderte non-Hodgkins lymfom (NHL)-kriteriene fra IWG (*International Working Group*). Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av totalrespons (*Overall Response Rate*, ORR). Respons på IMBRUVICA er vist i tabell 2.

Tabell 2: Totalrespons (Overall response rate, ORR) og varighet av respons (Duration of response, DOR) hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL (studie PCYC-1104-CA)

	Totalt n = 111
ORR (%)	67,6
95 % KI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Median DOR (CR+PR) (måneder)	17,5 (15,8, NR)
Median tid til første respons, måneder (spredning)	1,9 (1,4-13,7)
Median tid til CR, måneder (spredning)	5,5 (1,7-11,5)

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, PR = delvis respons, NR = ikke nådd

Effektdata ble også evaluert av en uavhengig komité (*Independent Review Committee, IRC*), og viste en ORR på 69 %, med 21 % komplett respons- (CR) rate og 48 % delvis respons- (PR) rate. Median DOR estimert av IRC var 19,6 måneder.

Totalrespons på IMBRUVICA var uavhengig av tidligere behandling, inkludert bortezomib og lenalidomid, og underliggende risikofaktorer/prognostiske faktorer, utbredt sykdom, kjønn og alder.

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ble vist i en randomisert, åpen, multisenter fase 3-studie, som inkluderte 280 pasienter med MCL som hadde fått minst én tidligere behandling (studie MCL3001). Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten 560 mg IMBRUVICA peroralt én gang daglig i 21 dager eller 175 mg temsirolimus intravenøst på dag 1, 8 og 15 i den første syklusen etterfulgt av 75 mg på dag 1, 8 og 15 i hver påfølgende 21 dagers syklus. Behandling fortsatte i begge gruppene inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median alder var 68 år (34 til 88 år), 74 % var menn og 87 % var kaukasiere. Median tid fra diagnosetidspunkt var 43 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 9 behandlinger), inkludert 51 % med tidligere høydose kjemoterapi, 18 % med tidligere bortezomid, 5 % med tidligere lenalidomid og 24 % med tidligere stamcelletransplantasjon. Ved «baseline» hadde 53 % av pasientene utbredt sykdom (≥ 5 cm), 21 % hadde høyrisiko forenklet MIPI-score, 60 % hadde ekstranodal sykdom og 54 % hadde sykdom i benmarg ved screening.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av IRC i henhold til de reviderte non-Hodgkins lymfom (NHL)-kriterene fra IWG. Effekterresultater for studie MCL3001 er vist i tabell 3 og i Kaplan-Meier -kurven for PFS i figur 1.

Tabell 3: Effekterresultater hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL (studie MCL3001)

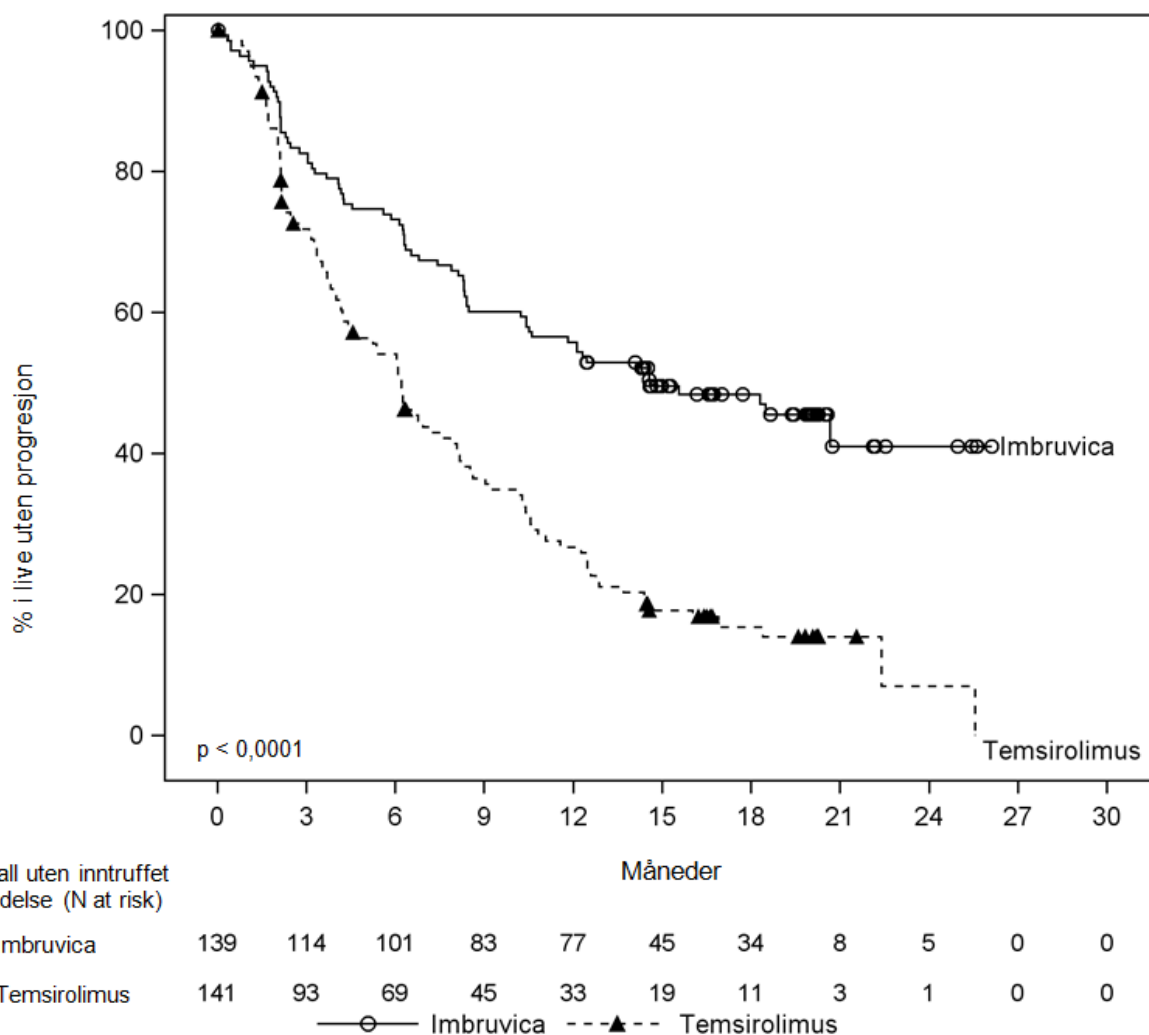
Endepunkt	IMBRUVICA n = 139	Temsirolimus n = 141
Progresjonsfri overlevelse ^a		
Median progresjonsfri overlevelse (95 % KI), (måneder)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % KI: 0,32; 0,58]	
Totalrespons (%)	71,9	40,4
p-verdi	p < 0,0001	

NE = kan ikke anslås, HR = hasard ratio, KI = konfidensintervall

^a IRC-evaluert.

En lavere andel pasienter behandlet med ibrutinib opplevde en klinisk betydelig forverring av lymfomsymptomer sammenlignet med temsirolimus (27 % mot 52 %) og forverring av symptomer inntraff senere med ibrutinib enn med temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figur 1: Kaplan–Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (ITT-populasjon) i studie MCL3001



Kronisk lymfatisk leukemi

Pasienter tidligere ubehandlet for KLL

En randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie (PCYC-1115-CA) hvor IMBRUVICA ble sammenlignet med klorambucil, ble gjennomført hos pasienter med ubehandlet KLL som var 65 år eller eldre. Pasienter mellom 65 og 70 år måtte ha minst én annen sykdom som utelukket bruk av førstelinje kjemo-immunterapi med fludarabin, cyklofosamid og rituksimab. Pasienter (n = 269) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller klorambucil i en startdose på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 av hver 28 dagers syklus i maksimalt 12 sykluser, hvor individuelle doseøkninger opp til 0,8 mg/kg var tillatt basert på tolerabilitet. Etter bekreftet sykdomsprogresjon kunne pasienter på klorambucil bytte til ibrutinib.

Median alder var 73 år (65 til 90 år), 63 % var menn og 91 % var kaukasiere. Nittien prosent (91 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved «baseline», og 9 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2. Studien inkluderte 269 pasienter med KLL. Ved «baseline» hadde 45 % avansert klinisk stadium (Rai-stadium III eller IV), 35 % av pasientene hadde minst én svulst ≥ 5 cm, 39 % hadde anemi ved «baseline», 23 % hadde trombocytopeni ved «baseline», 65 % hadde forhøyet β 2-mikroglobulin > 3500 mikrog/l, 47 % hadde CrCL < 60 ml/minutt og 20 % av pasientene hadde 11q-delesjon.

Progresjonsfri overlevelse (*Progression Free Survival*, PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL (*International Workshop on CLL*)-kriteriene, indikerte en 84 % statistisk signifikant reduksjon i risiko

for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Effekteresultater for studie PCYC-1115-CA er vist i tabell 4, og Kaplan-Meier-kurver for henholdsvis PFS og OS er vist i figur 2 og 3.

Det var en statistisk signifikant vedvarende bedring i trombocytter eller hemoglobin i ITT-populasjonen i favør av ibrutinib i forhold til klorambucil. Hos pasienter med cytopenier ved «baseline» var vedvarende hematologisk bedring: trombocytter 77,1 % mot 42,9 %, hemoglobin 84,3 % mot 45,5 % for henholdsvis ibrutinib og klorambucil.

Tabell 4: Effekteresultater i studie PCYC-1115-CA

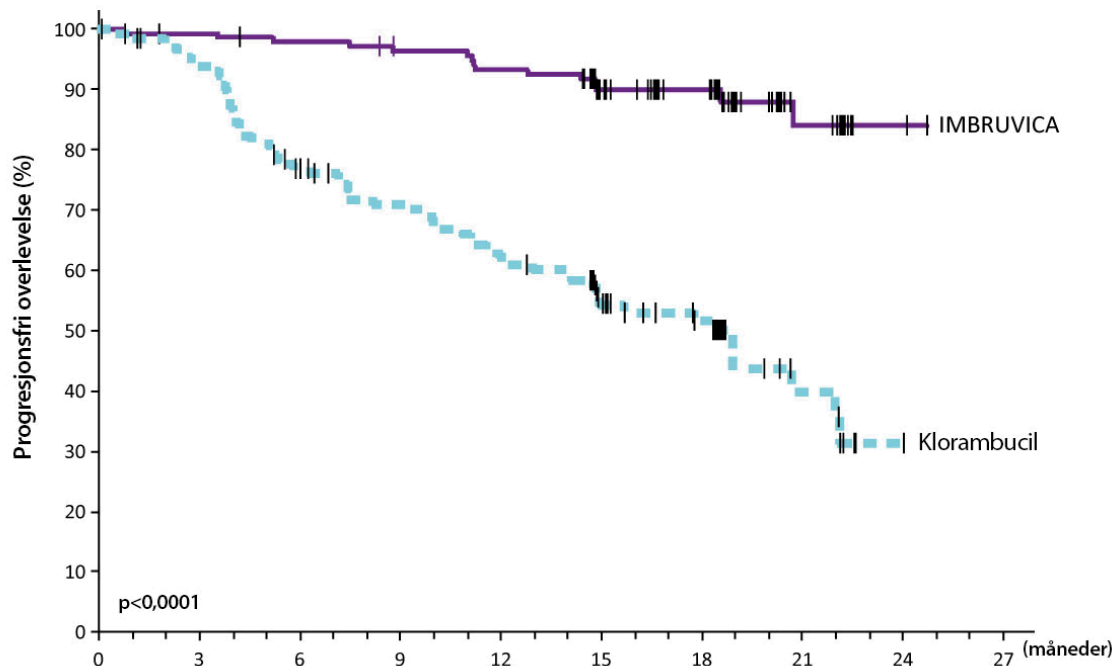
Endepunkt	IMBRUVICA n = 136	Klorambucil n = 133
Progresjonsfri overlevelse^a		
Antall hendelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % KI)	0,161 (0,091; 0,283)	
Totalrespons^a (CR +PR)	82,4 %	35,3 %
p-verdi	< 0,0001	
Totaloverlevelse^b		
Antall dødsfall (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % KI)	0,163 (0,048; 0,558)	

KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, CR = komplett respons, PR = delvis respons

^a IRC-evaluert, median oppfølgingstid 18,4 måneder.

^b Median totaloverlevelse (OS) ikke nådd i begge grupper. p < 0,005 for OS.

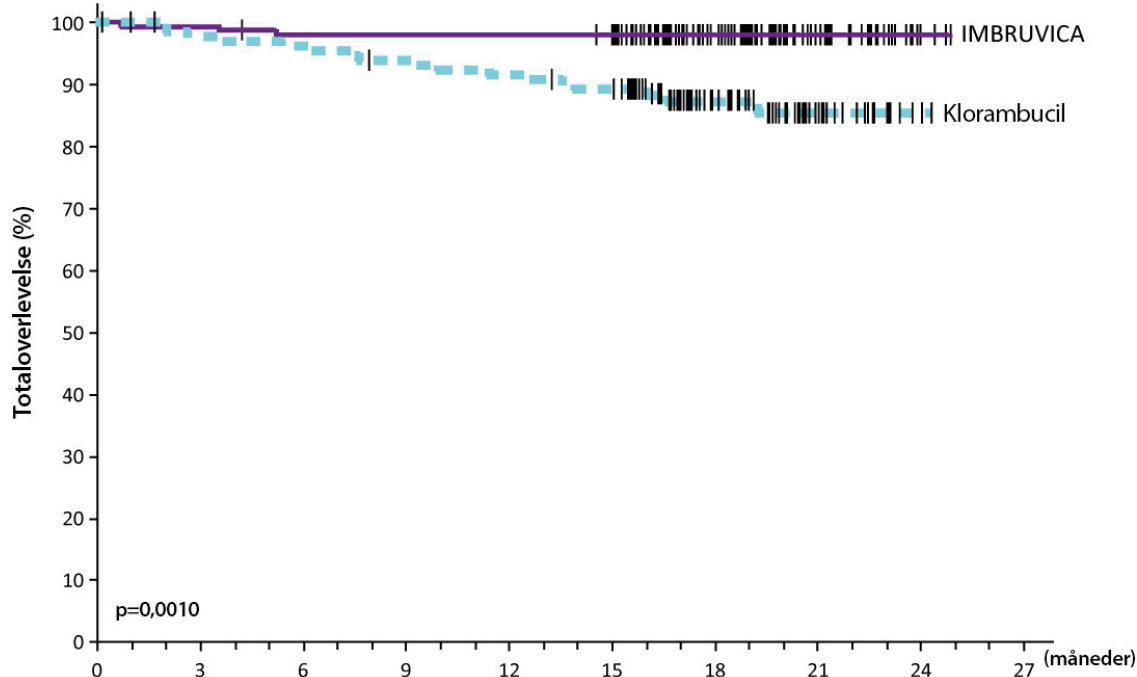
Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (ITT-populasjon) i studie PCYC-1115-CA



Antall uten inntruffet hendelse (N at risk)

IMBRUVICA:	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Klorambucil:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon) i studie PCYC-1115-CA



Antall uten inntruffet hendelse (N at risk)

IMBRUVICA:	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Klorambucil:	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Pasienter med KLL som hadde fått minst én tidligere behandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med KLL ble vist i en ikke-kontrollert studie og en randomisert, kontrollert studie. Den åpne multisenterstudien (PCYC-1102-CA) inkluderte 51 pasienter med residiverende eller refraktær KLL, som fikk 420 mg én gang daglig. IMBRUVICA ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median alder var 68 år (37 til 82 år), median tid fra diagnosetidspunkt var 80 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 4 (1 til 12 behandlinger), inkludert 92,2 % med tidligere nukleosidanalogue, 98,0 % med tidligere rituksimab, 86,3 % med tidligere alkyleringsmiddel, 39,2 % med tidligere bendamustin og 19,6 % med tidligere ofatumumab. Ved «baseline» hadde 39,2 % av pasientene Rai-stadium IV, 45,1 % hadde utbredt sykdom (≥ 5 cm), 35,3 % hadde 17p-delesjon og 31,4 % hadde 11q-delesjon.

ORR ble vurdert i henhold til IWCLL-kriteriene fra 2008 av utprøvere og IRC. Etter en median oppfølgingstid på 16,4 måneder var ORR ved IRC hos de 51 pasientene med residiverende eller refraktær sykdom 64,7 % (95 % KI: 50,1 %; 77,6 %), alle PR. ORR inkludert PR med lymfocytose var 70,6 %. Median tid til respons var 1,9 måneder. DOR varierte fra 3,9 til 24,2+ måneder. Median DOR ble ikke nådd.

En randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie hvor IMBRUVICA ble sammenlignet med ofatumumab (PCYC-1112-CA), ble utført hos pasienter med residiverende eller refraktær KLL. Pasientene ($n = 391$) ble randomisert 1:1 til å få 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller inntil 12 doser (300/2000 mg) ofatumumab. Femtisevni pasienter randomisert til ofatumumab byttet etter progresjon over til IMBRUVICA. Median alder var 67 år (30 til 88 år), 68 % var menn og 90 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved «baseline». Median tid fra diagnosetidspunkt var 91 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 13 behandlinger). Ved «baseline» hadde 58 % av pasientene minst én svulst ≥ 5 cm. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde 17p-delesjon og 31 % hadde 11q-delesjon.

Progresjonsfri overlevelse (*Progression Free Survival*, PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene indikerte en 78 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Analyse av totaloverlevelse (*Overall Survival*, OS) viste en 57 %

statistisk signifikant reduksjon i risiko for død hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Effekteresultater for studie PCYC-1112-CA er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (studie PCYC-1112-CA)

Endepunkt	IMBRUVICA n = 195	Ofatumumab n = 196
Median progresjonsfri overlevelse	Ikke nådd	8,1 måneder
	HR = 0,215 [95 % KI: 0,146, 0,317]	
Totaloverlevelse ^a	HR = 0,434 [95 % KI: 0,238, 0,789] ^b HR = 0,387 [95 % KI: 0,216, 0,695] ^c	
Totalrespons ^{d,e} (%)	42,6	4,1
Totalrespons inkludert PR med lymfocytose ^d (%)	62,6	4,1

HR = hasard ratio, KI = konfidensintervall, PR = delvis respons

^a Median totaloverlevelse (OS) ikke nådd i begge grupper. $p < 0,005$ for OS.

^b Pasienter randomisert til ofatumumab ble utelatt ved oppstart med IMBRUVICA hvis aktuelt.

^c Følsomhetsanalyse hvor pasienter som byttet over fra ofatumumabgruppen ikke ble utelatt på dato for første dose av IMBRUVICA.

^d Per IRC. Gjentatte CT-scanninger påkrevd for å bekrefte respons.

^e Alle PR oppnådd, $p < 0,0001$ for ORR.

Effekten var lik i alle undersøkte undergrupper, inkludert hos pasienter med og uten 17p-delesjon, en forhåndsdefinert stratifiseringsfaktor (tabell 6).

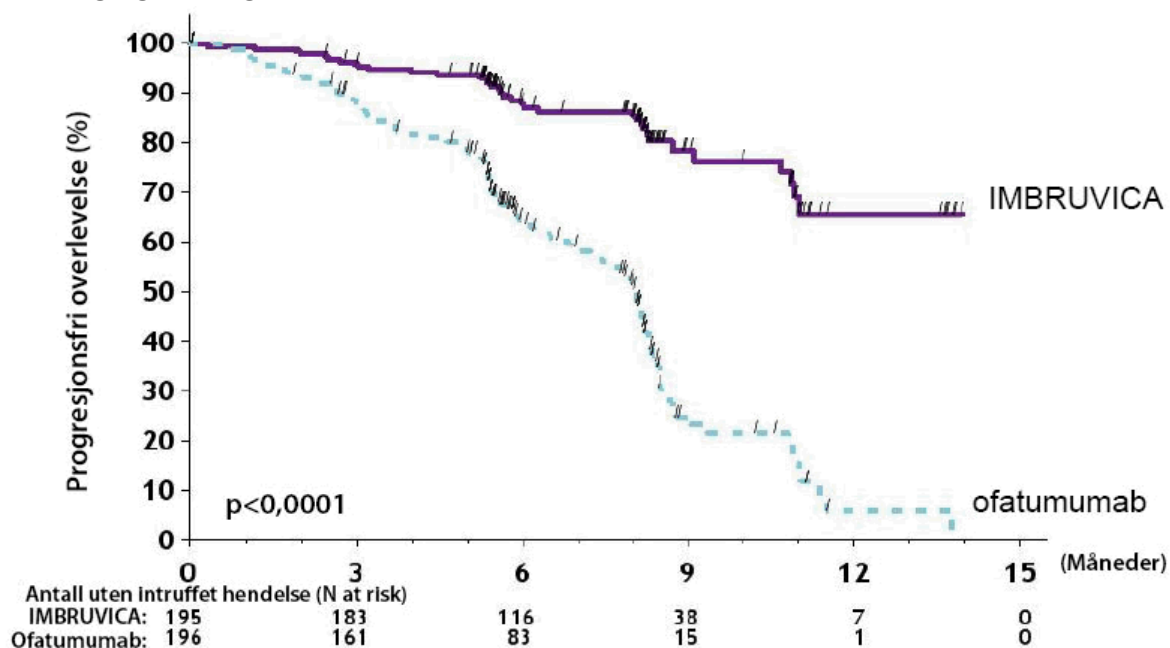
Tabell 6: Undergruppeanalyse av progresjonsfri overlevelse (studie PCYC-1112-CA)

	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle individer	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktær sykdom overfor purinanalogue			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Alder			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Antall tidligere behandlingslinjer			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Utbredt sykdom			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 4.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (ITT-populasjon) i studie PCYC-1112- CA



Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter tidligere behandlet for KLL ble ytterligere evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet fase 3-studie med IMBRUVICA i kombinasjon med BR sammenlignet med placebo + BR (studie CLL3001). Pasienter (n = 578) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig eller placebo i kombinasjon med BR frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Alle pasientene fikk BR i maksimalt seks sykluser på 28 dager.

Bendamustin ble gitt som intravenøs infusjon med 70 mg/m² over 30 minutter på dag 2 og 3 i syklus 1, og på dag 1 og 2 i syklus 2 til 6. Rituksimab ble gitt med en dose på 375 mg/m² på dag 1 i den første syklusen, og 500 mg/m² på dag 1 i syklus 2 til 6. Nitti (90) pasienter randomisert til placebo + BR byttet til IMBRUVICA etter progresjon bekreftet av IRC. Median alder var 64 år (31 til 86 år), 66 % var menn og 91 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved «baseline». Median tid fra diagnosetidspunkt var 6 år, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 11 behandlinger). Ved «baseline» hadde 56 % av pasientene minst én svulst ≥ 5 cm, 26 % hadde 11q-delesjon.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene. Effekterresultater for studie CLL3001 er vist i tabell 7.

Tabell 7: Effekterresultater hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (studie CLL3001)

Endepunkt	IMBRUVICA + BR n = 289	Placebo + BR n = 289
Progression Free Survival ^a		
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95 % KI: 0,150; 0,276]	
Totalrespons ^b (%)	82,7	67,8
Totaloverlevelse (OS) ^c	HR = 0,628 [95 % KI: 0,385; 1,024]	

KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio

^a IRC-evaluert.

^b IRC-evaluert, ORR (komplett response, komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering, nodal delvis respons, delvis respons).

^c Median totaloverlevelse (OS) ikke nådd i begge gruppene.

Waldenströms makroglobulinemi (WM)

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ved WM (IgM-produserende lymfoplasmacytisk lymfom) ble evaluert i en åpen multisenterstudie med én gruppe med 63 tidligere behandlede pasienter. Median alder var 63 år (44 til 86 år), 76 % var menn og 95 % var kaukasiere. Alle pasienter hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved «baseline». Median tid fra diagnosetidspunkt var 74 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 11 behandlinger). Ved «baseline» var median serum IgM-verdi 35 g/l, og 60 % av pasientene hadde anemi (hemoglobin \leq 11 g/dl eller 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA ble gitt oralt som 420 mg én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av ORR. ORR og DOR ble vurdert ved bruk av kriterier fra *the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*. Respons på IMBRUVICA er vist i tabell 8.

Tabell 8: Totalrespons (Overall response rate, ORR) og varighet av respons (Duration of response, DOR) hos pasienter med WM

	Totalt (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % KI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Median DOR måneder (spredning)	NR (0,03+, 18,8+)

KI = konfidensintervall, NR = ikke nådd, MR = liten respons, PR = delvis respons, VGPR = svært god delvis respons, ORR = MR+PR+VGPR

Median tid til respons var 1,0 måned (0,7-13,4 måneder).

Effektresultater ble også vurdert av en uavhengig komité (*Independent Review Committee, IRC*), og viste en ORR på 83 %, med 11 % VGPR-rate og 51 % PR-rate.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IMBRUVICA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved MCL, KLL og lymfoplasmacytisk lymfom (LPL) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ibrutinib absorberes raskt etter oral administrasjon med en median T_{max} på 1 til 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet i fastende tilstand (n = 8) var 2,9 % (90 % KI = 2,1 – 3,9) og ble doblet i forbindelse med et måltid. Farmakokinetikken til ibrutinib er ikke signifikant forskjellig hos pasienter med ulike typer B-cellekreft. Eksponeringen for ibrutinib øker med doser opptil 840 mg. Steady state AUC observert hos pasienter ved 560 mg er (gjennomsnitt \pm standardavvik) 953 ± 705 ng*timer/ml. Administrasjon av ibrutinib i fastende tilstand medførte ca. 60 % eksponering (AUC_{last}) sammenlignet med 30 minutter før, 30 minutter etter (ikke-fastende tilstand) eller 2 timer etter en fettrik frokost.

Ibrutinib har pH-avhengig oppløselighet, med lavere oppløselighet ved høyere pH. Hos fastende friske forsøkspersoner som fikk en 560 mg enkeltdose av ibrutinib etter inntak av omeprazol 40 mg én gang daglig i 5 dager, var geometriske gjennomsnittsforskjelligheter (90 % KI) sammenlignet med ibrutinib alene 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) og 38 % (26-53 %) for henholdsvis AUC_{0-24} , AUC_{last} , og C_{max} .

Distribusjon

Reversibel binding av ibrutinib til humane plasmaproteiner *in vitro* var 97,3 % uten konsentrasjonsavhengighet i området 50 til 1000 ng/ml. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ($V_{d,ss}/F$) var ca. 10 000 l.

Metabolisme

Ibrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 med dannelse av en dihydrodiolmetabolitt, som har en BTK-hemmende aktivitet som er ca. 15 ganger lavere enn ibrutinib. CYP2D6 synes å ha minimal betydning for metabolismen av ibrutinib.

Forholdregler er derfor ikke nødvendig hos pasienter med ulike CYP2D6-genotyper.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance (CL/F) er ca. 1000 l/time. Halveringstiden til ibrutinib er 4 til 13 timer. Etter at en oral enkeltdose av radiomerket [¹⁴C]-ibrutinib ble gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 90 % av radioaktiviteten utskilt i løpet av 168 timer, hvorav mesteparten (80 %) ble utskilt i feces og < 10 % i urin. Uendret ibrutinib utgjorde ca. 1 % av radiomerket dose utskilt i feces og ikke noe i urin.

Spesielle populasjoner

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at alder ikke signifikant påvirker clearance av ibrutinib fra sirkulasjonen.

Pediatrik populasjon

Ingen farmakokinetiske studier er utført med IMBRUVICA hos pasienter under 18 år.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at kjønn ikke signifikant påvirker clearance av ibrutinib fra sirkulasjonen.

Rase

Det er ikke tilstrekkelige data til å evaluere potensiell effekt av rase på farmakokinetikken til ibrutinib.

Kroppsvekt

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at kroppsvekt (41-146 kg, gjennomsnitt [SD]: 83 [19 kg]) hadde ubetydelig effekt på clearance av ibrutinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Ibrutinib har minimal nyreclearance, og < 10 % av dosen utskilles som metabolitter i urin. Ingen spesifikke studier er hittil utført hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ibrutinib metaboliseres i leveren. En studie av nedsatt leverfunksjon ble gjennomført hos forsøkspersoner uten kreft, som fikk en enkeltdose på 140 mg av legemidlet i fastende tilstand. Effekten av nedsatt leverfunksjon varierte betydelig mellom individer, men i gjennomsnitt ble det observert 2,7, 8,2 og 9,8 ganger økning i ibrutinibeksponering (AUC_{last}) hos forsøkspersoner med henholdsvis lett (n = 6, Child-Pugh klasse A), moderat (n = 10, Child-Pugh klasse B) og alvorlig (n = 8, Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Den frie fraksjonen av ibrutinib økte også med grad av nedsatt funksjon, med 3,0, 3,8 og 4,8 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med 3,3 % i plasma fra friske kontrollpersoner i denne studien. Tilsvarende økning i eksponering av ubundet ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) anlås å være 4,1, 9,8 og 13 ganger hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av CYP-substrater

In vitro-studier har indikert at ibrutinib er en svak reversibel hemmer av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og intestinal (men ikke hepatisk) CYP3A4, og ikke viser noen klinisk relevant tidsavhengig hemming av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Ibrutinibs dihydrodiolmetabolitt er en svak hemmer av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2D6. Dihydrodiolmetabolitten er ikke mer enn en svak induktor av CYP450-isoenzymer *in vitro*. Selv om ibrutinib er et sensitivt CYP3A4-substrat, har det ingen klinisk relevant effekt på egen eksponering.

Samtidig bruk av transportsubstrater/-hemmere

In vitro-studier har vist at ibrutinib ikke er et substrat av P-gp eller andre viktige transportører, unntatt OCT2. Dihydrodiolmetabolitten og andre metabolitter er P-gp-substrater. Ibrutinib er en *in vitro* hemmer av P-gp og BCRP (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende bivirkninger ble sett i studier av 13 ukers varighet med rotter og hunder. Ibrutinib ble funnet å indusere gastrointestinale effekter (løs avføring/diaré og/eller inflammasjon) og lymfoidtap hos rotter og hunder med høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) på 30 mg/kg/døgn hos begge arter. Basert på gjennomsnittlig eksponering (AUC) med en klinisk dose på 560 mg/døgn var AUC-forholdstallene lik 2,6 og 21 ved NOAEL hos henholdsvis hann- og hunnrotter og 0,4 og 1,8 ved NOAEL hos henholdsvis hann- og hunnhunder. Laveste nivå med observerte effekt (LOEL, *Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/døgn)-marginer hos hund er 3,6 ganger (hanner) og 2,3 ganger (hunner). Hos rotter ble det observert moderat acinarcelleatrofi i pankreas (ansett som bivirkning) ved doser ≥ 100 mg/kg hos hanner (AUC-eksponeringsmargin 2,6 ganger), og dette ble ikke observert hos hunner ved doser opptil 300 mg/kg/døgn (AUC-eksponeringsmargin 21,3 ganger). Lett redusert trabekulært og kortikalt ben ble sett hos hunnrotter som fikk ≥ 100 mg/kg/døgn (AUC-eksponeringsmargin 20,3 ganger). Alle gastrointestinale og lymfoide endringer samt skjelettendringer gikk tilbake etter hvileperioder på 6-13 uker. Pankreasendringer gikk delvis tilbake i sammenlignbare reverseringsperioder.

Studier av juvenil toksisitet har ikke blitt utført.

Karsinogenitet/gentoksisitet

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med ibrutinib.

Ibrutinib hadde ikke gentoksiske egenskaper ved tester på bakterier, mammalske celler eller mus.

Reproduksjonstoksisitet

Hos drektige rotter var ibrutinib i en dose på 80 mg/kg/døgn forbundet med økt postimplantasjonstap og økt forekomst av misdannelser i indre organer (hjerter og store årer), samt skjelettavvik ved en eksponeringsmargin på 14 ganger AUC funnet hos pasienter ved en døgndose på 560 mg. Ved en dose ≥ 40 mg/kg/døgn var ibrutinib forbundet med redusert fostervekt (AUC-forholdstall $\geq 5,6$ sammenlignet med en døgndose på 560 mg hos pasienter). Følgelig var føtal NOAEL på 10 mg/kg/døgn (ca. 1,3 ganger AUC for ibrutinib ved en dose på 560 mg daglig) (se pkt. 4.6).

Hos drektige kaniner var ibrutinib i en dose på 15 mg/kg/døgn eller mer forbundet med misdannelser i skjelettet (sammenvokste sternebra), og ibrutinib i en dose på 45 mg/kg/døgn var forbundet med økt postimplantasjonstap. Ibrutinib medførte misdannelser hos kaniner ved en dose på 15 mg/kg/døgn (ca. 2,0 ganger eksponeringen (AUC) hos pasienter med MCL som får 560 mg ibrutinib daglig og 2,8 ganger eksponeringen hos pasienter med KLL eller WM som får 420 mg ibrutinib daglig). Følgelig var føtal NOAEL på 5 mg/kg/døgn (ca. 0,7 ganger AUC for ibrutinib ved en dose på 560 mg daglig) (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Ingen påvirkning av fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hann- eller hunnrotter opp til maksimal dose som ble undersøkt, 100 mg/kg/døgn (Human Ekvivalent Dose [HED] 16 mg/kg/døgn).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

krysskarmellosenatrium

magnesiumstearat

mikrokrystallinsk cellulose
natriumlaurylsulfat

Kapselskall

gelatin
titandioksid (E171)

Trykkfarge

skjellakk
jernoksid svart (E172)
propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med barnesikker polypropylkork.

Hver eske inneholder én boks med enten 90 eller 120 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/945/001 (90 harde kapsler)
EU/1/14/945/002 (120 harde kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. oktober 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innsendelse av årlige oppdateringer av resultater fra studie 1112 med hensyn til progresjon og dødsfall skal gjøres inntil en andel i ibrutinib-armen f.eks. 70 %, når endepunktet, og skal også helst inkludere PFS2 (progresjonsfri overlevelse på neste behandlingslinje), eller i hvert fall tid på neste behandling.	4Q 2017

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg kapsler, harde
ibrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 140 mg ibrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 kapsler, harde
120 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/945/001 (90 kapsler, harde)
EU/1/14/945/002 (120 kapsler, harde)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

imbruvica

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg kapsler
ibrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 140 mg ibrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 kapsler
120 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/945/001 (90 kapsler, harde)
EU/1/14/945/002 (120 kapsler, harde)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IMBRUVICA 140 mg harde kapsler ibrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IMBRUVICA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IMBRUVICA
3. Hvordan du bruker IMBRUVICA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IMBRUVICA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IMBRUVICA er og hva det brukes mot

Hva IMBRUVICA er

IMBRUVICA er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet ibrutinib. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteinkinasehemmere.

Hva IMBRUVICA brukes mot

Det brukes til å behandle følgende typer blodkreft hos voksne:

- Mantelcellelymfom (MCL), en krefttype som rammer lymfeknutene, når sykdommen har kommet tilbake eller behandlingen ikke har hatt effekt.
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en krefttype som rammer hvite blodceller kalt lymfocytter, som også omfatter lymfeknutene. IMBRUVICA brukes hos pasienter som ikke er behandlet for KLL tidligere eller når sykdommen har kommet tilbake eller behandlingen ikke har hatt effekt.
- Waldenströms makroglobulinemi (WM), en krefttype som rammer hvite blodceller kalt lymfocytter. Det brukes når sykdommen har kommet tilbake eller behandlingen ikke har hatt effekt, eller hos pasienter som ikke kan bli gitt kjemoterapi sammen med et antistoff.

Hvordan IMBRUVICA virker

IMBRUVICA virker ved å blokkere "Brutons tyrosinkinase", et protein i kroppen som hjelper kreftcellene med å vokse og overleve ved MCL, KLL og WM. Ved å blokkere dette proteinet bidrar IMBRUVICA til å drepe og redusere antall kreftceller. Det bremser også kreftutviklingen.

2. Hva du må vite før du bruker IMBRUVICA

Bruk ikke IMBRUVICA

- dersom du er allergisk overfor ibrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar et naturlegemiddel kalt johannesurt, brukt mot depresjon. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker IMBRUVICA:

- dersom du noen gang har hatt uvanlige blåmerker eller blødninger eller bruker legemidler eller kosttilskudd som øker blødningsfaren (se avsnittet "**Andre legemidler og IMBRUVICA**")
- dersom du har uregelmessige hjerteslag eller har hatt uregelmessige hjerteslag eller alvorlig hjertesvikt, eller dersom du merker noe av følgende: kortpustethet, svakhet, svimmelhet, ørhet, besvimelse eller nesten-besvimelse, brystmerter eller hevelser i bena
- dersom du har lever- eller nyreproblemer
- dersom du nylig har hatt en operasjon, spesielt dersom dette kan påvirke ditt opptak av mat eller legemidler fra mage eller tarm
- dersom det er planlagt at du skal ha en operasjon – legen kan be deg slutte å ta IMBRUVICA en kort periode
- dersom du noen gang har hatt eller muligens kan ha en hepatitt B-infeksjon. Dette fordi IMBRUVICA kan medføre at hepatitt B blir aktiv igjen. Pasienter vil bli sjekket grundig av sin lege for tegn på denne infeksjonen før behandlingen startes.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Mens du bruker IMBRUVICA, skal du informere legen din umiddelbart dersom du eller andre legger merke til følgende hos deg: hukommelsestap, problemer med å tenke, vansker med å gå eller synstap – dette kan skyldes en svært sjelden men alvorlig hjerneinfeksjon som kan være dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

Prøver og kontroller før og under behandling

Tumorlysesyndrom (TLS): Uvanlige mengder av stoffer i blodet på grunn av rask nedbrytning av kreftceller har forekommet under kreftbehandling, og noen ganger også uten behandling. Dette kan medføre endringer i nyrefunksjon, unormal hjerterytme eller krampeanfoll. Legen eller annet helsepersonell kan ta blodprøver for å sjekke for TLS.

Lymfocytose: Laboratorieprøver kan vise en økning i hvite blodceller (kalt "lymfocytter") i blodet ditt de første behandlingssukene. Dette er forventet og kan vare noen få måneder. Dette betyr ikke nødvendigvis at blodkreften forverres. Legen kommer til å sjekke antall blodceller før eller under behandlingen, og i sjeldne tilfeller kan det bli nødvendig å gi deg et annet legemiddel. Rådfør deg med legen om hva prøvesvarene betyr.

Barn og ungdom

IMBRUVICA skal ikke brukes hos barn og ungdom. Dette er fordi det ikke er undersøkt hos disse aldersgruppene.

Andre legemidler og IMBRUVICA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, naturlegemidler og kosttilskudd. Dette er fordi IMBRUVICA kan påvirke andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke IMBRUVICAs virkemåte.

IMBRUVICA kan gjøre at du lettere blør. Dette innebærer at du skal informere legen dersom du bruker andre midler som kan øke blødningsfaren. Dette omfatter:

- acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), som ibuprofen og naproxen
- blodfortynnende midler som warfarin, heparin og andre legemidler mot blodpropp
- kosttilskudd som kan øke blødningsfaren, som fiskeolje, vitamin E og linfrø.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker IMBRUVICA dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Informér også legen dersom du bruker noen av disse legemidlene –Virkingen av IMBRUVICA eller andre legemidler kan påvirkes dersom du bruker IMBRUVICA sammen med noen av følgende legemidler:

- legemidler kalt antibiotika til behandling av bakterieinfeksjoner – klaritromycin, telitromycin, ciprofloksacin, erytromycin eller rifampicin
- legemidler mot soppinfeksjoner – ketokonazol, itrakonazol, flukonazol eller vorikonazol
- legemidler mot HIV-infeksjon – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir eller fosamprenavir
- legemidler til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med cellegiftbehandling - aprepitant
- legemidler mot depresjon - nefazodon
- legemidler kalt kinasehemmere til behandling av andre krefttyper – krizotinib eller imatinib
- legemidler kalt kalsiumantagonister mot høyt blodtrykk eller brystmerter – diltiazem eller verapamil
- legemidler kalt statiner til behandling av høyt kolesterol - rosuvastatin
- hjertemedisiner/antiarytmika – amiodaron eller dronedaron
- legemidler til forebygging av krampeanfallet eller til behandling av epilepsi eller legemidler til behandling av en smertefull tilstand i ansiktet kalt trigeminusnevralgi – karbamazepin eller fenytoin.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker IMBRUVICA dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Hvis du bruker digoksin, et legemiddel som brukes ved hjerteproblemer, eller metotreksat, et legemiddel til behandling av andre krefttyper og som demper immunsystemets aktivitet (f.eks. ved revmatisk leddgikt eller psoriasis), bør det tas minst 6 timer før eller etter IMBRUVICA.

Inntak av IMBRUVICA sammen med mat

Ta ikke IMBRUVICA sammen med grapefrukt eller pomerans (bitter appelsin) – dette omfatter å spise, drikke juice eller ta et kosttilskudd som kan inneholde dette. Dette er fordi det kan øke mengden av IMBRUVICA i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

IMBRUVICA skal ikke brukes under graviditet. Det finnes ingen informasjon om sikkerheten ved bruk av IMBRUVICA hos gravide kvinner.

Kvinner i fruktbar alder må bruke en svært sikker prevensjonsmetode mens de tar, og inntil tre måneder etter at de har tatt IMBRUVICA, for å unngå å bli gravide mens de behandles med IMBRUVICA. Ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler som p-piller eller hormonspiral, må det brukes en barrieremetode i tillegg (f.eks. kondom).

- Informer legen umiddelbart dersom du blir gravid.
- Du skal ikke amme mens du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli trett eller svimmel etter inntak av IMBRUVICA, noe som kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker IMBRUVICA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Mantelcellelymfom (MCL)

Den anbefalte dosen av IMBRUVICA er fire kapsler (560 mg) én gang daglig.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/Waldenströms makroglobulinemi (WM)

Den anbefalte dosen av IMBRUVICA er tre kapsler (420 mg) én gang daglig.

Det er mulig at legen må justere dosen din.

Inntak av dette legemidlet

- Ta kapslene oralt (via munnen) med et glass vann.
- Ta kapslene til omtrent samme tid hver dag.
- Svelg kapslene hele. Ikke åpne, knus eller tygg dem.

Dersom du tar for mye av IMBRUVICA

Rådfør deg med lege eller oppsøk et sykehus umiddelbart dersom du tar for mye av IMBRUVICA. Ta med deg kapslene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta IMBRUVICA

- Dersom du har glemt en dose, kan den tas så snart som mulig samme dag, og vanlig doseringsplan fortsettes neste dag.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.
- Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker på når du skal ta neste dose.

Dersom du avbryter behandling med IMBRUVICA

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet med mindre legen ber deg gjøre det. Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Slutt å ta IMBRUVICA og informer en lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

kløende utslett med klumper, pustevansker, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg – du kan ha en allergisk reaksjon på legemidlet.

Informer en lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- feber, frysninger, smerter i kroppen, tretthet, forkjølelses- eller influensasymptomer, kortpustethet – dette kan være tegn på en infeksjon (med virus, bakterier eller sopp). Dette kan også omfatte infeksjoner i nese, bihuler eller hals (øvre luftveisinfeksjon), lunger eller huden.
- blåmerker eller økt tendens til å få blåmerker.

Vanlige (kan ramme flere enn 1 av 100 personer)

- alvorlige infeksjoner i hele kroppen (sepsis)
- urinveisinfeksjoner
- neseblødning, små, røde eller lilla flekker som skyldes blødninger under huden

- blod i avføring eller urin, kraftigere menstruasjon, blødning fra en skade, som du ikke klarer å stoppe, forvirring, hodepine med uklar tale eller følelse av å besvime – dette kan være tegn på alvorlige indre blødninger i mage, tarm eller hjerne
- høy puls, hjertet hopper over et slag, svak eller ujevn puls (symptomer på atrieflimmer)
- økt antall eller andel av hvite blodceller, som vises i blodprøver
- lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)
- unormale mengder av stoffer i blodet på grunn av rask nedbrytning av kreftceller har forekommet under kreftbehandling, og noen ganger også uten behandling (tumorlysesyndrom)
- ikke-melanom hudkreft, oftest plateepitel- og basalcellekreft
- svimmelhet
- tåkesyn
- høyt blodtrykk
- rødhet i huden
- høyt nivå av "urinsyre" i blodet (vises på blodprøver) som kan medføre urinsyregikt
- betennelse i lungene som kan gi permanent skade
- negler som brekker.

Mindre vanlige (kan ramme flere enn 1 av 1000 personer)

- kraftig forhøyet antall hvite blodceller som kan føre til at celler klumper seg sammen
- allergisk reaksjon, noen ganger alvorlig, som kan inkludere hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge eller puste, kløende utslett (elveblest).

Andre svært vanlige bivirkninger

- munnsår
- hodepine
- forstoppelse
- sykdomsfølelse (kvalme eller oppkast)
- diaré, det er mulig at legen må gi deg væske- og salttilskudd eller et annet legemiddel
- hudutslett
- smerter i armer eller ben
- rygg smerter eller leddsmerter
- muskelkramper, -smerter eller -spasmer
- lavt antall celler som bidrar til blodlevering (blodplater), svært lavt antall hvite blodceller – som vises i blodprøver
- hovne hender, ankler eller føtter.

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall brukere)

- leversvikt
- alvorlig utslett med blemmer og flassende hud, særlig rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IMBRUVICA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken eller boksen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IMBRUVICA

- Virkestoff er ibrutinib. Hver harde kapsel inneholder 140 mg ibrutinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - kapselinnhold: krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose og natriumlaurylsulfat
 - kapselskall: gelatin og titandioksid (E171)
 - trykkfarge: skjellakk, jernoksid svart (E172) og propylenglykol.

Hvordan IMBRUVICA ser ut og innholdet i pakningen

IMBRUVICA er hvite, ugjennomsiktige, harde kapsler merket med "ibr 140 mg" i svart trykk på den ene siden.

Kapslene leveres i en plastboks med barnesikret polypropylenkork. Hver boks inneholder 90 eller 120 kapsler. Hver pakning inneholder én boks.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6H
HR-10010 Zagreb
Tel: + 385 1 66 10 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 567

Malta

Am Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor Nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: ++357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ibrutinib, har CHMP kommet frem til følgende vitenskapelige konklusjoner:

Hepatitt B-reakivering

I forbindelse med denne PSUR har innehaveren av markedsføringstillatelsen foretatt en kumulativ gjennomgang av alle tilfeller av hepatitt B-reakivering. I en total populasjon på 1741 pasienter inkludert i kliniske studier, ble hepatitt B-reakivering rapportert kun hos 2 forsøkspersoner. Det registreres imidlertid at aktuelle forsøkspersoner til kliniske studier hadde blitt screenet for tegn på tidligere eller akutt hepatittinfeksjon (hepatitt B overflateantigen, hepatitt B overflateantistoff og hepatitt B kjerneantistoff), og at pasienter som ble funnet positive for hepatitt B kjerneantistoff eller hepatitt B overflateantigen måtte ha negativ polymerasekjedereaksjon (PCR) for å kunne inkluderes i kliniske studier. Med hensyn til individuelle sikkerhetsrapporter, ble det rapportert 8 tilfeller av hepatitt B-reakivering (inkludert ett fatalt tilfelle), hvor behandlende lege/utprøver vurderte ibrutinibs medvirkning som sannsynlig/mulig (7 tilfeller) eller relatert.

Gitt funnene rapportert etter markedsføring, HBV pre-screening av pasienter som skal inkluderes i kliniske studier gjennomført av innehaveren av markedsføringstillatelsen og det at det ikke er mulig å utelukke en årsakssammenheng med ibrutinib ved tilfeller av hepatitt B-reakivering, bør dette sikkerhetsaspektet listes opp i punkt 4.8 i preparatomtalen med frekvens "mindre vanlig". I tillegg anser PRAC at helsepersonell bør informeres om risikoen for virusreakivering og at en advarsel bør legges til i produktinformasjonen.

Ventrikulær takyarytmi

Det er rapportert 52 tilfeller av ventrikulær takyarytmi etter markedsføring, hvor ibrutinibs medvirkning ikke kunne utelukkes i 2 tilfeller. En nylig studie av Lampson og kolleger (2016) rapporterer også 11 tilfeller av ventrikulær takyarytmi/ventrikkelflimmer og 6 tilfeller av plutselig hjertedød hos pasienter eksponert for ibrutinib. I 12 av de totalt 17 tilfellene oppsto hendelsene over uten holdepunkter for tidligere hjertesykdom. I tillegg er atrieflimmer tatt med i RMP som en viktig identifisert risiko og "hjertearytmi (unntatt hjerteflimmer)" som en viktig potensiell risiko. Atrieflimmer er også rapportert i punkt 4.4 i preparatomtalen og listet opp som "vanlig" i punkt 4.8 i preparatomtalen. Selv om den biologiske mekanismen ennå ikke er klar, kan det derfor ikke utelukkes at ibrutinib kan ha generelle proarytmogene egenskaper. Basert på dette resultatet anbefales oppdatering av punkt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen med tillegg av risiko for ventrikulær takyarytmi.

I lys av data presentert i gjennomgåtte PSUR anser derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ibrutinib er berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ibrutinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder ibrutinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).