

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

IMBRUVICA 140 mg hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg ibrutinib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hvítt ógegnsætt hart hylki, 22 mm að lengd, merkt „ibr 140 mg“ með svörtu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumu eitlaæxli (MCL).

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) sem ekki hefur áður verið meðhöndlað (sjá kafla 5.1).

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi (BR), er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Waldenström risaglóbúlínblæði (Waldenström's macroglobulinaemia (WM)) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum þar sem lyfja-ónæmismeðferð er óviðeigandi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með þessu lyfi skal hafin og vera undir eftirliti sérfræðings í notkun krabbameinslyfja.

#### Skammtar

##### *Möttulfrumu eitlaæxli (MCL)*

Ráðlagður skammtur við meðferð á MCL er 560 mg (fjögur hylki) einu sinni á sólarhring.

##### *Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL) og Waldenström risaglóbúlínblæði (WM)*

Ráðlagður skammtur við meðferð á CLL, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð, er 420 mg (þrjú hylki) einu sinni á sólarhring (sjá frekari upplýsingar um samsetta meðferð í kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur við meðferð á WM er 420 mg (þrjú hylki) einu sinni á sólarhring.

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómur versnar eða sjúklingur þolir hana ekki lengur.

#### Skammtaaðlögun

Meðalöflugir eða öflugir CYP3A4-hemlar auka útsetningu fyrir ibrutinibi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Skammt af ibrutinibi skal minnka í 280 mg (tvö hylki) einu sinni á sólarhring við samhliðanotkun með meðalöflugum CYP3A4-hemlum.

Skammt af ibrutinibi skal minnka í 140 mg (eitt hylki) einu sinni á sólarhring eða gera hlé á meðferð í allt að 7 daga við samhliðanotkun með öflugum CYP3A4-hemlum.

Gera á hlé á meðferð með IMBRUVICA við nýtilkomnar eiturvekanir eða versnun eiturvekana af gráðu  $\geq 3$  sem ekki eru blóðfræðilegar, daufkyrningafæð af gráðu 3 eða hærri með sýkingu eða hita eða eiturvekunum á blóð af gráðu 4. Þegar einkenni eiturvekana hafa gengið til baka að gráðu 1 eða að upphafsgildi (bati) má hefja meðferð með IMBRUVICA á ný með upphafsskammti. Ef eiturvekanir koma aftur fram skal minnka skammt sem gefinn er einu sinni á sólarhring um eitt hylki (140 mg). Hugleiða má aðra 140 mg minnkun á skammti ef ástæða þykir til. Hætta skal meðferð með lyfinu ef eiturvekanir eru viðvarandi eða koma aftur eftir tvær skammtaminnkanir.

Leiðbeiningar um skammtaaðlögun:

Eiturvekun	Breyting á skömmtum vegna MCL eftir bata	Breyting á skömmtum CLL/WM eftir bata
Fyrsta	Hefja aftur með 560 mg á sólarhring	Hefja aftur með 420 mg á sólarhring
Önnur	Hefja aftur með 420 mg á sólarhring	Hefja aftur með 280 mg á sólarhring
Þriðja	Hefja aftur með 280 mg á sólarhring	Hefja aftur með 140 mg á sólarhring
Fjórða	Hætta meðferð með IMBRUVICA	Hætta meðferð með IMBRUVICA

#### *Skammtur sem gleymist*

Ef skammtur er ekki tekinn á áætluðum tíma má taka hann eins fljótt og auðið er á sama degi og halda áætluðum tíma næsta dag. Sjúklingurinn ætti ekki að taka hylki aukalega til að bæta upp skammt sem gleymdist.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á sértækri skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi fengu meðferð í klínískum rannsóknum á IMBRUVICA. Ekki var þörf á skammtaaðlögun við vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun meiri en 30 ml/mín.). Vökvagjöf skal viðhaldið og fylgjast skal reglulega með þéttni kreatíníns í sermi. Aðeins skal gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun  $< 30$  ml/mín.) IMBRUVICA ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og fylgjast skal vandlega með þeim m.t.t. eiturvekana. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ibrutinib umbrotnar í lifur. Í rannsókn vegna skertrar lifrastarfsemi sýna upplýsingar aukningu í útsetningu fyrir ibrutinibi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkun A) er ráðlagður skammtur 280 mg (tvö hylki) einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkun B) er ráðlagður skammtur 140 mg (eitt hylki) einu sinni á sólarhring. Fylgjast skal með sjúklingum vegna eiturvekana IMBRUVICA og fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun eftir þörfum. Ekki er mælt með notkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkun C).

### *Alvarlegur hjartasjúkdómur*

Sjúklingar með alvarlegan hjartasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á IMBRUVICA.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMBRUVICA hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Gefa skal IMBRUVICA til inntöku með glasi af vatni einu sinni á sólarhring, u.þ.b. á sama tíma dag hvern. Hylkin á að gleypa heil með vatni og þau má ekki opna, brjóta né tyggja. Ekki má taka IMBRUVICA inn með greipaldinsafa eða Seville-appelsínunum (bitrum appelsínunum af trénu *Citrus aurantium*) (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki skal nota lyf sem innihalda jóhannesarjurt hjá sjúklingum sem fá meðferð með IMBRUVICA.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Tilvik tengd blæðingum

Tilkynnt hefur verið um blæðingar hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA, með og án blóðflagnafæðar. Þ.m.t. minniháttar blæðingar svo sem mar, blóðnasir og depilblæðingar og svæsnar blæðingar, sumar banvænar svo sem blæðing frá meltingarvegi, blæðing innan höfuðkúpu og blóðmiga.

Sjúklingar sem þurftu warfarín eða aðra K-vítamínhemla voru útilokaðir frá þátttöku í 2. stigs og 3. stigs IMBRUVICA rannsóknum. Ekki ætti að gefa warfarín eða aðra K-vítamínhemla samhliða IMBRUVICA. Forðast ætti fæðubótarefni svo sem lýsi (fiskiolíu) og samsetningar með E-vítamíni. Hjá sjúklingum sem nota önnur segavarnarlyf eða lyf sem hindra starfsemi blóðflagna getur notkun IMBRUVICA aukið blæðingahættu og sérstakar varúðar skal gætt ef þörf er á meðferð með segavarnarlyfjum.

Stöðva skal notkun IMBRUVICA a.m.k. í 3 til 7 daga fyrir og eftir skurðaðgerð, háð tegund aðgerðar og hættu á blæðingum.

Verkunarháttur blæðingartengdra tilvika er ekki að fullu þekktur. Sjúklingar með meðfædda blæðingarhneigð hafa ekki verið rannsakaðir.

### *Hvítkornafjölgun*

Tilkynnt hefur verið um tilfelli hvítkornafjölgunar hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Mikið magn af eitilfrumum í blóðrás (> 400.000/míkról) getur bent til aukinnar hættu. Hugleiða skal tímabundið hlé á notkun IMBRUVICA. Fylgjast skal náið með sjúklingum. Veita skal stuðningsmeðferð þ.m.t. vökvun og/eða frumufækkandi meðferð eftir ástandi.

### *Sýkingar*

Fram hafa komið sýkingar (þ.m.t. sýklasótt, blóðeitrun af völdum daufkyrningafæðar, bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Nokkrar sýkinganna hafa tengst sjúkrahúsinnlögn og dauðsfalli. Flestir sjúklingar sem fengu banvænar sýkingar höfðu einnig daufkyrningafæð. Fylgjast skal með hita, daufkyrningafæð og sýkingum hjá sjúklingum og gefa lyf við sýkingum eftir því sem við á. Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir samkvæmt hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum.

Greint hefur verið frá tilvikum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)), þ.m.t. banvænum tilvikum, í kjölfar notkunar á ibrutiníbi í samhengi við

fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferð. Læknar skulu íhuga ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í mismunargreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi taugafræðileg, skilvitleg eða hegðunar einkenni. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal grípa til viðeigandi greiningarmats og fresta meðferð þar til búið er að útiloka ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef einhver vafi leikur á skal íhuga tilvísun til taugalæknis og viðeigandi greiningaraðferðir fyrir ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. segulóm skoðun (MRI) helst með skuggaefni, prófun heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og endurtekið taugafræðilegt mat.

#### *Frumufæð*

Tilkynnt var um meðferðartengda frumufæð af gráðu 3 eða 4 (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Mæla skal heildarblóðkornafjölda mánaðarlega.

#### *Millivefjalungnasjúkdómur*

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefjalungnasjúkdóms hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem bent gætu til millivefjalungnasjúkdóms. Ef einkenni koma fram á að gera hlé á meðferð með IMBRUVICA og meðhöndla millivefjalungnasjúkdóm á viðeigandi hátt. Ef einkennin ganga ekki til baka á að íhuga áhættu og ávinning af meðferð með IMBRUVICA og fylgja leiðbeiningum um aðlögum skammta.

#### *Hjartsláttaróregla*

Tilkynnt hefur verið um gáttatif, gáttaflökt og tilvik sleglahraðsláttarglapa (ventricular tachyarrhythmia) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Sér í lagi hefur verið greint frá tilvikum gáttatífs og gáttaflökts hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartasjúkdóma, háþrýsting, bráðar sýkingar og sögu um gáttatif. Fylgjast skal reglulega með öllum sjúklingum með tilliti til hjartsláttaróreglu. Sjúklinga sem fá einkenni hjartsláttaróreglu eða nýtilkomin einkenni um mæði, sundl eða yfirlíð á að meta klínískt og taka hjartalínurit (ECG) eftir aðstæðum.

Hjá sjúklingum sem fá vísbendingar og/eða einkenni sleglahraðsláttarglapa á að stöðva tímabundið meðferð með IMBRUVICA og meta vandlega klínískan ávinning/áhættu áður en meðferð er mögulega hafin á ný.

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa gáttatif og þarfnast blóðþynningarmeðferðar á að íhuga aðra meðferðarkosti en IMBRUVICA. Hjá sjúklingum sem fá gáttatif meðan á IMBRUVICA meðferð stendur skal meta vandlega hættuna á segarekssjúkdómi í bláæðum. Hjá sjúklingum, sem eru í mikilli áhættu og þar sem annar kostur en IMBRUVICA er óviðeigandi, skal íhuga meðferð með segavarnarlyfjum undir ströngu eftirliti.

#### *Æxlislýsuheilkenni*

Við meðferð með IMBRUVICA hefur verið tilkynnt um æxlislýsuheilkenni. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá æxlislýsuheilkenni eru þeir sem hafa mikil æxlisþyrði (high tumour burden) fyrir meðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum og sýna viðeigandi varúð.

#### *Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*

Oftar var greint frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IMBRUVICA en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með samanburðarlyfi í safni slembaðra 3. stigs samanburðarrannsóknna. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til þess að fram komi húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli.

#### *Endurvirkjun veirusýkingar*

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B hjá sjúklingum á meðferð með IMBRUVICA. Prófa á fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með IMBRUVICA er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast jákvæðir fyrir lifrabólgu B veirusýkingu er mælt með að leita ráðgjafar læknis með sérfræðiþekkingu á meðferð við lifrabólgu B. Hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B skal leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með sjúklingum og meðhöndla samkvæmt staðbundnum meðferðarleiðbeiningum til að fyrirbyggja endurvirkjun lifrabólgu B.

### *Milliverkanir lyfja*

Samhliðanotkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-hemla og IMBRUVICA getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir ibrutinibi og þar af leiðandi aukinnar eitrunarhættu. Aftur á móti getur samhliðanotkun CYP3A4-virkja leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir IMBUVICA og því hættu á skorti á verkun. Því skal ef mögulegt er forðast samhliða notkun IMBRUVICA og öflugra CYP3A4-hemla og öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-virkja og samhliðanotkun skal aðeins íhuga þegar hugsanlegur ávinningur er greinilega meiri en hugsanleg áhætta. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum m.t.t. eiturverkana IMBRUVICA ef nauðsynlegt er að nota CYP3A4-hemil (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ef nota verður CYP3A4-virkja skal fylgjast vandlega með sjúklingnum m.t.t. einkenna um skort á verkun IMBRUVICA.

### *Konur á barneignaraldri*

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga aðferð til getnaðarvarna meðan IMBRUVICA er notað (sjá kafla 4.6).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ibrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450-ensíms 3A4 (CYP3A4).

### Efni sem geta aukið plasmabéttni ibrutinibs

Samhliða notkun IMBRUVICA og lyfja sem öflugt eða meðalöflugt hamla CYP3A4 geta aukið útsetningu fyrir ibrutinibi og forðast á notkun öflugra CYP3A4-hemla.

### *Öflugir CYP3A4-hemlar*

Hjá 18 fastandi, heilbrigðum þátttakendum jók samhliða gjöf ketoconazols, sem er mjög öflugur CYP3A4-hemill, útsetningu fyrir ibrutinibi ( $C_{max}$  og AUC) 29-sinnnum og 24-sinnnum, í þeirri röð. Ef líkt var eftir aðstæðum fastandi ástands eru vísbendingar um að öflugi CYP3A4-hemillinn claritromycin geti aukið AUC fyrir ibrutinib 14-falt. Hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum sem taka IMBRUVICA með mat, verður 6,7-föld aukning á  $C_{max}$  og 5,7-föld aukning á AUC þegar öflugi CYP3A4-hemillinn voriconazol er gefinn samhliða. Forðast skal notkun öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol og posaconazol). Ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og nota verður öflugan CYP3A4-hemil skal minnka skammt IMBRUVICA í 140 mg (eitt hylki) meðan á notkun hemilsins stendur eða gera tímabundið hlé á notkun IMBRUVICA (í 7 daga eða skemur). Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaaðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Meðalöflugir CYP3A4-hemlar*

Hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum sem taka IMBRUVICA með mat, verður 3,4-föld aukning á  $C_{max}$  og 3,0-föld aukning á AUC þegar CYP3A4-hemillinn erythromycin er gefinn samhliða. Ef nota á meðalöflugan CYP3A4-hemil (t.d. fluconazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron og dronedaron) skal minnka skammt IMBRUVICA í 280 mg (tvö hylki) meðan á notkun hemilsins stendur. Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaaðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Vægir CYP3A4-hemlar*

Ef líkt er eftir aðstæðum fastandi ástands eru vísbendingar um að vægu CYP3A4-hemlarnir azitromycin og fluvoxamin geti aukið AUC fyrir ibrutinib < 2-falt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða notkun vægra hemla. Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaaðlögun eftir þörfum.

Samhliða notkun greipsafa, sem inniheldur CYP3A4-hemla, í 8 heilbrigðum einstaklingum, jók útsetningu ( $C_{max}$  og AUC) ibrutinibs u.þ.b. 4-falt og 2-falt. Ekki á að nota greipaldin og Seville-appelsínur meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur þar sem í þeim eru meðalöflugir CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.2).

### Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni ibrutinibs

Notkun IMBRUVICA samhliða CYP3A4-virkjum getur dregið úr plasmabéttni ibrutinibs.

Hjá 18 fastandi, heilbrigðum þátttakendum minnkaði samhliða notkun rifampicins, sem er öflugur CYP3A4-virkir, útsetningu fyrir ibrutinibi ( $C_{max}$  og AUC) um 92 og 90%. Forðast skal samhliða notkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-virkja (t.d. carbamazepin, rifampicin, phenytoin). Ekki skal nota samsetningar sem innihalda jóhannesarjurt meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur þar sem verkun getur minnkað. Íhuga skal önnur lyf með minni CYP3A4-virkjun. Ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og nota verður CYP3A4-virkja skal fylgjast vandlega með sjúklingnum m.t.t. skorts á verkun (sjá kafla 4.3 og 4.4). Nota má væga virkja samhliða IMBRUVICA en fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. skorts á verkun.

Leysanleiki ibrutinibs er háður sýrustigi, með minni leysanleika við hærra pH. Lægra  $C_{max}$  sást hjá fastandi heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 560 mg skammt af ibrutinibi eftir að hafa tekið omeprazol 40 mg einu sinni á dag í 5 daga (sjá kafla 5.2). Engar vísbendingar eru um að lægra  $C_{max}$  hafi klíniska þýðingu og lyf sem hækka sýrustig maga (t.d. prótónupumpuþemlar) hafa verið notuð án takmörkunar í klínískum lykilrannsóknum.

### Breytt plasmabéttni lyfja fyrir tilstilli ibrutinibs

Ibrutinib er P-glykóprótein (P-gp) hemill og hemill viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro*. Þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um þessa milliverkun er ekki hægt að útiloka að ibrutinib geti hamlað P-gp og BCRP í þörmum í meðferðarskömmum. Til að lágmarka hugsanlega milliverkun í meltingarvegi á að taka hvarfefni P-gp eða BCRP sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil, svo sem digoxín eða metotrexat, a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir IMBRUVICA. Ibrutinib getur einnig hamlað BCRP í lifur og aukið útsetningu fyrir lyfjum sem verða fyrir útflæði í lifur fyrir tilstilli BCRP, eins og rosuvastatin.

Byggt á *in vitro* upplýsingum er ibrutinib vægur afturkræfur CYP3A4-hemill í þörmum og getur því aukið útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem eru næm fyrir CYP3A umbroti í þörmum. Klínísk gögn um þessa milliverkun eru ekki fyrirbyggjandi. Gæta skal varúðar ef ibrutinib er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil (eins og dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, cyclosporin, sirolimus og tacrolimus).

Byggt á *in vitro* upplýsingum er ibrutinib vægur CYP2B6-virkir og getur hugsanlega haft áhrif á tjáningu annarra ensíma og flutningspróteina sem er stjórnað af CAR (constitutive androstan receptor), t.d. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 og MRP2. Klínísk þýðing er ekki þekkt en útsetning fyrir hvarfefnum CYP2B6 (eins og efavirenz og bupropion) og ensímum sem stjórnað er samhliða getur minnkað við samhliða gjöf ibrutinibs.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvörn hjá konum

Samkvæmt því sem komið hefur fram hjá dýrum getur IMBRUVICA valdið skaða fyrir fóstur þegar það er gefið á meðgöngu. Konur eiga að forðast þungun á meðan IMBRUVICA er notað og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota mjög öruggar getnaðarvarnir þegar IMBRUVICA er notað og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Sem stendur er óvíst hvort ibrutinib geti minnkað verkun hormónagetnaðarvarna og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvörn bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn (barrier method).

### Meðganga

IMBRUVICA á ekki að nota á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun IMBRUVICA á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ibrutinib eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólk manna. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur.

### Frjósemi

Ekki sáust áhrif á frjósemi eða æxlunarhæfni hjá karlkyns eða kvenkyns rottum upp að hámarks skammti sem var prófaður, 100 mg/kg/sólarhring (jafngildur skammtur fyrir menn (Human Equivalent Dose [HED]) er 16 mg/kg/sólarhring) (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um verkun ibrutinibs á frjósemi manna.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og þróttleysi hjá nokkrum sjúklingum sem tóku IMBRUVICA og ætti að hafa það í huga við mat á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Öryggisupplýsingar eru byggðar á safni upplýsinga frá 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA í þremur 2. stigs klínískum rannsóknum, fjórum slembuðum 3. stigs rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Sjúklingar í meðferð við MCL í klínískum rannsóknum fengu 560 mg af IMBRUVICA einu sinni á sólarhring og sjúklingar í meðferð við CLL eða WM í klínískum rannsóknum fengu 420 mg af IMBRUVICA einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingar í klínískum rannsóknum fengu IMBRUVICA þar til sjúkdómur versnaði eða lyfið þoldist ekki lengur.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram ( $\geq 20\%$ ) voru niðurgangur, daufkyrningafæð, blæðing (t.d. marblettir), stoðkerfisverkir, ógleði, útbrot og hækkaður líkamshiti. Algengustu aukaverkanir af gráðu 3/4 ( $\geq 5\%$ ) voru daufkyrningafæð, lungnabólga, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð með hita.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum í meðferð með ibrutinibi við B-frumu illkynja sjúkdómum og aukaverkanir sem greint var frá eftir markaðssetningu eru flokkaðar í töflu hér fyrir neðan eftir líffærakerfi og tíðni: Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvernar tíðniflokkunar eru óæskileg áhrif talin upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum<sup>†</sup>**

Líffæraflokkur	Tíðni (Allar gráður)	Aukaverkanir	Allar gráður (%)	Gráða $\geq 3$ (%)	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga* <sup>#</sup> Sýking í efri öndunarvegi Skútabólga* Sýking í húð*	16 19 11 10	10 1 1 3	
	Algengar	Sýklasótt* <sup>#</sup> Þvagfærasýking	4 9	4 2	
	Sjaldgæfar	Endurvirkjun lifrabólgu B <sup>@</sup>	< 1	< 1	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	Algengar	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli* Grunnfrumukrabbamein Flöguþekjukrabbamein	6 3 2	1 < 1 < 1	
	Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð	30 20	26 10
		Algengar	Daufkyrningafæð með hita Hvítornafjölgun Eitilfrumufjölgun	5 2 2	5 1 1
	Sjaldgæfar	Heilkenni hvítornastöðu (Leukostasis syndrome)	< 1	< 1	
Ónæmiskerfi	Algengar	Millivefjalungnasjúkdómur* <sup>#,a</sup>	2	< 1	



Efnaskipti og næring	Algengar	Æxlislýsuheilkenni <sup>a</sup>	1	1
		Þvagsýruaukning í blóði	7	2
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur	13	1
	Algengar	Sundl	9	0
Augu	Algengar	Þokusýn	7	0
Hjarta	Algengar	Gáttatif	6	3
		Sleglahraðsláttarglöp <sup>*b</sup>	1	0
Æðar	Mjög algengar	Blæðingar <sup>*.#</sup>	30	1
		Marblettir <sup>*</sup>	22	< 1
	Algengar	Innanbastsmargúll <sup>#</sup>	1	1
		Blóðnasir	8	< 1
Depilblæðinga		7	0	
	Háprýstingur <sup>*</sup>	10	4	
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	41	3
		Uppköst	14	< 1
		Munnbólga <sup>*</sup>	13	1
		Ógleði	27	1
		Hægðatregða	16	< 1
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílin <sup>*.a</sup>	Ekki þekkt	Ekki þekkt
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot <sup>*</sup>	22	2
	Algengar	Ofsakláði <sup>a</sup>	1	< 1
		Hörundsroði <sup>a</sup>	2	0
		Brotnar neglur <sup>a</sup>	2	0
Sjaldgæfar	Ofnæmisjúgur <sup>a</sup>	< 1	< 1	
	Spikfellsbólga (panniculitis) <sup>*.a</sup>	< 1	0	
	Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni <sup>a</sup>	Ekki þekkt	Ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir	12	1
		Vöðvakrampar	14	< 1
		Stoðkerfisverkir <sup>*</sup>	28	3
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hækkaður líkamshiti	20	2
		Bjúgur á útlimum	14	1

<sup>†</sup> Tíðni er námunduð að næstu heilu tölu.

<sup>\*</sup> Þar með talin önnur hugtök aukaverkana.

<sup>#</sup> Þar með talin banvæn tilvik.

<sup>@</sup> Lægra stig flokkunar (lower level term (LLT)) valið.

<sup>a</sup> Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu.

<sup>b</sup> Tíðni reiknuð út frá klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Meðferð hætt og skammtaminnkun vegna aukaverkana*

Af 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA við B-frumu illkynja sjúkdómum hættu 5% meðferð fyrst og fremst vegna aukaverkana. Lungnabólga, gáttatif og blæðing var þar á meðal. Aukaverkanir sem leiddu til skammtaminnkunar urðu hjá u.þ.b. 5% sjúklinganna.

#### *Aldraðir*

Af þeim 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA voru 62% 65 ára eða eldri. Lungabólga af gráðu 3 eða hærri var algengari hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með IMBRUVICA (13% af sjúklingum ≥ 65 ára borið saman við 7% hjá sjúklingum < 65 ára).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Takamarkaðar upplýsingar eru til um áhrif ofskömmunar IMBRUVICA. Engum hámarksskammti sem þóldist var náð í 1. stigs rannsókninni þar sem sjúklingar fengu allt að 12,5 mg/kg/sólarhring (1.400 mg/sólarhring). Í annarri rannsókn fékk einn heilbrigður þátttakandi sem fékk 1.680 mg skammt afturkræfa 4. stigs hækkun á lifrarensímum [aspartat aminótransferasa (AST) og alanín aminótransferasa (ALT)]. Ekkert sértækt móteitur er til fyrir IMBRUVICA. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem taka meira en ráðlagðan skammt og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01XE27.

#### Verkunarháttur

Ibrutinib er öflugur smásameindahemill Brutons tyrósín kínasa (BTK). Ibrutinib myndar samgilt tengi við cystín-leif (Cys-481) á virknisetri BTK sem leiðir til viðvarandi hemlunar á ensímvirgni BTK. BTK tilheyrir flokki Tec-kínasa og er mikilvæg boðsameind (signalling molecule) B-frumu mótefnavaka viðtaka (BCR) og ferlum cytokín viðtaka. BCR ferlið er bendlað við myndun nokkurra illkynja sjúkdóma þar sem B-frumur koma við sögu, þ.m.t. MCL, eitilfrumuæxli (diffuse large B-cell lymphoma, (DLBCL)), risaeitlingasarkmein (follicular lymphoma) og CLL. Lykilhlutverk BTK sem er varðandi boð á viðtaka gegnum yfirborð B-frumu leiðir til virkjunar ferla sem eru nauðsynlegir fyrir flutning B-frumu, efnasækni og samloðun. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að ibrutinib hamlar fjölgun illkynja B-frumna á virkan hátt og afkomu *in vivo* sem og frumuflutningi og hvarfefnasamloðun *in vitro*.

#### Eitilfrumnafjöldun

Afturkvæm aukning eitilfrumna (þ.e.  $\geq 50\%$  aukning miðað við upphafsgildi og  $> 5.000$ /míkról (absolute count)), oft tengt minnkun eitlakvilla, hefur komið fram við upphaf meðferðar hjá u.þ.b.þremur fjórða hluta sjúklinga með CLL sem fá meðferð með IMBRUVICA. Þessi áhrif hafa einnig komið fram hjá u.þ.b. þriðjungi sjúklinga með endurkomið eða þrálátt MCL sem fá meðferð með IMBRUVICA. Þessi eitilfrumnafjöldun er lyfhrif og ekki á að líta á hana sem sjúkdómsversnun þegar aðrar klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir. Í báðum sjúkdómstilvikunum er dæmigert að eitilfrumnafjöldun komi fram á fyrsta mánuði meðferðar með IMBRUVICA og gengur yfirleitt til baka innan 8,0 vikna (miðgildi) hjá sjúklingum með MCL og 14 vikna hjá sjúklingum með CLL. Mikil aukning á fjölda eitilfrumna í blóðrás (t.d.  $> 400.000$ /míkról) hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum.

Eitilfrumnafjöldun kom ekki fram hjá sjúklingum með WM sem fengu meðferð með IMBRUVICA.

#### Blóðflagnasamloðun *in vitro*

Í *in vitro* rannsókn var sýnt fram á að ibrutinib hamlar blóðflagnasamloðun sem verður fyrir tilstilli kollagens. Við notkun annarra lyfja sem stuðla að blóðflagnasamloðun varð ekki marktæk hömlun á blóðflagnasamloðun af völdum ibrutinibs.

#### Áhrif á QT/QTc bil og raflifeðlisfræði hjartans

Áhrif ibrutinibs á QTc bil var metið hjá 20 heilbrigðum körlum og konum í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT rannsókn með lyfleysu og jákvæðum viðmiðum. Lenging á QTc bili fyrir tilstilli ibrutinibs kom ekki fram svo nokkru nemi klínískt við 1.680 mg, sem er stærri skammtur en meðferðarskammtur. Stærstu efri mörk tvíhliða 90% öryggisbils fyrir grunnlínuaðlagðan meðalmun á ibrutinibi og lyfleysu var undir 10 ms. Í sömu rannsókn kom þéttniháð stytting á QTc bili fram (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] við  $C_{max}$  719 ng/ml í kjölfar 1.680 mg, sem er stærri skammtur en meðferðarskammtur).

## Verkun og öryggi

### Möttlfrumu eitlaæxli (MCL)

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL var metið í stakri opinni fjölsetra 2. stigs rannsókn (PCYC-1104-CA) með 111 sjúklingum. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 40 til 84 ár), 77% voru karlar og 92% voru hvítir. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef almennt ástand mældist 3 eða hærra samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Fjörutíu og tveir mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 3 (miðgildi) (á bilinu 1 til 5 meðferðir) þ.á m. höfðu 35% fengið háskammta krabbameinslyfjameðferð, 43% meðferð með bortezomibi, 24% meðferð með lenalidomidi og 11% höfðu fengið samgena eða ósamgena stofnfrumuígræðslu. Við skimun í upphafi höfðu 39% sjúklinga mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 49% voru í mikilli áhættu samkvæmt Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI) og 72% voru með langt genginn sjúkdóm (eitilfrumuæxli sem eru ekki upprunnin í eitlunum sjálfum (extranodal) og/eða í tengslum við beinmerg).

IMBRUVICA 560 mg var gefið með inntöku einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum. Æxlissvörun var metin í samræmi við endurskoðað IWG (International Working Group) fyrir viðmið eitlakrabbameins annars en Hodgkins sjúkdóm (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)). Aðalendapunktur í rannsókninni var heildarsvörunartíðni (overall response rate (ORR)) samkvæmt mati rannsakanda. Svörun við IMBRUVICA er sýnd í töflu 2.

**Tafla 2: Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL (Rannsókn PCYC-1104-CA)**

	<b>Heildar N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Miðgildi DOR (CR+PR) (mánuðir)	17,5 (15,8; ekki náð)
Tími (miðgildi) fram að upphafssvörun, mánuðir (á bili)	1,9 (1,4-13,7)
Tími (miðgildi) fram að CR, mánuðir (á bili)	5,5 (1,7-11,5)

CI = öryggisbil; CR = full svörun; DOR = lengd svörunar (duration of response); ORR = heildarsvörunartíðni; PR = hlutasvörun

Verkunarniðurstöður voru metnar frekar af óháðri eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) sem leiddi í ljós heildarsvörunartíðni sem var 69% þar sem full svörun (CR) var 21% og hlutasvörun (PR) var 48%. Samkvæmt mati IRC var lengd svörunar 19,6 mánuðir (miðgildi).

Heildarsvörun við IMBRUVICA var óháð fyrri meðferð þ.á m. meðferð með bortezomibi og lenalidomidi og undirliggjandi áhættu/forspárþáttum, fyrirferð, kyni og aldri.

Sýnt var fram á öryggi og verkun IMBRUVICA í slembaðri, fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn sem náði til 280 sjúklinga með MCL sem fengið höfðu a.m.k. eina fyrri meðferð (rannsókn MCL3001). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA til inntöku 560 mg einu sinni á sólarhring í 21 dag eða temsirolimus í bláæð 175 mg á degi 1, 8, 15 í fyrstu lotu og í kjölfarið 75 mg á degi 1, 8, 15 í hverri síðari 21 dags lotu. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir voru óásættanlegar. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 34 til 88 ár), 74% voru karlar og 87% voru hvítir. Miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu var 43 mánuðir og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 9 meðferðir), þ.á m. höfðu 51% áður fengið háskammta krabbameinslyfjameðferð, 18% meðferð áður með bortezomibi, 5% meðferð áður með lenalidomidi og 24% höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Við skimun í upphafi voru 53% sjúklinga með mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 21% voru í mikilli áhættu samkvæmt Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI), 60% voru með eitilfrumuæxli sem eru ekki upprunnin í eitlunum sjálfum (extranodal) og 54% voru með sjúkdóm í tengslum við beinmerg.

Lifun án versnunar sjúkdóms var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) í samræmi við endurskoðuð viðmið IWG (International Working Group) fyrir eitlakrabbamein annað en Hodgkins sjúkdóm (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)). Niðurstöður verkunar úr rannsókn MCL3001 eru sýndar í töflu 3 og í Kaplan-Meier grafi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms í mynd 1.

**Tafla 3: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL (rannsókn MCL3001)**

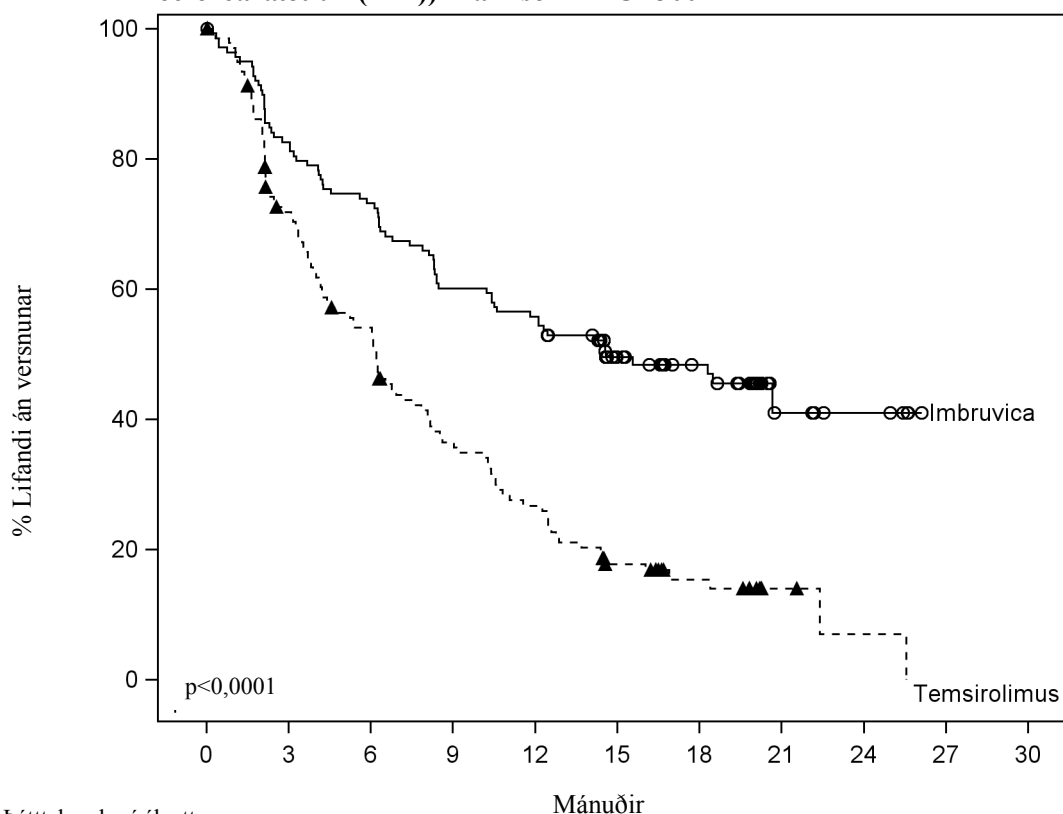
Endapunktur	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
Lifun án versnunar sjúkdóms <sup>a</sup>		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI), (mánuðir)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-gildi	p < 0,0001	

NE = ekki hægt að meta; HR = hættuhlutfall; CI = öryggisbil; ORR = heildarsvörunartíðni

<sup>a</sup> Metið af IRC.

Minni hluti sjúklinga sem fengu meðferð með ibrutinibi fékk klínískt mikilvæga versnun á einkennum eitlakrabbameins samanborið við temsirolimus (27% á móti 52%) og tími að versnun einkenna kom hægar fram með ibrutinibi samanborið við temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

**Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) í rannsókn MCL3001**



Þátttakendur í áhættu

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

—○— Imbruvica ---▲--- Temsirolimus

#### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL)

##### Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð við CLL

Slembuð, fjölsetra opin 3. stigs rannsókn (PCYC-115-CA) með IMBRUVICA samanborið við chlorambucil var gerð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við CLL og voru 65 ára eða eldri. Sjúklingar milli 65 og 70 ára að aldri þurftu að hafa a.m.k. einn fylgisjúkdóm sem útilokaði

notkun fyrsta vals krabbameinsmeðferðar með fludarabini, cyclophosphamidi og rituximabi. Sjúklingum (n = 269) var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA 420 mg á sólarhring þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða chlorambucil í byrjunarskömmtum 0,5 mg/kg á degi 1 og 15 á hverri 28-daga lotu í að hámarki 12 lotur, með svigrúmi fyrir aukningu skammta hjá hverjum sjúklingi upp að 0,8 mg/kg miðað við þolanleika. Eftir að versnun sjúkdóms hafði verið staðfest gátu sjúklingar sem fengu chlorambucil skipt yfir á ibrutinib.

Miðgildi aldurs var 73 ár (á bilinu 65 til 90 ár), 63% voru karlar og 91% voru hvítir. Níutíu og eitt prósent sjúklinga var við upphaf með flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG og 9% var með flokkun 2 samkvæmt getumati ECOG. Í rannsókninni tóku þátt 269 sjúklingar með CLL. Við upphaf voru 45% með langt genginn sjúkdóm (Rai stig III eða IV), 35% sjúklinga voru með a.m.k. eitt æxli  $\geq 5$  cm, 39% voru með blóðleysi við upphaf, 23% voru með blóðflagnafæð við upphaf, 65% hafði hækkað  $\beta 2$  mikróglóbúlín  $> 3500$  mikróg/l, 47% var með kreatíninhreinsun  $< 60$  ml/mín. og 20% sjúklinga var með 11q úrfellingu.

Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati óháðrar eftirlitsnefndar (IRC) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on CLL) bentu til 84% tölfræðilega marktækra minnkunar á hættunni á dauðsfalli eða versnun sjúkdóms í IMBRUVICA arminum. Niðurstöður verkunar fyrir rannsókn PCYC-1115-CA eru sýndar í töflu 4 og Kaplan-Meier gröf eru sýnd fyrir lifun án versnunar sjúkdóms í mynd 2 og heildarlifun í mynd 3.

Tölfræðilega marktæk viðvarandi bæting sást hvað varðar blóðflögur og hemóglóbín hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) í hópnum sem fékk ibrutinib umfram hópinn sem fékk chlorambucil. Hjá sjúklingum með frumufæð í upphafi var viðvarandi bæting á blóðfræðilegum þáttum: blóðflögur 77,1% á móti 42,9%, hemóglóbín 84,3% á móti 45,5% fyrir ibrutinib og chlorambucil í sömu röð.

**Tafla 4: Verkunarniðurstöður í rannsókn PCYC-1115-CA**

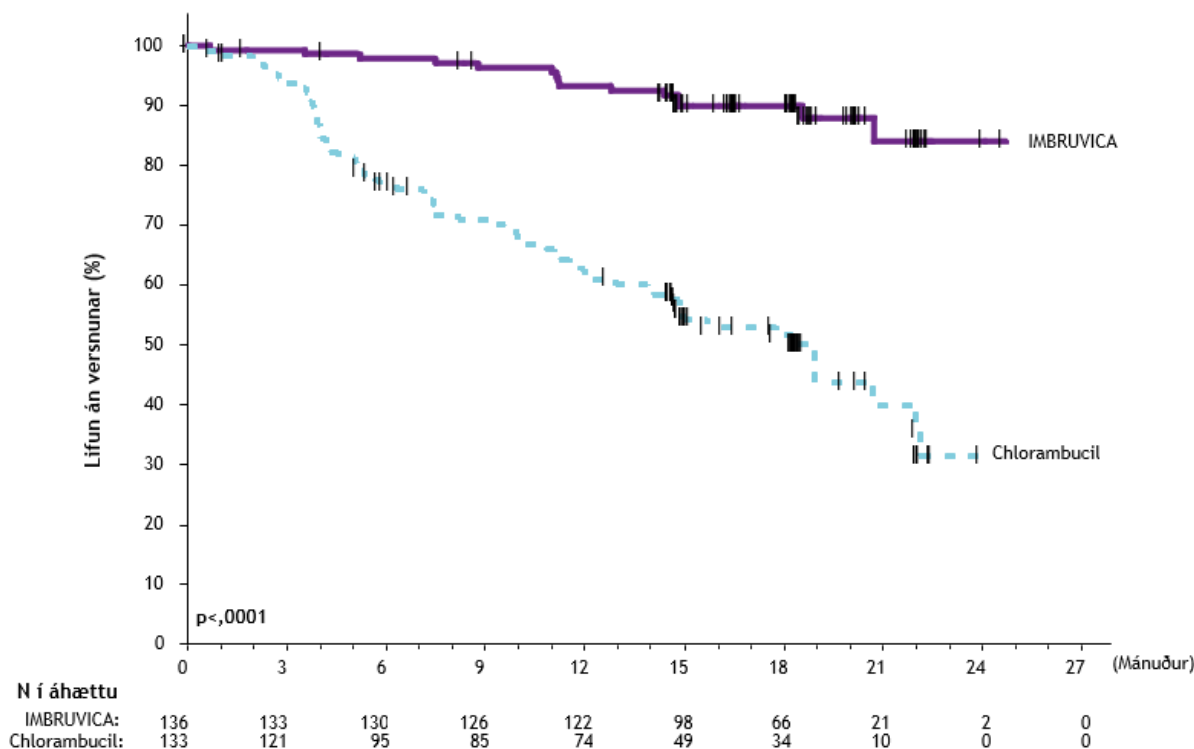
Endapunktur	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
<b>Lifun án versnunar sjúkdóms<sup>a</sup></b>		
Fjöldi tilvika (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	Náðist ekki	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>ORR<sup>a</sup> (CR + PR)</b>	82,4%	35,3%
P-gildi	$< 0,0001$	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Fjöldi dauðsfalla (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = öryggisbil; HR = hættuhlutfall; CR = full svörun; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun; PR = hlutasvörun

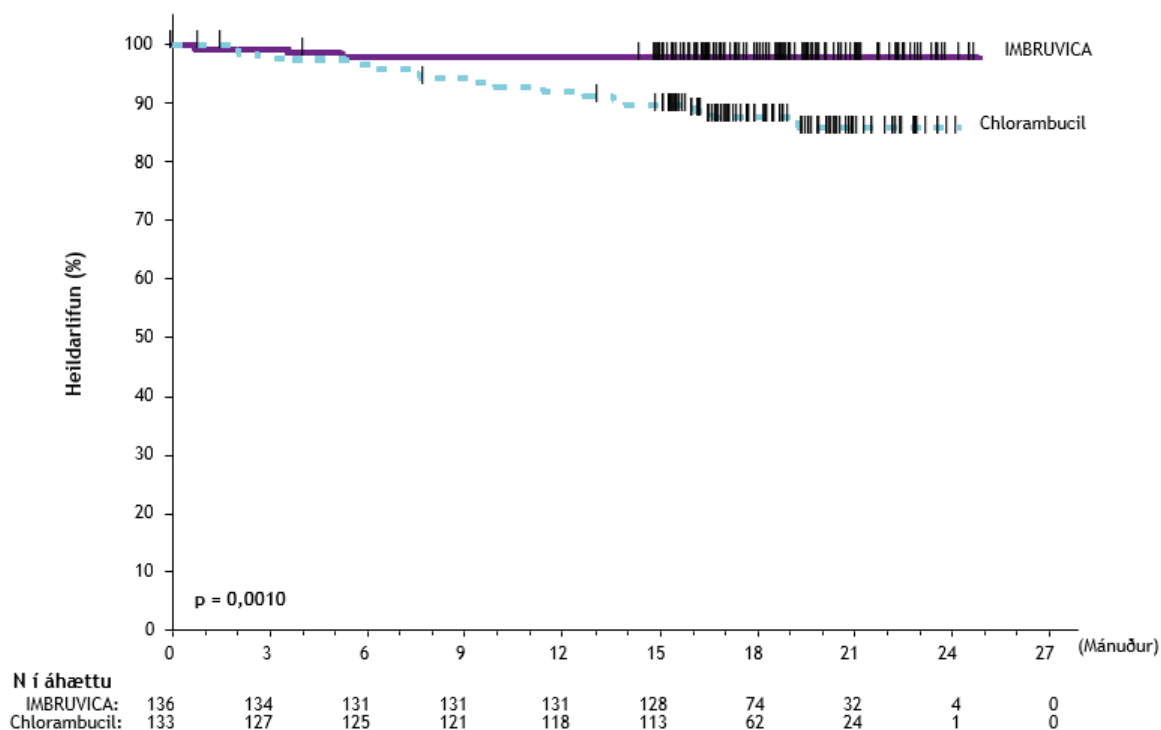
<sup>a</sup> Metið af IRC, miðgildi eftirfylgni 18,4 mánuðir.

<sup>b</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist hjá hvorugum hópnum.  $p < 0,005$  fyrir heildarlifun.

**Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1115-CA**



**Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1115-CA**



*Sjúklingar með CLL sem fengið hafa áður a.m.k. eina meðferð*

Sýnt var fram á öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með CLL í rannsókn án samanburðar og slembaðri samanburðarrannsókn. Í opnu fjölsetra rannsókninni (PCYC-1102-CA) fékk 51 sjúklingur með endurkomið eða þrálátt CLL 420 mg einu sinni á sólarhring. IMBRUVICA var gefið fram að sjúkdómsversnun eða þar til eitruverkanir urðu óásættanlegar. Miðgildisaldur var 68 ár

(á bilinu 37 til 82 ár), 80 mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 4 (miðgildi) (á bilinu 1 til 12 meðferðir) þar sem 92,2% fengu meðferð með nucleosíð hliðstæðu, 98,0% með rituximabi, 86,3% með alkýlerandi lyfjum, 39,2% með bendamustini og 19,6% með ofatumumabi. Við upphaf voru 39,2% sjúklinga með Rai stig IV, 45,1% mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 35,3% höfðu 17p-úrfellingu (deletion) og 31,4% höfðu 11q-úrfellingu (deletion).

Rannsakendur og óháð eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) mátu heildarsvörunartíðni samkvæmt viðmiðum 2008 IWCLL. Eftir 16,4 mánaða eftirfylgni (miðgildi) var mat á heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt IRC 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), sem allt var hlutasvörun, hjá 51 sjúklingi með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm. Heildarsvörunartíðni ásamt hlutasvörun með eítílfrumufjölgun var 70,6%. Tími (miðgildi) fram að svörun var 1,9 mánuðir. Lengd svörunar (DOR) var á bilinu 3,9 til 24,2+ mánuðir. Miðgildi svörunarlengdar var ekki náð.

Slembuð, fjölsetra opin 3. stigs rannsókn var gerð með IMBRUVICA samanborið við ofatumumab (PCYC-1112-CA) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt CLL. Sjúklingunum ( $n = 391$ ) var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort IMBRUVICA 420 mg einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða fram að óásættanlegum eiturverkunum, eða ofatumumab, allt að 12 skammta (300/2.000 mg). Fimmtíu og sjö sjúklingar sem fengu ofatumumab samkvæmt slembivali skiptu yfir í IMBRUVICA eftir sjúkdómsversnun. Aldur (miðgildi) var 67 ár (á bilinu 30 til 88 ár), 68% voru karlar og 90% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Níutíu og einn mánuður (miðgildi) var frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 2 (miðgildi) (á bilinu 1 til 13 meðferðir). Við upphaf voru 58% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli sem var  $\geq 5$  cm. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga voru með 17p-úrfellingu (deletion) og 31% með 11q-úrfellingu (deletion).

Lifun án versnunar sjúkdóms sem var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) samkvæmt IWCLL viðmiði bendir til 78% tölfræðilega marktækt minni hættu á dauðsfalli eða versnun hjá sjúklingum í IMBRUVICA hópnum. Greining á heildarlifun (OS) sýndi fram á 57% tölfræðilega marktækt minni hættu á dauðsfalli hjá sjúklingum í IMBRUVICA hópnum. Verkunarniðurstöður úr rannsókn PCYC-1112-CA eru sýndar í töflu 5.

**Tafla 5: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með CLL (Rannsókn PCYC-1112-CA)**

Endapunktur	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Lifun án versnunar sjúkdóms (miðgildi)	Ekki náð	8,1 mánuður
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup>	
	HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] <sup>c</sup>	
ORR <sup>d,e</sup> (%)	42,6	4,1
ORR þ.m.t. PR með eítílfrumnafjölgun <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

HR = hættuhlutfall; CI = öryggisbil; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun; PR = hlutasvörun

<sup>a</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist hjá hvorugum hópnum.  $p < 0,005$  fyrir heildarlifun (OS).

<sup>b</sup> Sjúklingar sem fengu ofatumumab voru ekki taldir með þegar og ef þeir fengu IMBRUVICA.

<sup>c</sup> Næmnisgreining á sjúklingum sem skiptu úr ofatumumab hópnum voru enn taldir með daginn sem þeir fengu fyrsta skammt IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Samkvæmt IRC. Endurteknar tölvusneiðmyndir sem nauðsynlegar voru til að staðfesta svörun.

<sup>e</sup> Öll hlutasvörun;  $p < 0,0001$  fyrir heildarsvörunartíðni.

Verkun var svipuð hjá öllum undirhópnum sem voru rannsakaðir, þ.á m. hjá sjúklingum með eða án 17p-úrfellingu (deletion), fyrirframtilgreindum lagskiptandi þætti (Tafla 6).

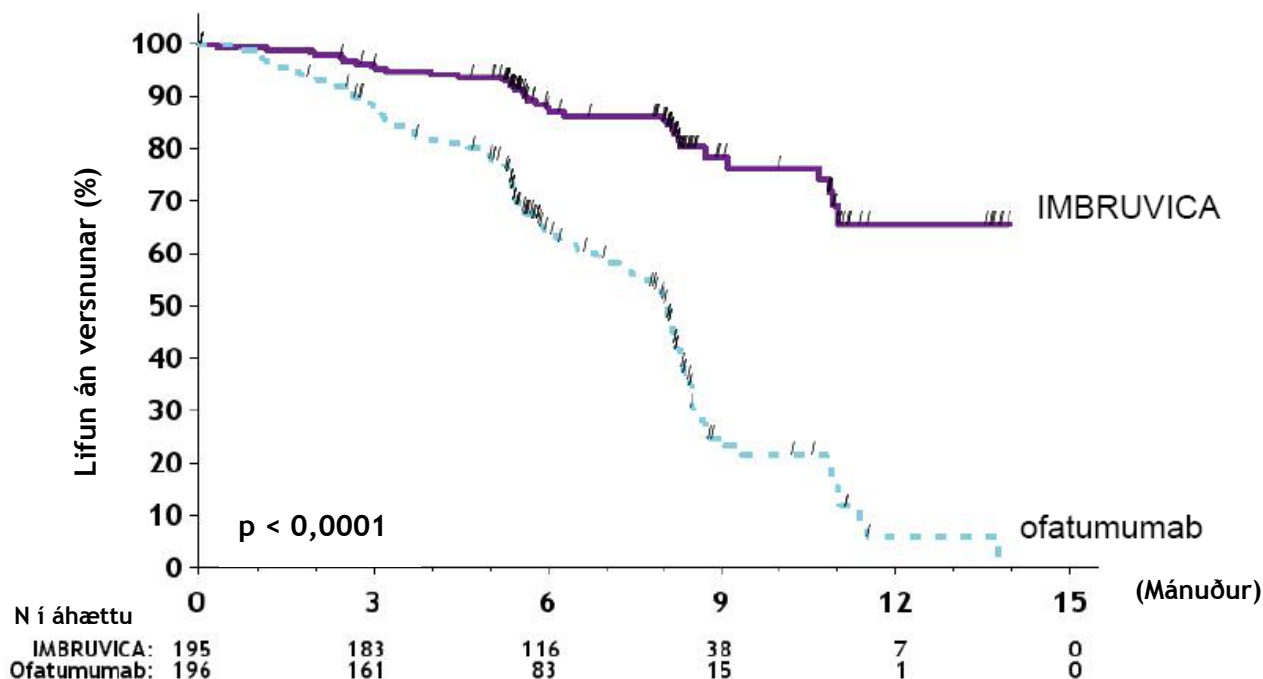
**Tafla 6: Greining í undirhópum á lifun án versnunar sjúkdóms (Study PCYC-1112-CA)**

	N	Hættuhlutfall (HR)	95% CI
Allir þátttakendur	391	0,210	(0,143; 0,308)
17P eyðing			
Já	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Svaraði ekki þúrin hliðstæðu			
Já	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Aldur			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Fjöldi meðferðartegunda			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Fyrirferð			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hættuhlutfall (HR) byggt á ólagskiptri greiningu

Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er sýnt á mynd 4.

**Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1112- CA**



#### Samsett meðferð

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð við CCL var metið enn frekar í slembaðri, fjölsetra, tvíblindri 3 stigs rannsókn á IMBRUVICA í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi (BR) samanborið við lyfleysu + BR (rannsókn CLL3001). Sjúklingum (n = 578) var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA 420 mg á sólarhring eða lyfleysu ásamt BR þar til sjúkdómur versnaði eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Allir sjúklingar fengu BR í að hámarki sex 28-daga lotum. Bendamustin var gefið í 70 mg/m<sup>2</sup> skömmtum með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í lotu 1 á degi 2 og 3 og í lotum 2-6 á degi 1 og 2 í allt að 6 lotur. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m<sup>2</sup> í fyrstu lotunni á degi 1 og 500 mg/m<sup>2</sup> í lotum 2 til 6 á degi 1. Níutíu



sjúklingar, sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + BR, skiptu yfir í að fá IMBRUVICA eftir að versnun sjúkdóms var staðfest af óháðri eftirlitsnefnd (IRC). Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 31 til 86 ár), 66% voru karlar og 91% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Miðgildi tímans frá sjúkdómsgreiningu var 6 ár og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 11 meðferðir). Við upphaf voru 56% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli  $\geq 5$  cm, 26% var með 11q úrfellingu.

Lifun án versnunar sjúkdóms var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) samkvæmt IWCLL viðmiði. Niðurstöður verkunar úr rannsókn CLL3001 eru sýndar í töflu 7.

**Tafla 7: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með CLL (rannsókn CLL3001)**

Endapunktur	IMBRUVICA + BR N = 289	Lyfleysa + BR N = 289
Lifun án versnunar sjúkdóms <sup>a</sup>		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	Ekki náð	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR <sup>b</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>c</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = öryggisbil; HR = hættuhlutfall; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun

<sup>a</sup> Metið af IRC.

<sup>b</sup> Metið af IRC, heildarsvörunartíðni (full svörun, full svörun með ófullkomna endurheimtu beinmergs, hlutasvörun hnúða, hlutasvörun).

<sup>c</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist ekki fyrir báða arma.

#### Waldenström risaglóbulínblæði (WM)

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með WM (eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi (lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)) sem losar frá sér IgM) var metið í opinni, fjölsetra, rannsókn með einum armi hjá 63 sjúklingum sem fengið höfðu fyrri meðferð. Miðgildi aldurs var 63 ára (á bilinu 44 til 86 ára), 76% voru karlar og 95% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Sjöttíu og fjórir mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 2 (miðgildi) (á bilinu 1 til 11 meðferðir). Við upphaf var miðgildi IgM í sermi 3,5 g/dl og 60% sjúklinga voru með blóleysi (hemóglóbín  $\leq 11$  g/dl eða 6,8 mmól/l).

IMBRUVICA var gefið til inntöku 420 mg einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturvekunum. Aðalendapunktur í rannsókninni var heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt mati rannsakanda. Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) var metin samkvæmt viðmiðum sem fengin voru úr alþjóðlegum leiðbeiningum (Third International Workshop of WM). Svörun við IMBRUVICA er sýnd í töflu 8.

**Tafla 8: Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) hjá sjúklingum með WM**

	Heildar (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Miðgildi DOR mánuðir (á bili)	ekki náð (0,03+; 18,8+)

CI = öryggisbil; DOR = lengd svörunar (duration of response); MR = minniháttar svörun; PR = hlutasvörun;

VGPR = mjög góð hlutasvörun; ORR = MR+PR+VGPR

Miðgildi tíma að svörun var 1,0 mánuður (á bilinu 0,7-13,4 mánuðir).

Verkunarniðurstöður voru einnig metnar af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) sem leiddi í ljós heildarsvörunartíðni sem var 83% þar sem mjög góð hlutasvörun (VGPR) var 11% og hlutasvörun (PR) var 51%.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á IMBRUVICA hjá öllum undirhópum barna með MCL, CLL og LPL (eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi) (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Ibrutinib frásogast hratt eftir inntöku þar sem miðgildi  $T_{max}$  er 1 til 2 klst. Heildaraðgengi við fastandi aðstæður ( $n = 8$ ) var 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) og tvöfaldaðist með máltíð. Enginn marktækur munur er á lyfjahvörfum ibrutinibs hjá sjúklingum með mismunandi B-frumu illkynja sjúkdóm. Útsetning fyrir ibrutinibi eykst með skömmtum sem eru allt að 840 mg. AUC við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu 560 mg (meðaltal ± staðalfrávik) var  $953 \pm 705$  ng klst./ml. Gjöf ibrutinibs við fastandi aðstæður leiddi til u.þ.b. 60% útsetningar ( $AUC_{last}$ ) samanborið við 30 mínútum fyrir eða 30 mínútum eftir (máltíð) eða 2 klst. eftir fituríkan morgunverð.

Leysanleiki ibrutinibs er háður sýrustigi, með minni leysanleika við hærri pH. Hjá fastandi heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 560 mg skammt af ibrutinibi eftir að hafa tekið omeprazol 40 mg einu sinni á dag í 5 daga, samanborið við ibrutinib eitt og sér, voru hlutföll margfeldis meðaltala (90% CI) 83% (68-102%), 92% (78-110%) og 38% (26-53%) fyrir  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , og  $C_{max}$ , í sömu röð.

### Dreifing

Afturkræf binding ibrutinibs við plasmaprótein manna *in vitro* var 97,3% óháð þéttni á bilinu 50 til 1.000 ng/ml. Dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{d,ss}/F$ ) var u.þ.b. 10.000 l.

### Umbrot

Ibrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og myndar dihydrodiól umbrotsefni sem hefur u.þ.b. 15-sinnum minni hamlandi áhrif á Brutons tyrósín kínasa (BTK) en ibrutinib. Áhrif CYP2D6 á umbrot ibrutinibs virðast vera minniháttar.

Þess vegna er ekki þörf á varúðarráðstöfunum hjá sjúklingum með mismunandi CYP2D6-arfgerðir.

### Brotthvarf

Úthreinsun er u.þ.b. 1.000 l/klst. Helmingunartími ibrutinibs er 4 til 13 klst.

Eftir staka gjöf til inntöku af geislamerktu [ $^{14}C$ ]-ibrutinibi hjá heilbrigðum þátttakendum hafði u.þ.b. 90% geislavirkninnar skilist út innan 168 klst. og meirihlutinn (80%) skilist út með hægðum og < 10% með þvagi. Óbreytt ibrutinib taldist vera u.þ.b. 1% af geislamerkta efninu sem skildist út með hægðum og ekkert í þvagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Lyfjahvörf sjúklingahópa bentu til að aldur hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun ibrutinibs úr blóðrásinni.

#### *Börn*

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum IMBRUVICA hafa verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

#### *Kyn*

Rannsóknir á lyfjahvörfum benda til að kyn hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun ibrutinibs úr blóðrásinni.

#### *Kynþáttur*

Upplýsingar eru ófullnægjandi til að meta hugsanleg áhrif kynþáttar á lyfjahvörf ibrutinibs.

### Líkamsþyngd

Rannsóknir á lyfjahvörfum sjúklingahópa benda til að líkamsþyngd (á bilinu:41-146 kg; meðaltal (staðalfrávik): 83 [19 kg]) hafi hverfandi áhrif á úthreinsun ibrutinibs.

### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun ibrutinibs um nýru er örlítill, útskilnaður umbrotsefna með þvagi er < 10% af skammtinum. Fram að þessu hafa engar sértækar rannsóknir verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru tiltækar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.2).

### Skert lifr starfsemi

Ibrutinib umbrotnar í lifur. Rannsókn var gerð vegna skertrar lifr starfsemi hjá sjúklingum sem ekki voru með krabbamein og fengu fastandi stakan 140 mg skammt af lyfinu. Áhrifin sem komu fram vegna skertrar lifr starfsemi voru mjög mismunandi milli einstaklinga en að meðaltali kom fram 2,7-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi hjá sjúklingum með vægt skerta (n = 6; Child-Pugh flokkun A), 8,2-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi hjá sjúklingum með meðalskerta (n = 10; Child-Pugh flokkun B) og 9,8-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi (AUC<sub>last</sub>) hjá sjúklingum með verulega skerta (n = 8; Child-Pugh flokkun C) lifr starfsemi. Einnig jókst óbundinn hluti ibrutinibs í plasma með vaxandi skerðingu um 3,0% hjá sjúklingum með vægt skerta, 3,8% hjá sjúklingum með meðalskerta og 4,8% hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi samanborið við 3,3% hjá samsvarandi heilbrigðum viðmiðunarhópi í rannsókninni. Samsvarandi aukning útsetningar fyrir óbundnu ibrutinibi (AUC<sub>unbound, last</sub>) er talin vera 4,1-föld hjá sjúklingum með vægt skerta, 9,8-föld hjá sjúklingum með meðalskerta og 13-föld hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.2).

### Notkun samhliða hvarfefnum CYP

*In vitro* rannsóknir gáfu til kynna að ibrutinib væri vægur afturkræfur CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6-hemill og CYP3A4-hemill í þörmum (ekki í lifur) og sýnir ekki tímaháða hömlun á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sem skiptir máli klínískt. Dihydrodiól umbrotsefni ibrutinibs er vægur CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2D6-hemill. *In vitro* er dihydrodiól umbrotsefnið í mesta lagi vægur CYP450 ísóensím virkir. Enda þótt ibrutinib sé næmt CYP3A4 hvarfefni, hefur það ekki klíníska þýðingu fyrir útsetningu þess.

### Notkun samhliða hvarfefnum/hemlum flutningspróteina

*In vitro* rannsóknir benda til að ibrutinib sé ekki hvarfefni P-gp eða annarra meginflutningspróteina fyrir utan OCT2. Dihydrodiól umbrotsefnið og önnur umbrotsefni eru P-gp hvarfefni. Ibrutinib er hemill á P-gp og BCRP *in vitro* (sjá kafla 4.5).

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá rottum og hundum í rannsóknum sem stóðu í 13 vikur. Ibrutinib hafði áhrif á meltingarfæri (linar hægðir/niðurgang og/eða bólgu) og rýrnun eitla hjá rottum og hundum þar sem mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) eru 30 mg/kg/sólarhring hjá báðum tegundum. Á grundvelli meðalútsetningar (AUC) eftir klínískan skammt 560 mg/sólarhring var hlutfall AUC við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) 2,6 og 21 hjá karl- og kvenkyns rottum og 0,4 og 1,8 hjá karl- og kvenkyns hundum. Lægstu mörk um merkjanleg áhrif (LOEL) (60 mg/kg/sólarhring) hjá hundum er 3,6-föld (karldýr) og 2,3-föld (kvendýr). Hjá rottum kom fram miðlungsmikil frumvisnun kirtilblöðru í briskirtli (*pancreatic acinar cell atrophy*) (talið neikvætt) hjá karldýrum við skammta sem voru  $\geq$  100 mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 2,6-föld) og kom ekki fram hjá kvendýrum við skammta allt að 300 mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 21,3-föld). Væg minnkun bjálkabeins og barkabeins kom fram hjá kvenkyns rottum sem fengu  $\geq$  100 mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 20,3-föld). Öll einkenni sem komu fram í meltingarvegi, eitilfrumum og beinum gengu til baka á batatímabili sem var 6-13 vikur. Einkenni sem komu fram í briskirtli gengu til baka að hluta til á sambærilegu viðsnúningstímabili.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum hjá ungum dýrum.

### *Krabbameinsvaldandi áhrif/ eiturverkun á erfðæfni*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ibrutinibs.

Ibrutinib hafði ekki eiturverkun á erfðæfni í prófunum á bakteríum, spendýrafrumum og músum.

### *Eiturverkun á æxlun*

Hjá ungfullum rottum tengdist ibrutinib í skammtinum 80 mg/kg/sólarhring auknum missi fangs og aukinni vansköpun innýfla (hjarta og stórra æða) og beinabreytingum þar sem útsetning var 14 föld AUC-útsetning hjá sjúklingum við daglega skammta sem nema 560 mg. Við skammta  $\geq 40$  mg/kg/sólarhring tengdist ibrutinib minni fósturþunga (hlutfall AUC sem nam  $\geq 5,6$  samanborið við dagskammtinn 560 mg hjá sjúklingum). Þar af leiðandi voru mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á fóstur 10 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 1,3-sinnum AUC fyrir ibrutinib í skammtinum 560 mg á sólarhring) (sjá kafla 4.6).

Hjá ungfullum kaninum var ibrutinib í skammtinum 15 mg/kg/sólarhring eða hærri tengt við vansköpun beina (samvöxtur bringubeinsbols) og ibrutinib í skammtinum 45 mg/kg/sólarhring tengdist aukningu fósturmissis eftir bólfestu. Ibrutinib olli vansköpun hjá kaninum við skammtinn 15 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2,0 sinnum útsetning (AUC) hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli við lyfjagjöf ibrutinibs 560 mg á sólarhring og 2,8 sinnum útsetning hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði eða Waldenström risaglóbúlínblæði við skammt ibrutinibs 420 mg á sólarhring). Þar af leiðandi voru mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á fóstur 5 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 0,7-sinnum AUC fyrir ibrutinib í skammtinum 560 mg á sólarhring) (sjá kafla 4.6).

### *Frjósemi*

Ekki sáust áhrif á frjósemi eða æxlunarhæfni hjá karlkyns eða kvenkyns rottum upp að hámarks skammti sem var prófaður, 100 mg/kg/sólarhring (jafngildur skammtur fyrir menn (Human Equivalent Dose [HED]) er 16 mg/kg/sólarhring).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

kroskarmellósanatríum

magnesiumsterat

örkristallaður sellulósi

natríumlaurylsúlfat (E487)

#### Hylki

gelatína

títandíoxíð (E171)

#### Prentblek

lyfjagljái (shellac)

svart járnóxið (E172)

própýlenglýkól (E1520)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlen barnaöryggisloki.

Hver askja inniheldur eitt glas með annaðhvort 90 eða 120 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/001 (90 hörð hylki)  
EU/1/14/945/002 (120 hörð hylki)

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. október 2014.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur.  
IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur.  
IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur.  
IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 140 mg ibrutinib.

#### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver 140 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 28 mg laktósa (sem mónóhýdrat).

### IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 280 mg ibrutinib.

#### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver 280 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 56 mg laktósa (sem mónóhýdrat).

### IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 420 mg ibrutinib.

#### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver 420 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 84 mg laktósa (sem mónóhýdrat).

### IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 560 mg ibrutinib.

#### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver 560 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 112 mg laktósa (sem mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

### IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur

Gulgrænar til grænar kringlóttar töflur (9 mm), með ígreypu „ibr“ á annarri hliðinni og „140“ á hinn hliðinni.

### IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólubláar ílangar töflur (15 mm langar og 7 mm breiðar), með ígreypu „ibr“ á annarri hliðinni og „280“ á hinn hliðinni.

### IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur

Gulgrænar til grænar ílangar töflur (17,5 mm langar og 7,4 mm breiðar), með ígreypu „ibr“ á annarri hliðinni og „420“ á hinn hliðinni.

## IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur

Gular til appelsínugular ílangar töflur (19 mm langar og 8,1 mm breiðar), með ígreypu „ibr“ á annarri hliðinni og „560“ á hinn hliðinni.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumu eitlaæxli (MCL).

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði (CLL) sem ekki hefur áður verið meðhöndlað (sjá kafla 5.1).

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi (BR), er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.

IMBRUVICA, sem einlyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Waldenström risaglóbúlínblæði (Waldenström's macroglobulinaemia (WM)) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum þar sem lyfja-ónæmismeðferð er óviðeigandi.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð með þessu lyfi skal hafin og vera undir eftirliti sérfræðings í notkun krabbameinslyfja.

#### Skammtar

##### *Möttulfrumu eitlaæxli (MCL)*

Ráðlagður skammtur við meðferð á MCL er 560 mg einu sinni á sólarhring.

##### *Langvinnt eitifrumuhvítblæði (CLL) og Waldenström risaglóbúlínblæði (WM)*

Ráðlagður skammtur við meðferð á CLL, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð, er 420 mg einu sinni á sólarhring (sjá frekari upplýsingar um samsetta meðferð í kafla 5.1).

Ráðlagður skammtur við meðferð á WM er 420 mg einu sinni á sólarhring.

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómur versnar eða sjúklingur þolir hana ekki lengur.

#### Skammtaáðlögun

Meðalöflugir eða öflugir CYP3A4-hemlar auka útsetningu fyrir ibrutinibi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Skammt af ibrutinibi skal minnka í 280 mg einu sinni á sólarhring við samhliðanotkun með meðalöflugum CYP3A4-hemlum.

Skammt af ibrutinibi skal minnka í 140 mg einu sinni á sólarhring eða gera hlé á meðferð í allt að 7 daga við samhliðanotkun með öflugum CYP3A4-hemlum.

Gera á hlé á meðferð með IMBRUVICA við nýtilkomnar eiturverkanir eða versnun eiturverkana af gráðu  $\geq 3$  sem ekki eru blóðfræðilegar, daufkyrningafæð af gráðu 3 eða hærrí með sýkingu eða hita eða eiturverkunum á blóð af gráðu 4. Þegar einkenni eiturverkana hafa gengið til baka að gráðu 1 eða að upphafsgildi (bati) má hefja meðferð með IMBRUVICA á ný með upphafsskammti. Ef eiturverkanir koma aftur fram skal minnka skammt sem gefinn er einu sinni á sólarhring um 140 mg. Hugleiða má aðra 140 mg minnkun á skammti ef ástæða þykir til. Hætta skal meðferð með lyfinu ef eiturverkanir eru viðvarandi eða koma aftur eftir tvær skammtaminnkanir.

Leiðbeiningar um skammtaaðlögun:

Eiturverkun	Breyting á skömmtum vegna MCL eftir bata	Breyting á skömmtum CLL/WM eftir bata
Fyrsta	Hefja aftur með 560 mg á sólarhring	Hefja aftur með 420 mg á sólarhring
Önnur	Hefja aftur með 420 mg á sólarhring	Hefja aftur með 280 mg á sólarhring
Priðja	Hefja aftur með 280 mg á sólarhring	Hefja aftur með 140 mg á sólarhring
Fjórdá	Hætta meðferð með IMBRUVICA	Hætta meðferð með IMBRUVICA

#### *Skammtur sem gleymist*

Ef skammtur er ekki tekinn á áætluðum tíma má taka hann eins fljótt og auðið er á sama degi og halda áætluðum tíma næsta dag. Sjúklingurinn ætti ekki að taka töflur aukalega til að bæta upp skammt sem gleymdist.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á sértækri skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi fengu meðferð í klínískum rannsóknum á IMBRUVICA. Ekki var þörf á skammtaaðlögun við vægt skerta eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun meiri en 30 ml/mín.). Vökvagjöf skal viðhaldið og fylgjast skal reglulega með þéttni kreatíníns í sermi. Aðeins skal gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun  $< 30$  ml/mín.) IMBRUVICA ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og fylgjast skal vandlega með þeim m.t.t. eiturverkana. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklinga í skilun (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarástarfsemi*

Ibrutinib umbrotar í lifur. Í rannsókn vegna skertrar lifrarástarfsemi sýna upplýsingar aukningu í útsetningu fyrir ibrutinibi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkun A) er ráðlagður skammtur 280 mg einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkun B) er ráðlagður skammtur 140 mg einu sinni á sólarhring. Fylgjast skal með sjúklingum vegna eiturverkana IMBRUVICA og fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun eftir þörfum. Ekki er mælt með notkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkun C).

##### *Alvarlegur hjartasjúkdómur*

Sjúklingar með alvarlegan hjartasjúkdóm voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á IMBRUVICA.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IMBRUVICA hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### Lyfjagjöf

Gefa skal IMBRUVICA til inntöku með glasi af vatni einu sinni á sólarhring, u.þ.b. á sama tíma dag hvern. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni og þær má hvorki brjóta né tyggja. Ekki má taka IMBRUVICA inn með greipaldinsafa eða Seville-appelsínunum (bitrum appelsínunum af trénu *Citrus aurantium*) (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki skal nota lyf sem innihalda jóhannesarjurt hjá sjúklingum sem fá meðferð með IMBRUVICA.



#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Tilvik tengd blæðingum

Tilkynnt hefur verið um blæðingar hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA, með og án blóðflagnafæðar. Þ.m.t. minniháttar blæðingar svo sem mar, blóðnasir og depilblæðingar og svæsnar blæðingar, sumar banvænar svo sem blæðing frá meltingarvegi, blæðing innan höfuðkúpu og blóðmiga.

Sjúklingar sem þurftu warfarín eða aðra K-vítamínhemla voru útilokaðir frá þátttöku í 2. stigs og 3. stigs IMBRUVICA rannsóknum. Ekki ætti að gefa warfarín eða aðra K-vítamínhemla samhliða IMBRUVICA. Forðast ætti fæðubótarefni svo sem lýsi (fiskiolíu) og samsetningar með E-vítamíni. Hjá sjúklingum sem nota önnur segavarnarlyf eða lyf sem hindra starfsemi blóðflagna getur notkun IMBRUVICA aukið blæðingahættu og sérstakar varúðar skal gætt ef þörf er á meðferð með segavarnarlyfum.

Stöðva skal notkun IMBRUVICA a.m.k. í 3 til 7 daga fyrir og eftir skurðaðgerð, háð tegund aðgerðar og hættu á blæðingum.

Verkunarháttur blæðingartengdra tilvika er ekki að fullu þekktur. Sjúklingar með meðfædda blæðingarhneigð hafa ekki verið rannsakaðir.

##### *Hvítkornafjölgun*

Tilkynnt hefur verið um tilfelli hvítkornafjölgunar hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Mikið magn af eitilfrumum í blóðrás (> 400.000/míkról) getur bent til aukinnar hættu. Hugleiða skal tímabundið hlé á notkun IMBRUVICA. Fylgjast skal náið með sjúklingum. Veita skal stuðningsmeðferð þ.m.t. vökvun og/eða frumufækkandi meðferð eftir ástandi.

##### *Sýkingar*

Fram hafa komið sýkingar (þ.m.t. sýklasótt, blóðeitrun af völdum daufkyrningafæðar, bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Nokkrar sýkinganna hafa tengst sjúkrahúsinnlögnum og dauðsfalli. Flestir sjúklingar sem fengu banvænar sýkingar höfðu einnig daufkyrningafæð. Fylgjast skal með hita, daufkyrningafæð og sýkingum hjá sjúklingum og gefa lyf við sýkingum eftir því sem við á. Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir samkvæmt hefðbundinni meðferð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum.

Greint hefur verið frá tilvikum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)), þ.m.t. banvænum tilvikum, í kjölfar notkunar á ibrutiníbi í samhengi við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferð. Læknar skulu íhuga ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í mismunargreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi taugafræðileg, skilvitleg eða hegðunar einkenni. Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal grípa til viðeigandi greiningarmats og fresta meðferð þar til búið er að útiloka ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef einhver vafi leikur á skal íhuga tilvísun til taugalæknis og viðeigandi greiningaraðferðir fyrir ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, þ.m.t. segulómskoðun (MRI) helst með skuggaefni, prófun heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og endurtekið taugafræðilegt mat.

##### *Frumufæð*

Tilkynnt var um meðferðartengda frumufæð af gráðu 3 eða 4 (daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Mæla skal heildarblóðkornafjölda mánaðarlega.

##### *Millivefjalungnasjúkdómur*

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefjalungnasjúkdóms hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem bent gætu til millivefjalungnasjúkdóms. Ef einkenni koma fram á að gera hlé á meðferð með IMBRUVICA og meðhöndla millivefjalungnasjúkdóm á viðeigandi hátt. Ef einkennin ganga ekki til baka á að íhuga áhættu og ávinning af meðferð með IMBRUVICA og fylgja leiðbeiningum um aðlögun skammta.

### *Hjartsláttaróregla*

Tilkynnt hefur verið um gáttatif, gáttaflökt og tilvik sleglahraðsláttarglapa (ventricular tachyarrhythmia) hjá sjúklingum í meðferð með IMBRUVICA. Sér í lagi hefur verið greint frá tilvikum gáttatífs og gáttaflökts hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartasjúkdóma, háþrýsting, bráðar sýkingar og sögu um gáttatif. Fylgjast skal reglulega með öllum sjúklingum með tilliti til hjartsláttaróreglu. Sjúklinga sem fá einkenni hjartsláttaróreglu eða nýtilkomin einkenni um mæði, sundl eða yfirlíð á að meta klínískt og taka hjartalínurit (ECG) eftir aðstæðum.

Hjá sjúklingum sem fá vísbendingar og/eða einkenni sleglahraðsláttarglapa á að stöðva tímabundið meðferð með IMBRUVICA og meta vandlega klínískan ávinning/áhættu áður en meðferð er mögulega hafin á ný.

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa gáttatif og þarfnast blóðþynningarmeðferðar á að íhuga aðra meðferðarkosti en IMBRUVICA. Hjá sjúklingum sem fá gáttatif meðan á IMBRUVICA meðferð stendur skal meta vandlega hættuna á segarekssjúkdómi í bláæðum. Hjá sjúklingum, sem eru í mikilli áhættu og þar sem annar kostur en IMBRUVICA er óviðeigandi, skal íhuga meðferð með segavarnarlyfjum undir ströngu eftirliti.

### *Æxlislýsuheilkenni*

Við meðferð með IMBRUVICA hefur verið tilkynnt um æxlislýsuheilkenni. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá æxlislýsuheilkenni eru þeir sem hafa mikil æxlisbyrði (high tumour burden) fyrir meðferð. Fylgjast skal náið með sjúklingum og sýna viðeigandi varúð.

### *Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*

Oftar var greint frá húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IMBRUVICA en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með samanburðarlyfi í safni slembaðra 3. stigs samanburðarrannsóknna. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til þess að fram komi húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli.

### *Endurvirkjun veirusýkingar*

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B hjá sjúklingum á meðferð með IMBRUVICA. Prófa á fyrir lifrabólgu B veiru áður en meðferð með IMBRUVICA er hafin. Hjá sjúklingum sem greinast jákvæðir fyrir lifrabólgu B veirusýkingu er mælt með að leita ráðgjafar læknis með sérfræðipækkingu á meðferð við lifrabólgu B. Hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B skal leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með sjúklingum og meðhöndla samkvæmt staðbundnum meðferðarleiðbeiningum til að fyrirbyggja endurvirkjun lifrabólgu B.

### *Milliverkanir lyfja*

Samhliðanotkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-hemla og IMBRUVICA getur leitt til aukinnar útsetningar fyrir ibrutiníbi og þar af leiðandi aukinnar eitrunarhættu. Aftur á móti getur samhliðanotkun CYP3A4-virkja leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir IMBRUVICA og því hættu á skorti á verkun. Því skal ef mögulegt er forðast samhliða notkun IMBRUVICA og öflugra CYP3A4-hemla og öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-virkja og samhliðanotkun skal aðeins íhuga þegar hugsanlegur ávinningur er greinilega meiri en hugsanleg áhætta. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum m.t.t. eiturvekana IMBRUVICA ef nauðsynlegt er að nota CYP3A4-hemil (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ef nota verður CYP3A4-virkja skal fylgjast vandlega með sjúklingnum m.t.t. einkenna um skort á verkun IMBRUVICA.

### *Konur á barneignaraldri*

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga aðferð til getnaðarvarna meðan IMBRUVICA er notað (sjá kafla 4.6).

### *Óþol fyrir hjálparefnum*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ibrutinib umbrotar aðallega fyrir tilstilli cytókróm P450-ensíms 3A4 (CYP3A4).

### Efni sem geta aukið plasmabéttni ibrutinibs

Samhliða notkun IMBRUVICA og lyfja sem öflugt eða meðalöflugt hamla CYP3A4 geta aukið útsetningu fyrir ibrutinibi og forðast á notkun öflugra CYP3A4-hemla.

### *Öflugir CYP3A4-hemlar*

Hjá 18 fastandi, heilbrigðum þátttakendum jók samhliða gjöf ketaconazols, sem er mjög öflugur CYP3A4-hemill, útsetningu fyrir ibrutinibi ( $C_{max}$  og AUC) 29-sinnnum og 24-sinnnum, í þeirri röð. Ef líkt var eftir aðstæðum fastandi ástands eru vísbendingar um að öflugi CYP3A4-hemillinn claritromycin geti aukið AUC fyrir ibrutinib 14-falt. Hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum sem taka IMBRUVICA með mat, verður 6,7-föld aukning á  $C_{max}$  og 5,7-föld aukning á AUC þegar öflugi CYP3A4-hemillinn voriconazol er gefinn samhliða. Forðast skal notkun öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol og posaconazol). Ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og nota verður öflugan CYP3A4-hemil skal minnka skammt IMBRUVICA í 140 mg meðan á notkun hemilsins stendur eða gera tímabundið hlé á notkun IMBRUVICA (í 7 daga eða skemur). Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaáðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Meðalöflugir CYP3A4-hemlar*

Hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum sem taka IMBRUVICA með mat, verður 3,4-föld aukning á  $C_{max}$  og 3,0-föld aukning á AUC þegar CYP3A4-hemillinn erythromycin er gefinn samhliða. Ef nota á meðalöflugan CYP3A4-hemil (t.d. fluconazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron og dronedaron) skal minnka skammt IMBRUVICA í 280 mg meðan á notkun hemilsins stendur. Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaáðlögun eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Vægir CYP3A4-hemlar*

Ef líkt er eftir aðstæðum fastandi ástands eru vísbendingar um að vægu CYP3A4-hemlarnir azitromycin og fluvoxamin geti aukið AUC fyrir ibrutinib < 2-falt. Ekki er þörf á skammtaáðlögun við samhliða notkun vægra hemla. Fylgist vandlega með sjúklingi m.t.t. eiturverkana og fylgið leiðbeiningum um skammtaáðlögun eftir þörfum.

Samhliða notkun greipsafa, sem inniheldur CYP3A4-hemla, í 8 heilbrigðum einstaklingum, jók útsetningu ( $C_{max}$  og AUC) ibrutinibs u.þ.b. 4-falt og 2-falt. Ekki á að nota greipaldin og Seville-appelsínur meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur þar sem í þeim eru meðalöflugir CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.2).

### Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni ibrutinibs

Notkun IMBRUVICA samhliða CYP3A4-virkjum getur dregið úr plasmabéttni ibrutinibs.

Hjá 18 fastandi, heilbrigðum þátttakendum minnkaði samhliða notkun rifampicins, sem er öflugur CYP3A4-virkir, útsetningu fyrir ibrutinibi ( $C_{max}$  og AUC) um 92 og 90%. Forðast skal samhliða notkun öflugra eða meðalöflugra CYP3A4-virkja (t.d. carbamazepin, rifampicin, phenytoin). Ekki skal nota samsetningar sem innihalda jóhannesarjurt meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur þar sem verkun getur minnkað. Íhuga skal önnur lyf með minni CYP3A4-virkjun. Ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og nota verður CYP3A4-virkja skal fylgjast vandlega með sjúklingnum m.t.t. skorts á verkun (sjá kafla 4.3 og 4.4). Nota má væga virkja samhliða IMBRUVICA en fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. skorts á verkun.

Leysanleiki ibrutinibs er háður sýrustigi, með minni leysanleika við hærri pH. Lægra  $C_{max}$  sást hjá fastandi heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 560 mg skammt af ibrutinibi eftir að hafa tekið

omeprazol 40 mg einu sinni á dag í 5 daga (sjá kafla 5.2). Engar vísbendingar eru um að lægra  $C_{max}$  hafi klíníská þýðingu og lyf sem hækka sýrustig maga (t.d. prótónupumpuhemlar) hafa verið notuð án takmörkunar í klínískum lykilrannsóknum.

#### Breytt plasmabéttni lyfja fyrir tilstilli ibrutinibs

Ibrutinib er P-glýkóprótein (P-gp) hemill og hemill viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro*. Þar sem engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um þessa milliverkun er ekki hægt að útiloka að ibrutinib geti hamlað P-gp og BCRP í þörmum í meðferðarskömmtum. Til að lágmarka hugsanlega milliverkun í meltingarvegi á að taka hvarfefni P-gp eða BCRP sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil, svo sem digoxín eða metotrexat, a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir IMBRUVICA. Ibrutinib getur einnig hamlað BCRP í lifur og aukið útsetningu fyrir lyfjum sem verða fyrir útflæði í lifur fyrir tilstilli BCRP, eins og rosuvastatin.

Byggt á *in vitro* upplýsingum er ibrutinib vægur afturkræfur CYP3A4-hemill í þörmum og getur því aukið útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem eru næm fyrir CYP3A umbroti í þörmum. Klínísk gögn um þessa milliverkun eru ekki fyrirbyggjandi. Gæta skal varúðar ef ibrutinib er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem ætluð eru til inntöku og eru með þröngt meðferðarbil (eins og dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, cyclosporin, sirolimus og tacrolimus).

Byggt á *in vitro* upplýsingum er ibrutinib vægur CYP2B6-virkir og getur hugsanlega haft áhrif á tjáningu annarra ensíma og flutningspróteina sem er stjórnað af CAR (constitutive androstan receptor), t.d. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 og MRP2. Klínísk þýðing er ekki þekkt en útsetning fyrir hvarfefnum CYP2B6 (eins og efavirenz og bupropion) og ensímum sem stjórnað er samhliða getur minnkað við samhliða gjöf ibrutinibs.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvörn hjá konum

Samkvæmt því sem komið hefur fram hjá dýrum getur IMBRUVICA valdið skaða fyrir fóstur þegar það er gefið á meðgöngu. Konur eiga að forðast þungun á meðan IMBRUVICA er notað og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota mjög öruggar getnaðarvarnir þegar IMBRUVICA er notað og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Sem stendur er óvíst hvort ibrutinib geti minnkað verkun hormónagetnaðarvarna og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvörn bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn (barrier method).

#### Meðganga

IMBRUVICA á ekki að nota á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun IMBRUVICA á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort ibrutinib eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólki manna. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með IMBRUVICA stendur.

#### Frjósemi

Ekki sáust áhrif á frjósemi eða æxlunarhæfni hjá karlkyns eða kvenkyns rottum upp að hámarks skammti sem var prófaður, 100 mg/kg/sólarhring (jafngildur skammtur fyrir menn (Human Equivalent Dose [HED]) er 16 mg/kg/sólarhring) (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um verkun ibrutinibs á frjósemi manna.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og þróttleysi hjá nokkrum sjúklingum sem tóku IMBRUVICA og ætti að hafa það í huga við mat á hæfni sjúklunga til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Öryggisupplýsingar eru byggðar á safni upplýsinga frá 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA í þremur 2. stigs klínískum rannsóknum, fjórum slembuðum 3. stigs rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Sjúklingar í meðferð við MCL í klínískum rannsóknum fengu 560 mg af IMBRUVICA einu sinni á sólarhring og sjúklingar í meðferð við CLL eða WM í klínískum rannsóknum fengu 420 mg af IMBRUVICA einu sinni á sólarhring. Allir sjúklingar í klínískum rannsóknum fengu IMBRUVICA þar til sjúkdómur versnaði eða lyfið þoldist ekki lengur.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram ( $\geq 20\%$ ) voru niðurgangur, daufkyrningafæð, blæðing (t.d. marblettir), stoðkerfisverkir, ógleði, útbrot og hækkaður líkamshiti. Algengustu aukaverkanir af gráðu 3/4 ( $\geq 5\%$ ) voru daufkyrningafæð, lungnabólga, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð með hita.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum í meðferð með ibrutinibi við B-frumu illkynja sjúkdómum og aukaverkanir sem greint var frá eftir markaðssetningu eru flokkaðar í töflu hér fyrir neðan eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvernar tíðniflokkunar eru óæskileg áhrif talin upp eftir minnkandi alvarleika.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóm tengdan B-frumum<sup>†</sup>**

Líffæraflokkur	Tíðni (Allar gráður)	Aukaverkanir	Allar gráður (%)	Gráða $\geq 3$ (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Lungnabólga* <sup>#</sup>	16	10
		Sýking í efri öndunarvegi	19	1
		Skútabólga*	11	1
Sýking í húð*		10	3	
	Algengar	Sýklasótt* <sup>#</sup>	4	4
		Þvagfærasýking	9	2
	Sjaldgæfar	Endurvirkjun lifrabólgu B <sup>@</sup>	< 1	< 1
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	Algengar	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*	6	1
		Grunnfrumukrabbamein	3	< 1
		Flöguþekjukrabbamein	2	< 1
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð	30	26
		Blóðflagnafæð	20	10
	Algengar	Daufkyrningafæð með hita	5	5
Hvítornafjölgun		2	1	
		Eitilfrumufjölgun	2	1
	Sjaldgæfar	Heilkenni hvítornastöðu (Leukostasis syndrome)	< 1	< 1
Ónæmiskerfi	Algengar	Millivefjalungnasjúkdómur* <sup>#,a</sup>	2	< 1
Efnaskipti og næring	Algengar	Æxlislýsuheilkenni <sup>a</sup>	1	1
		Þvagsýruaukning í blóði	7	2
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur	13	1
	Algengar	Sundl	9	0
Augu	Algengar	Þokusýn	7	0
Hjarta	Algengar	Gáttatif	6	3
		Sleglahraðsláttarglöp* <sup>b</sup>	1	0
Æðar	Mjög algengar	Blæðingar* <sup>#</sup>	30	1
		Marblettir*	22	< 1
	Algengar	Innanbastsmargúll <sup>#</sup>	1	1
		Blóðnasir	8	< 1
		Depilblæðinga	7	0
		Háprýstingur*	10	4

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	41	3	
		Uppköst	14	< 1	
		Munnbólga*	13	1	
		Ógleði	27	1	
		Hægðatregða	16	< 1	
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílin <sup>*a</sup>	Ekki þekkt	Ekki þekkt	
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot*	22	2	
		Algengar	Ofsakláði <sup>a</sup>	1	< 1
			Hörundsroði <sup>a</sup>	2	0
			Brotnar neglur <sup>a</sup>	2	0
	Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur <sup>a</sup>	< 1	< 1	
		Spikfellsbólga (panniculitis) <sup>*a</sup>	< 1	0	
	Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni <sup>a</sup>	Ekki þekkt	Ekki þekkt	
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir	12	1	
		Vöðvakrampar	14	< 1	
		Stoðkerfisverkir*	28	3	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hækkaður líkamshiti	20	2	
		Bjúgur á útlimum	14	1	

† Tíðni er námunduð að næstu heilu tölu.

\* Þar með talin önnur hugtök aukaverkana.

# Þar með talin banvæn tilvik.

@ Lægra stig flokkunar (lower level term (LLT)) valið.

<sup>a</sup> Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu.

<sup>b</sup> Tíðni reiknuð út frá klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Meðferð hætt og skammtaminnkun vegna aukaverkana*

Af 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA við B-frumu illkynja sjúkdómum hættu 5% meðferð fyrst og fremst vegna aukaverkana. Lungnabólga, gáttatif og blæðing var þar á meðal. Aukaverkanir sem leiddu til skammtaminnkunar urðu hjá u.þ.b. 5% sjúklinganna.

#### *Aldraðir*

Af þeim 981 sjúklingi sem fékk meðferð með IMBRUVICA voru 62% 65 ára eða eldri. Lungabólga af gráðu 3 eða hærra var algengari hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með IMBRUVICA (13% af sjúklingum  $\geq$  65 ára borið saman við 7% hjá sjúklingum  $<$  65 ára).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Takamarkaðar upplýsingar eru til um áhrif ofskömmunar IMBRUVICA. Engum hámarksskammti sem þoldist var náð í 1. stigs rannsókninni þar sem sjúklingar fengu allt að 12,5 mg/kg/sólarhring (1.400 mg/sólarhring). Í annarri rannsókn fékk einn heilbrigður þátttakandi sem fékk 1.680 mg skammt afturkræfa 4. stigs hækkun á lifrarsímum [aspartat amínótransferasa (AST) og alanín amínótransferasa (ALT)]. Ekkert sértækt móteitur er til fyrir IMBRUVICA. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem taka meira en ráðlagðan skammt og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01XE27.

### Verkunarháttur

Ibrutinib er öflugur smásameindahemill Brutons tyrósín kínasa (BTK). Ibrutinib myndar samgilt tengi við cystín-leif (Cys-481) á virknisetri BTK sem leiðir til viðvarandi hemlunar á ensímvirgni BTK. BTK tilheyrir flokki Tec-kínasa og er mikilvæg boðsameind (signalling molecule) B-frumu mótefnavaka viðtaka (BCR) og ferlum cytokín viðtaka. BCR ferlið er bendlað við myndun nokkurra illkynja sjúkdóma þar sem B-frumur koma við sögu, þ.m.t. MCL, eitelfrumuæxli (diffuse large B-cell lymphoma, (DLBCL)), risaeitlingasarkmeini (follicular lymphoma) og CLL. Lykilhlutverk BTK sem er varðandi boð á viðtaka gegnum yfirborð B-frumu leiðir til virkunar ferla sem eru nauðsynlegir fyrir flutning B-frumu, efnasækni og samloðun. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að ibrutinib hamlar fjölgun illkynja B-frumna á virkan hátt og afkomu *in vivo* sem og frumuflutningi og hvarfefnasamloðun *in vitro*.

### Eitelfrumnafjöldun

Afturkvæm aukning eitelfrumna (þ.e.  $\geq 50\%$  aukning miðað við upphafsgildi og  $> 5.000/\text{míkról}$  (absolute count)), oft tengt minnkun eitlakvilla, hefur komið fram við upphaf meðferðar hjá u.þ.b. þremur fjórða hluta sjúklinga með CLL sem fá meðferð með IMBRUVICA. Þessi áhrif hafa einnig komið fram hjá u.þ.b. þriðjungu sjúklinga með endurkomið eða þrálátt MCL sem fá meðferð með IMBRUVICA. Þessi eitelfrumnafjöldun er lyfhrif og ekki á að líta á hana sem sjúkdómsversnun þegar aðrar klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir. Í báðum sjúkdómstilvikunum er dæmigert að eitelfrumnafjöldun komi fram á fyrsta mánuði meðferðar með IMBRUVICA og gengur yfirleitt til baka innan 8,0 vikna (miðgildi) hjá sjúklingum með MCL og 14 vikna hjá sjúklingum með CLL. Mikil aukning á fjölda eitelfrumna í blóðrás (t.d.  $> 400.000/\text{míkról}$ ) hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum.

Eitelfrumnafjöldun kom ekki fram hjá sjúklingum með WM sem fengu meðferð með IMBRUVICA.

### Blóðflagnasamloðun *in vitro*

Í *in vitro* rannsókn var sýnt fram á að ibrutinib hamlar blóðflagnasamloðun sem verður fyrir tilstilli kollagens. Við notkun annarra lyfja sem stuðla að blóðflagnasamloðun varð ekki marktæk hömlun á blóðflagnasamloðun af völdum ibrutinibs.

### Áhrif á QT/QTc bil og raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif ibrutinibs á QTc bil var metið hjá 20 heilbrigðum körlum og konum í slembaðri, tvíblindri ítarlegri QT rannsókn með lyfleysu og jákvæðum viðmiðum. Lenging á QTc bili fyrir tilstilli ibrutinibs kom ekki fram svo nokkru nemi klínískt við 1.680 mg, sem er stærri skammtur en meðferðarskammtur. Stærstu efri mörk tvíhliða 90% öryggisbils fyrir grunnlínuaðlagadan meðalmun á ibrutinibi og lyfleysu var undir 10 ms. Í sömu rannsókn kom þéttniháð stytting á QTc bili fram (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] við  $C_{\text{max}}$  719 ng/ml í kjölfar 1.680 mg, sem er stærri skammtur en meðferðarskammtur).

### Verkun og öryggi

#### *Möttulfrumu eitlaæxli (MCL)*

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL var metið í stakri opinni fjölsetra 2. stigs rannsókn (PCYC-1104-CA) með 111 sjúklingum. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 40 til 84 ár), 77% voru karlar og 92% voru hvítir. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef almennt ástand mældist 3 eða hærra samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Fjörutíu og tveir mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 3 (miðgildi) (á bilinu 1 til 5 meðferðir) þ.á m. höfðu 35% fengið háskammta krabbameinslyfjameðferð, 43% meðferð með bortezomibi, 24% meðferð með lenalidomidi og 11% höfðu fengið samgena eða ósamgena stofnfrumuigræðslu. Við skimun í upphafi höfðu 39% sjúklinga mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 49% voru í mikilli áhættu samkvæmt Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI) og 72% voru með langt genginn sjúkdóm (eitelfrumuæxli sem eru ekki upprunnin í eitlunum sjálfum (extranodal) og/eða í tengslum við beinmerg).

IMBRUVICA 560 mg var gefið með inntöku einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum. Æxlissvörun var metin í samræmi við endurskoðað IWG (International Working Group) fyrir viðmið eitlakrabbameins annars en Hodgkins sjúkdóm (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)). Aðalendapunktur í rannsókninni var heildarsvörunartíðni (overall response rate (ORR)) samkvæmt mati rannsakanda. Svörun við IMBRUVICA er sýnd í töflu 2.

**Tafla 2: Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL (Rannsókn PCYC-1104-CA)**

	Heildar N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Miðgildi DOR (CR+PR) (mánuðir)	17,5 (15,8; ekki náð)
Tími (miðgildi) fram að upphafssvörun, mánuðir (á bili)	1,9 (1,4-13,7)
Tími (miðgildi) fram að CR, mánuðir (á bili)	5,5 (1,7-11,5)

CI = öryggisbil; CR = full svörun; DOR = lengd svörunar (duration of response); ORR = heildarsvörunartíðni; PR = hlutasvörun

Verkunarniðurstöður voru metnar frekar af óháðri eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) sem leiddi í ljós heildarsvörunartíðni sem var 69% þar sem full svörun (CR) var 21% og hlutasvörun (PR) var 48%. Samkvæmt mati IRC var lengd svörunar 19,6 mánuðir (miðgildi).

Heildarsvörun við IMBRUVICA var óháð fyrri meðferð þ.á m. meðferð með bortezomibi og lenalidomidi og undirliggjandi áhættu/forspárþáttum, fyrirferð, kyni og aldri.

Sýnt var fram á öryggi og verkun IMBRUVICA í slembaðri, fjölsetra, opinni 3. stigs rannsókn sem náði til 280 sjúklinga með MCL sem fengið höfðu a.m.k. eina fyrri meðferð (rannsókn MCL3001). Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA til inntöku 560 mg einu sinni á sólarhring í 21 dag eða temsirolimus í bláæð 175 mg á degi 1, 8, 15 í fyrstu lotu og í kjölfarið 75 mg á degi 1, 8, 15 í hverri síðari 21 dags lotu. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir voru óásættanlegar. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 34 til 88 ár), 74% voru karlar og 87% voru hvítir. Miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu var 43 mánuðir og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 9 meðferðir), þ.á m. höfðu 51% áður fengið háskammta krabbameinslyfjameðferð, 18% meðferð áður með bortezomibi, 5% meðferð áður með lenalidomidi og 24% höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Við skimun í upphafi voru 53% sjúklinga með mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 21% voru í mikilli áhættu samkvæmt Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI), 60% voru með eitilfrumuæxli sem eru ekki upprunnin í eitlunum sjálfum (extranodal) og 54% voru með sjúkdóm í tengslum við beinmerg.

Lifun án versnunar sjúkdóms var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) í samræmi við endurskoðuð viðmið IWG (International Working Group) fyrir eitlakrabbamein annað en Hodgkins sjúkdóm (non-Hodgkin's lymphoma (NHL)). Niðurstöður verkunar úr rannsókn MCL3001 eru sýndar í töflu 3 og í Kaplan-Meier grafi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms í mynd 1.

**Tafla 3: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt MCL (rannsókn MCL3001)**

Endapunktur	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
Lifun án versnunar sjúkdóms <sup>a</sup>		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI), (mánuðir)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-gildi	p < 0,0001	

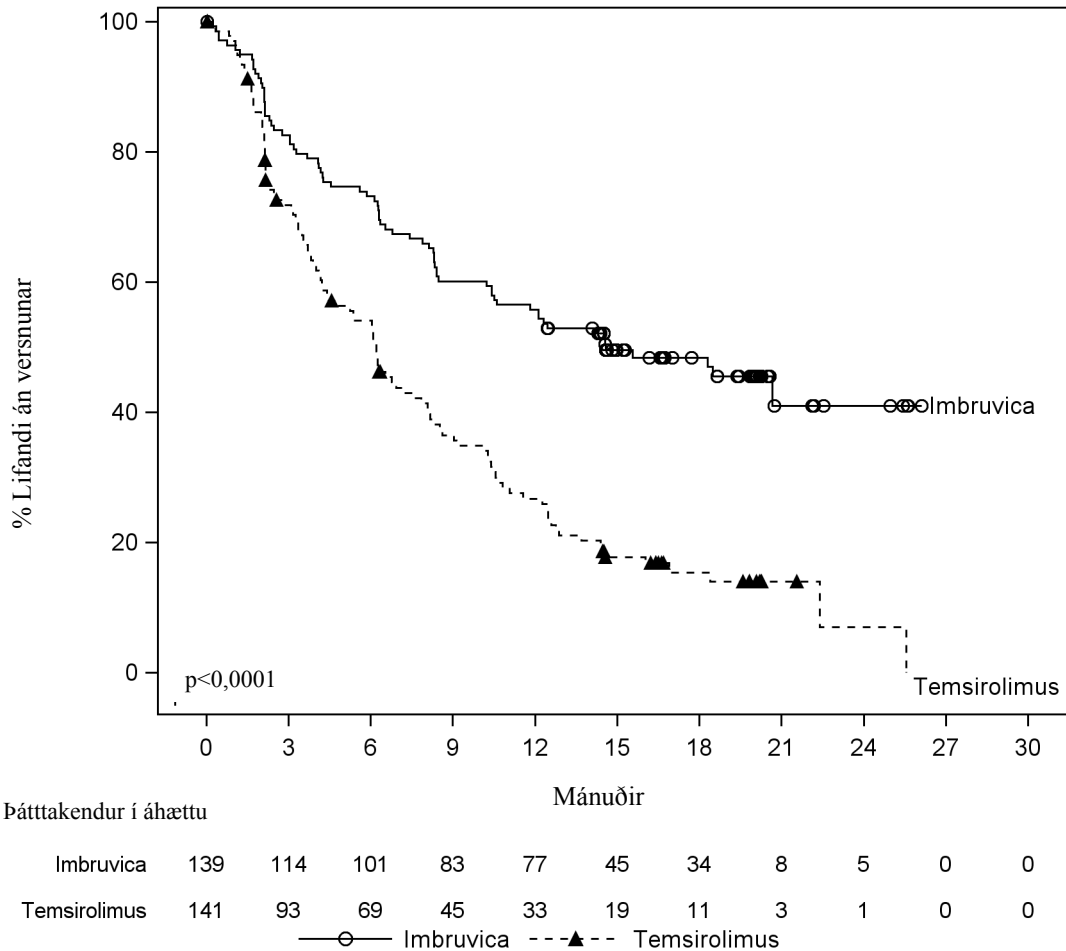
NE = ekki hægt að meta; HR = hættuhlutfall; CI = öryggisbil; ORR = heildarsvörunartíðni

<sup>a</sup> Metið af IRC.



Minni hluti sjúklinga sem fengu meðferð með ibrutiníbi fékk klínískt mikilvæga versnun á einkennum eitlakraðbameins samanborið við temsirolimus (27% á móti 52%) og tími að versnun einkenna kom hægar fram með ibrutiníbi samanborið við temsirolimus (HR 0,27,  $p < 0,0001$ ).

**Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn MCL3001**



Þátttakendur í áhættu

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

—○— Imbruvica ---▲--- Temsirolimus

### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL)

#### Sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð við CLL

Slembuð, fjölsetra opin 3. stigs rannsókn (PCYC-115-CA) með IMBRUVICA samanborið við chlorambucil var gerð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við CLL og voru 65 ára eða eldri. Sjúklingar milli 65 og 70 ára að aldri þurftu að hafa a.m.k. einn fylgisjúkdóm sem útilokaði notkun fyrsta vals krabbameinsmeðferðar með fludarabini, cyclophosphamidi og rituximabi. Sjúklingum ( $n = 269$ ) var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA 420 mg á sólarhring þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða chlorambucil í byrjunarskömmtum 0,5 mg/kg á degi 1 og 15 á hverri 28-daga lotu í að hámarki 12 lotur, með svigrúmi fyrir aukningu skammta hjá hverjum sjúklingi upp að 0,8 mg/kg miðað við þolanleika. Eftir að versnun sjúkdóms hafði verið staðfest gátu sjúklingar sem fengu chlorambucil skipt yfir á ibrutiníbi.

Miðgildi aldurs var 73 ár (á bilinu 65 til 90 ár), 63% voru karlar og 91% voru hvítir. Níutíu og eitt prósent sjúklinga var við upphaf með flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG og 9% var með flokkun 2 samkvæmt getumati ECOG. Í rannsókninni tóku þátt 269 sjúklingar með CLL. Við upphaf voru 45% með langt genginn sjúkdóm (Rai stig III eða IV), 35% sjúklinga voru með a.m.k. eitt æxli  $\geq 5$  cm, 39% voru með blóðleysi við upphaf, 23% voru með blóðflagnafæð við upphaf, 65% hafði hækkað  $\beta 2$  mikróglóbúlín  $> 3500$  mikróg/l, 47% var með kreatínínhreinsun  $< 60$  ml/mín. og 20% sjúklinga var með 11q úrfellingu.

Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati óháðrar eftirlitsnefndar (IRC) samkvæmt viðmiðum IWCLL (International Workshop on CLL) bentu til 84% tölfræðilega marktækrar minnkunar á hættunni á dauðsfalli eða versnun sjúkdóms í IMBRUVICA arminum. Niðurstöður verkunar fyrir rannsókn PCYC-1115-CA eru sýndar í töflu 4 og Kaplan-Meier gröf eru sýnd fyrir lifun án versnunar sjúkdóms í mynd 2 og heildarlifun í mynd 3.

Tölfræðilega marktæk viðvarandi bæting sást hvað varðar blóðflögur og hemóglóbín hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) í hópnum sem fékk ibrutinib umfram hópinn sem fékk chlorambucil. Hjá sjúklingum með frumufæð í upphafi var viðvarandi bæting á blóðfræðilegum þáttum: blóðflögur 77,1% á móti 42,9%, hemóglóbín 84,3% á móti 45,5% fyrir ibrutinib og chlorambucil í sömu röð.

**Tafla 4: Verkunarniðurstöður í rannsókn PCYC-1115-CA**

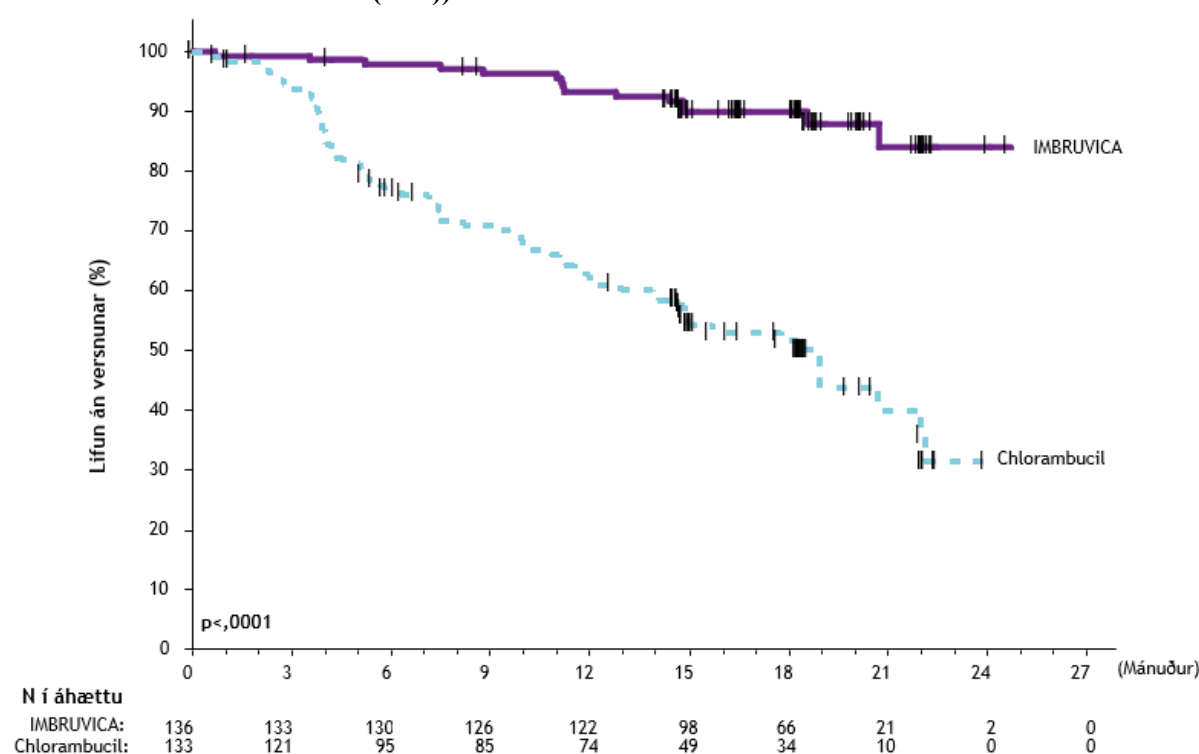
Endapunktur	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
<b>Lifun án versnunar sjúkdóms<sup>a</sup></b>		
Fjöldi tilvika (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Miðgildi (95% CI), mánuðir	Náðist ekki	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>ORR<sup>a</sup> (CR + PR)</b>	82,4%	35,3%
P-gildi	< 0,0001	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Fjöldi dauðsfalla (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = öryggisbil; HR = hættuhlutfall; CR = full svörun; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun; PR = hlutasvörun

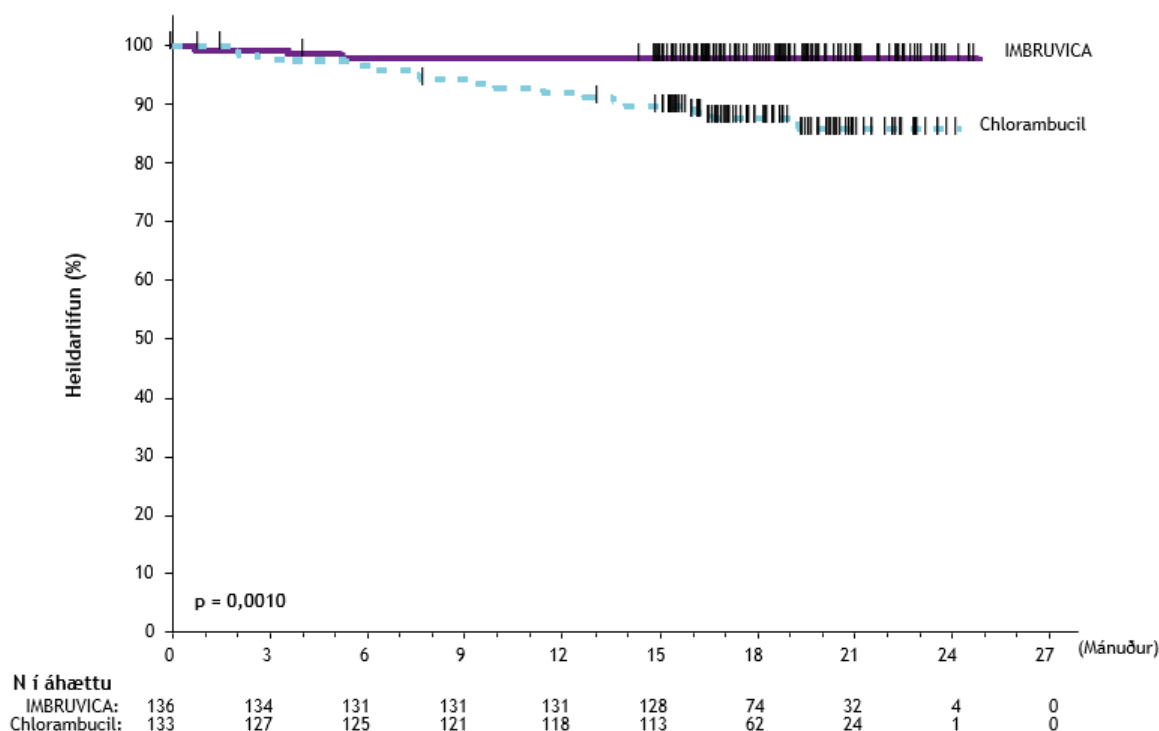
<sup>a</sup> Metið af IRC, miðgildi eftirfylgni 18,4 mánuðir.

<sup>b</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist hjá hvorugum hópnum. p < 0,005 fyrir heildarlifun.

**Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1115-CA**



**Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1115-CA**



*Sjúklingar með CLL sem fengið hafa áður a.m.k. eina meðferð*

Sýnt var fram á öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með CLL í rannsókn án samanburðar og slembaðri samanburðarrannsókn. Í opnu fjölsetra rannsókninni (PCYC-1102-CA) fékk 51 sjúklingur með endurkomið eða þrálátt CLL 420 mg einu sinni á sólarhring. IMBRUVICA var gefið fram að sjúkdómsversnun eða þar til eitruverkanir urðu óásættanlegar. Miðgildisaldur var 68 ár (á bilinu 37 til 82 ár), 80 mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 4 (miðgildi) (á bilinu 1 til 12 meðferðir) þar sem 92,2% fengu meðferð með nucleosíð hliðstæðu, 98,0% með rituximabi, 86,3% með alkýlerandi lyfjum, 39,2% með bendamustini og 19,6% með ofatumumabi. Við upphaf voru 39,2% sjúklinga með Rai stig IV, 45,1% mikla fyrirferð ( $\geq 5$  cm), 35,3% höfðu 17p-úrfellingu (deletion) og 31,4% höfðu 11q-úrfellingu (deletion).

Rannsakendur og óháð eftirlitsnefnd (Independent Review Committee (IRC)) mátu heildarsvörunartíðni samkvæmt viðmiðum 2008 IWCLL. Eftir 16,4 mánaða eftirfylgni (miðgildi) var mat á heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt IRC 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), sem allt var hlutasvörun, hjá 51 sjúklingi með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm. Heildarsvörunartíðni ásamt hlutasvörun með eítillfrumufjölgun var 70,6%. Tími (miðgildi) fram að svörun var 1,9 mánuðir. Lengd svörunar (DOR) var á bilinu 3,9 til 24,2+ mánuðir. Miðgildi svörunarlengdar var ekki náð.

Slembuð, fjölsetra opin 3. stigs rannsókn var gerð með IMBRUVICA samanborið við ofatumumab (PCYC-1112-CA) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt CLL. Sjúklingunum ( $n = 391$ ) var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort IMBRUVICA 420 mg einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða fram að óásættanlegum eitruverkunum, eða ofatumumab, allt að 12 skammta (300/2.000 mg). Fimmtíu og sjö sjúklingar sem fengu ofatumumab samkvæmt slembivali skiptu yfir í IMBRUVICA eftir sjúkdómsversnun. Aldur (miðgildi) var 67 ár (á bilinu 30 til 88 ár), 68% voru karlar og 90% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Níutíu og einn mánuður (miðgildi) var frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 2 (miðgildi) (á bilinu 1 til 13 meðferðir). Við upphaf voru 58% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli sem var  $\geq 5$  cm. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga voru með 17p-úrfellingu (deletion) og 31% með 11q-úrfellingu (deletion).

Lifun án versnunar sjúkdóms sem var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) samkvæmt IWCLL viðmiði bendir til 78% tölfræðilega marktækt minni hættu á dauðsfalli eða versnun hjá sjúklingum í IMBRUVICA hópnum. Greining á heildarlifun (OS) sýndi fram á 57% tölfræðilega marktækt minni hættu á dauðsfalli hjá sjúklingum í IMBRUVICA hópnum. Verkunarniðurstöður úr rannsókn PCYC-1112-CA eru sýndar í töflu 5.

**Tafla 5: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með CLL (Rannsókn PCYC-1112-CA)**

Endapunktur	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Lifun án versnunar sjúkdóms (miðgildi)	Ekki náð	8,1 mánuður
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] <sup>c</sup>	
ORR <sup>d,e</sup> (%)	42,6	4,1
ORR þ.m.t. PR með eitilfrumnafjölgun <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

HR = hættuhlutfall; CI = öryggisbil; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun; PR = hlutasvörun

<sup>a</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist hjá hvorugum hópnum.  $p < 0,005$  fyrir heildarlifun (OS).

<sup>b</sup> Sjúklingar sem fengu ofatumumab voru ekki taldir með þegar og ef þeir fengu IMBRUVICA.

<sup>c</sup> Næmnisgreining á sjúklingum sem skiptu úr ofatumumab hópnum voru enn taldir með daginn sem þeir fengu fyrsta skammt IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Samkvæmt IRC. Endurteknar tölvusneiðmyndir sem nauðsynlegar voru til að staðfesta svörun.

<sup>e</sup> Öll hlutasvörun;  $p < 0,0001$  fyrir heildarsvörunartíðni.

Verkun var svipuð hjá öllum undirhópnum sem voru rannsakaðir, þ.á m. hjá sjúklingum með eða án 17p-úrfellingu (deletion), fyrirframtilgreindum lagskiptandi þætti (Tafla 6).

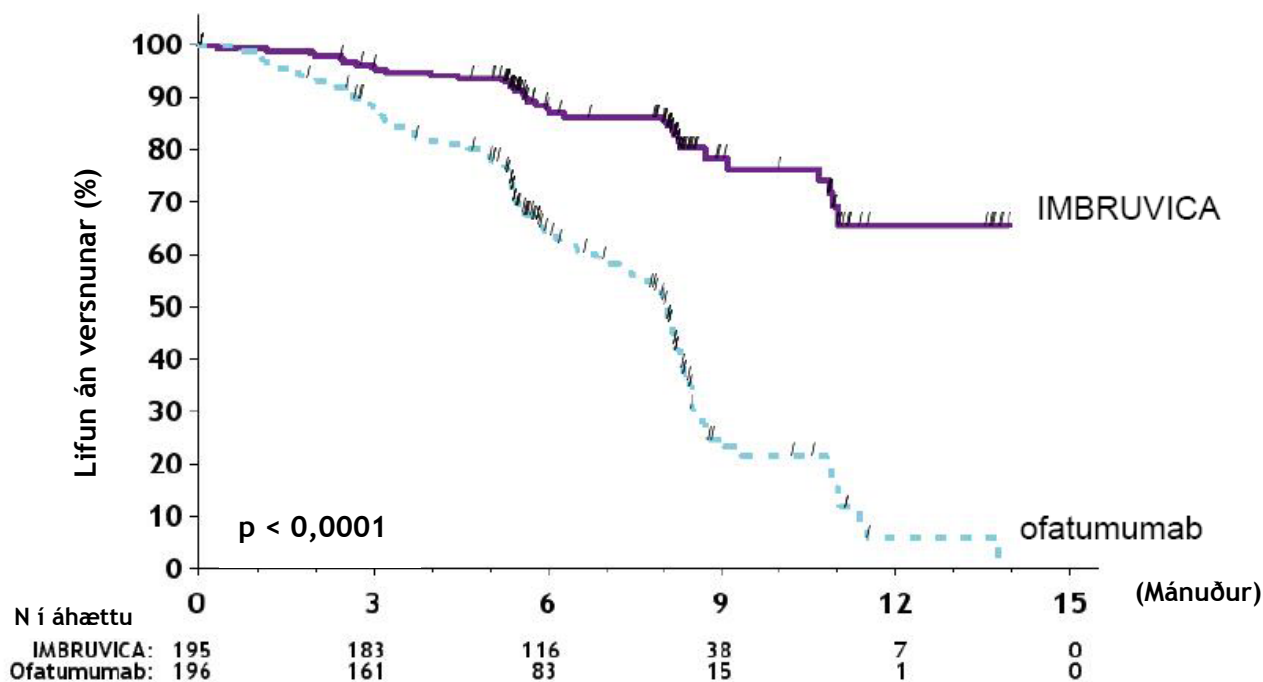
**Tafla 6: Greining í undirhópum á lifun án versnunar sjúkdóms (Study PCYC-1112-CA)**

	N	Hættuhlutfall (HR)	95% CI
Allir þátttakendur	391	0,210	(0,143; 0,308)
17P eyðing			
Já	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Svaraði ekki púrín hliðstæðu			
Já	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Aldur			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Fjöldi meðferðartegunda			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Fyrirferð			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hættuhlutfall (HR) byggt á ólagskiptri greiningu

Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er sýnt á mynd 4.

**Mynd 4: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) í rannsókn PCYC-1112- CA**



#### Samsett meðferð

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð við CCL var metið enn frekar í slembaðri, fjölsetra, tvíblindri 3 stigs rannsókn á IMBRUVICA í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi (BR) samanborið við lyfleysu + BR (rannsókn CLL3001). Sjúklingum (n = 578) var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort IMBRUVICA 420 mg á sólarhring eða lyfleysu ásamt BR þar til sjúkdómur versnaði eða eiturverkanir urðu óásættanlegar. Allir sjúklingar fengu BR í að hámarki sex 28-daga lotum. Bendamustin var gefið í 70 mg/m<sup>2</sup> skömmtum með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í lotu 1 á degi 2 og 3 og í lotum 2-6 á degi 1 og 2 í allt að 6 lotum. Rituximab var gefið í skammtinum 375 mg/m<sup>2</sup> í fyrstu lotunni á degi 1 og 500 mg/m<sup>2</sup> í lotum 2 til 6 á degi 1. Níutíu sjúklingar, sem var slembiraðað til að fá lyfleysu + BR, skiptu yfir í að fá IMBRUVICA eftir að versnun sjúkdóms var staðfest af óháðri eftirlitsnefnd (IRC). Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 31 til 86 ár), 66% voru karlar og 91% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Miðgildi tímans frá sjúkdómsgreiningu var 6 ár og miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 11 meðferðir). Við upphaf voru 56% sjúklinga með a.m.k. eitt æxli ≥ 5 cm, 26% var með 11q úrfellingu.

Lifun án versnunar sjúkdóms var metin af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) samkvæmt IWCLL viðmiði. Niðurstöður verkunar úr rannsókn CLL3001 eru sýndar í töflu 7.

**Tafla 7: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með CLL (rannsókn CLL3001)**

Endapunktur	IMBRUVICA + BR N = 289	Lyfleysa + BR N = 289
Lifun án versnunar sjúkdóms <sup>a</sup>		
Miðgildi (95% CI), mánuðir	Ekki náð	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR <sup>b</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>c</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = öryggisbil; HR = hættuhlutfall; ORR = heildarsvörunartíðni; OS = heildarlifun

<sup>a</sup> Metið af IRC.

<sup>b</sup> Metið af IRC, heildarsvörunartíðni (full svörun, full svörun með ófullkomna endurheimtu beinmergs, hlutasvörun hnúða, hlutasvörun).

<sup>c</sup> Miðgildi heildarlifunar náðist ekki fyrir báða arma.

### Waldenström risaglóbulínblæði (WM)

Öryggi og verkun IMBRUVICA hjá sjúklingum með WM (eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi (lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)) sem losar frá sér IgM) var metið í opinni, fjölsetra, rannsókn með einum armi hjá 63 sjúklingum sem fengið höfðu fyrri meðferð. Miðgildi aldurs var 63 ára (á bilinu 44 til 86 ára), 76% voru karlar og 95% voru hvítir. Við upphaf höfðu allir sjúklingar flokkun 0 eða 1 samkvæmt getumati ECOG. Sjötíu og fjórir mánuðir (miðgildi) voru frá sjúkdómsgreiningu og fyrri meðferðir voru 2 (miðgildi) (á bilinu 1 til 11 meðferðir). Við upphaf var miðgildi IgM í sermi 3,5 g/dl og 60% sjúklinga voru með blóleysi (hemóglóbín  $\leq$  11 g/dl eða 6,8 mmól/l).

IMBRUVICA var gefið til inntöku 420 mg einu sinni á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalendapunktur í rannsókninni var heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt mati rannsakanda. Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) var metin samkvæmt viðmiðum sem fengin voru úr alþjóðlegum leiðbeiningum (Third International Workshop of WM). Svörun við IMBRUVICA er sýnd í töflu 8.

**Tafla 8: Heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DOR) hjá sjúklingum með WM**

	Heildar (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Miðgildi DOR mánuðir (á bili)	ekki náð (0,03+; 18,8+)

CI = öryggisbil; DOR = lengd svörunar (duration of response); MR = minniháttar svörun; PR = hlutasvörun; VGPR = mjög góð hlutasvörun; ORR = MR+PR+VGPR

Miðgildi tíma að svörun var 1,0 mánuður (á bilinu 0,7-13,4 mánuðir).

Verkunarniðurstöður voru einnig metnar af óháðri eftirlitsnefnd (IRC) sem leiddi í ljós heildarsvörunartíðni sem var 83% þar sem mjög góð hlutasvörun (VGPR) var 11% og hlutasvörun (PR) var 51%.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á IMBRUVICA hjá öllum undirhópum barna með MCL, CLL og LPL (eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi) (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Ibrutinib frásogast hratt eftir inntöku þar sem miðgildi  $T_{max}$  er 1 til 2 klst. Heildaraðgengi við fastandi aðstæður ( $n = 8$ ) var 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) og tvöfaldaðist með máltíð. Enginn marktækur munur er á lyfjahvörfum ibrutinibs hjá sjúklingum með mismunandi B-frumu illkynja sjúkdóm. Útsetning fyrir ibrutinibi eykst með skömmtum sem eru allt að 840 mg. AUC við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu 560 mg (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) var  $953 \pm 705$  ng klst./ml. Gjöf ibrutinibs við fastandi aðstæður leiddi til u.þ.b. 60% útsetningar ( $AUC_{last}$ ) samanborið við 30 mínútum fyrir eða 30 mínútum eftir (máltíð) eða 2 klst. eftir fituríkan morgunverð.

Leysanleiki ibrutinibs er háður sýrustigi, með minni leysanleika við hærri pH. Hjá fastandi heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 560 mg skammt af ibrutinibi eftir að hafa tekið omeprazol 40 mg einu sinni á dag í 5 daga, samanborið við ibrutinib eitt og sér, voru hlutföll

margfeldis meðaltala (90% CI) 83% (68-102%), 92% (78-110%) og 38% (26-53%) fyrir  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , og  $C_{max}$ , í sömu röð.

### Dreifing

Afturkræf binding ibrutinibs við plasmaprótein manna *in vitro* var 97,3% óháð þéttni á bilinu 50 til 1.000 ng/ml. Dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{d,ss}/F$ ) var u.þ.b. 10.000 l.

### Umbrot

Ibrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og myndar dihydrodiól umbrotsefni sem hefur u.þ.b. 15-sinnum minni hamlandi áhrif á Brutons tyrósín kínasa (BTK) en ibrutinib. Áhrif CYP2D6 á umbrot ibrutinibs virðast vera minniháttar.

Þess vegna er ekki þörf á varúðarráðstöfunum hjá sjúklingum með mismunandi CYP2D6-arfgerðir.

### Brotthvarf

Úthreinsun er u.þ.b. 1.000 l/klst. Helmingunartími ibrutinibs er 4 til 13 klst.

Eftir staka gjöf til inntöku af geislamerktu [ $^{14}C$ ]-ibrutinibi hjá heilbrigðum þátttakendum hafði u.þ.b. 90% geislavirkninnar skilist út innan 168 klst. og meirihlutinn (80%) skilist út með hægðum og < 10% með þvagi. Óbreytt ibrutinib taldist vera u.þ.b. 1% af geislamerkta efninu sem skildist út með hægðum og ekkert í þvagi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf sjúklingahópa bentu til að aldur hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun ibrutinibs úr blóðrásinni.

#### *Börn*

Engar rannsóknir á lyfjahlvörfum IMBRUVICA hafa verið gerðar hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

#### *Kyn*

Rannsóknir á lyfjahlvörfum benda til að kyn hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun ibrutinibs úr blóðrásinni.

#### *Kynþáttur*

Upplýsingar eru ófullnægjandi til að meta hugsanleg áhrif kynþáttar á lyfjahlvörf ibrutinibs.

#### *Líkamsþyngd*

Rannsóknir á lyfjahlvörfum sjúklingahópa benda til að líkamsþyngd (á bilinu: 41-146 kg; meðaltal (staðalfrávik): 83 [19 kg]) hafi hverfandi áhrif á úthreinsun ibrutinibs.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Úthreinsun ibrutinibs um nýru er örlítill, útskilnaður umbrotsefna með þvagi er < 10% af skammtinum. Fram að þessu hafa engar sértækar rannsóknir verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru tiltækar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifr starfsemi*

Ibrutinib umbrotnar í lifur. Rannsókn var gerð vegna skertrar lifr starfsemi hjá sjúklingum sem ekki voru með krabbamein og fengu fastandi stakan 140 mg skammt af lyfinu. Áhrifin sem komu fram vegna skertrar lifr starfsemi voru mjög mismunandi milli einstaklinga en að meðaltali kom fram 2,7-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi hjá sjúklingum með vægt skerta (n = 6; Child-Pugh flokkun A), 8,2-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi hjá sjúklingum með meðalskerta (n = 10; Child-Pugh flokkun B) og 9,8-föld aukning útsetningar fyrir ibrutinibi ( $AUC_{last}$ ) hjá sjúklingum með verulega skerta (n = 8; Child-Pugh flokkun C) lifr starfsemi. Einnig jókst óbundinn hluti ibrutinibs í plasma með vaxandi skerðingu um 3,0% hjá sjúklingum með vægt skerta, 3,8% hjá sjúklingum með meðalskerta og 4,8% hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi samanborið við 3,3% hjá

samsvarandi heilbrigðum viðmiðunarhópi í rannsókninni. Samsvarandi aukning útsetningar fyrir óbundnu ibrutiníbi ( $AUC_{\text{unbound, last}}$ ) er talin vera 4,1-föld hjá sjúklingum með vægt skerta, 9,8-föld hjá sjúklingum með meðalskerta og 13-föld hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Notkun samhliða hvarfefnum CYP*

*In vitro* rannsóknir gáfu til kynna að ibrutinib væri vægur afturkræfur CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6-hemill og CYP3A4-hemill í þörmum (ekki í lifur) og sýnir ekki tímaháða hömlun á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sem skiptir máli klínískt. Dihydrodiól umbrotsefni ibrutinibs er vægur CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2D6-hemill. *In vitro* er dihydrodiól umbrotsefnið í mesta lagi vægur CYP450 ísóensím virkir. Enda þótt ibrutinib sé næmt CYP3A4 hvarfefni, hefur það ekki klíníska þýðingu fyrir útsetningu þess.

#### *Notkun samhliða hvarfefnum/hemlum flutningspróteina*

*In vitro* rannsóknir benda til að ibrutinib sé ekki hvarfefni P-gp eða annarra meginflutningspróteina fyrir utan OCT2. Dihydrodiól umbrotsefnið og önnur umbrotsefni eru P-gp hvarfefni. Ibrutinib er hemill á P-gp og BCRP *in vitro* (sjá kafla 4.5).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá rottum og hundum í rannsóknum sem stóðu í 13 vikur. Ibrutinib hafði áhrif á meltingarfæri (lína hægðir/niðurgang og/eða bólgu) og rýrnun eitla hjá rottum og hundum þar sem mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) eru 30 mg/kg/sólarhring hjá báðum tegundum. Á grundvelli meðalútsetningar (AUC) eftir klínískan skammt 560 mg/sólarhring var hlutfall AUC við mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) 2,6 og 21 hjá karl- og kvenkyns rottum og 0,4 og 1,8 hjá karl- og kvenkyns hundum. Lægstu mörk um merkjanleg áhrif (LOEL) (60 mg/kg/sólarhring) hjá hundum er 3,6-föld (karldýr) og 2,3-föld (kvendýr). Hjá rottum kom fram miðlungsmikil frumvisnun kirtilblöðru í briskirtli (*pancreatic acinar cell atrophy*) (talið neikvætt) hjá karldýrum við skammta sem voru  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 2,6-föld) og kom ekki fram hjá kvendýrum við skammta allt að 300 mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 21,3-föld). Væg minnkun bjálkabeins og barkabeins kom fram hjá kvenkyns rottum sem fengu  $\geq 100$  mg/kg/sólarhring (hlutfall AUC-útsetningar 20,3-föld). Öll einkenni sem komu fram í meltingarvegi, eitilfrumum og beinum gengu til baka á batatímabili sem var 6-13 vikur. Einkenni sem komu fram í briskirtli gengu til baka að hluta til á sambærilegu viðsnúningstímabili.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum hjá ungum dýrum.

#### *Krabbameinsvaldandi áhrif/ eiturverkun á erfðaeefni*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ibrutinibs.

Ibrutinib hafði ekki eiturverkun á erfðaeefni í prófunum á bakteríum, spendýrafrumum og músum.

#### *Eiturverkun á æxlun*

Hjá unगाfullum rottum tengdist ibrutinib í skammtinum 80 mg/kg/sólarhring auknum missi fangs og aukinni vansköpun innyfla (hjarta og stórra æða) og beinabreytingum þar sem útsetning var 14 föld AUC-útsetning hjá sjúklingum við daglega skammta sem nema 560 mg. Við skammta  $\geq 40$  mg/kg/sólarhring tengdist ibrutinib minni fósturþunga (hlutfall AUC sem nam  $\geq 5,6$  samanborið við dagskammtinn 560 mg hjá sjúklingum). Þar af leiðandi voru mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á fóstur 10 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 1,3-sinnu AUC fyrir ibrutinib í skammtinum 560 mg á sólarhring) (sjá kafla 4.6).

Hjá unगाfullum kanínum var ibrutinib í skammtinum 15 mg/kg/sólarhring eða hærri tengt við vansköpun beina (samvöxtur bringubeinsbols) og ibrutinib í skammtinum 45 mg/kg/sólarhring tengdist aukningu fósturmissis eftir bólfestu. Ibrutinib olli vansköpun hjá kanínum við skammtinn 15 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 2,0 sinnu útsetning (AUC) hjá sjúklingum með möttulfrumu eitlaæxli við lyfjagjöf ibrutinibs 560 mg á sólarhring og 2,8 sinnu útsetning hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði eða Waldenström risaglóbúlínblæði við skammt ibrutinibs 420 mg á sólarhring).



Þar af leiðandi voru mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á fóstur 5 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 0,7-sinum AUC fyrir ibrutinib í skammtinum 560 mg á sólarhring) (sjá kafla 4.6).

#### *Frjósemi*

Ekki sáust áhrif á frjósemi eða æxlunarhæfni hjá karlkyns eða kvenkyns rottum upp að hámarks skammti sem var prófaður, 100 mg/kg/sólarhring (jafngildur skammtur fyrir menn (Human Equivalent Dose [HED]) er 16 mg/kg/sólarhring).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

vatnsfrí kísilkvoða  
kroskarmellósanatríum  
laktósamónóhýdrat  
magnesíumsterat  
örkristallaður sellulósi  
povidon  
natríumlaurylsúlfat (E487)

#### Filmuhúð

*IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur og IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur*

macrogol  
pólývínýlalkóhól  
talkúm  
titandíoxíð (E171)  
svart járnnoxíð (E172)  
gult járnnoxíð (E172)

*IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur*

macrogol  
pólývínýlalkóhól  
talkúm  
titandíoxíð (E171)  
svart járnnoxíð (E172)  
rautt járnnoxíð (E172)

*IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur*

macrogol  
pólývínýlalkóhól  
talkúm  
titandíoxíð (E171)  
rautt járnnoxíð (E172)  
gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pólývínýlklóríð (PVC) með lagskiptu pólýklórtriflúoretýlen (PCTFE)/ál þynnur sem rofna með því að þrýsta töflunum út.

IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur og IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur  
Pakkningastærð með 10 filmuhúðuðum töflum.

IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur og IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur  
Pakkningastærð með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/14/945/003 (10 töflur)

IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/14/945/004 (10 töflur)

IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/14/945/005 (30 töflur)

IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/14/945/006 (30 töflur)

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. október 2014.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgíu

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Leggja fram árlega uppfærslu á rannsókn 1112, niðurstöður varðandi versnun og dauðsföll- framlögð uns niðurstaða fæst í íbrutinib armi, þ.e. 70% og á helst að ná til PFS2, eða a.m.k. tíma að næstu meðferð.	2Q 2019

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA 140 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 140 mg hörð hylki  
ibrutinib

**2. VIRKT EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 hörð hylki  
120 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/001 (90 hörð hylki)  
EU/1/14/945/002 (120 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

imbruvica

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI 140 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 140 mg hylki  
ibrutinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 140 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 hylki  
120 hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/001 (90 hörð hylki)  
EU/1/14/945/002 (120 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 140 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 140 mg filmhúðaðar töflur  
ibrutinib

**2. VIRKT EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 140 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 x 1 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imbruvica 140 mg filmuhúðaðar töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA 140 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 140 mg töflur  
ibrutinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 280 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur  
ibrutinib

**2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 280 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imbruvica 280 mg filmuhúðaðar töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA 280 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 280 mg töflur  
ibrutinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 420 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur  
ibrutinib

**2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 420 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imbruvica 420 mg filmuhúðaðar töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA 420 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 420 mg töflur  
ibrutinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA 560 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur  
ibrutinib

**2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 560 mg af ibrutinibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur mjólkursykur.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 x 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/945/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imbruvica 560 mg filmuhúðaðar töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA 560 MG TAFLA**

**1. HEITI LYFS**

IMBRUVICA 560 mg töflur  
ibrutinib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### IMBRUVICA 140 mg hörð hylki ibrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IMBRUVICA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IMBRUVICA
3. Hvernig nota á IMBRUVICA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMBRUVICA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um IMBRUVICA og við hverju það er notað

#### Hvað er IMBRUVICA

IMBRUVICA er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ibrutinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnist prótein kínasahemlar.

#### Við hverju IMBRUVICA er notað

Það er notað við eftirfarandi krabbameini í blóði hjá fullorðnum:

- Möttulfrumu eitlaæxli (MCL) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á eitla hjá sjúklingum þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð.
- Langvinnu eitilfrumuhvítblæði (CLL) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast eitilfrumur sem einnig varða eitla. IMBRUVICA er notað hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð við CLL eða þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð.
- Waldenström risaglóbulínblæði (WM) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast eitilfrumur. Lyfið er notað þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð eða hjá sjúklingum sem ólíklegt er að hafi gagn af krabbameinslyfjameðferð ásamt mótefni.

#### Verkun IMBRUVICA

Þegar um er að ræða MCL, CLL og WM verkar IMBRUVICA með því að hindra „Burton“s tyrósín kínasa“, en það er prótein í líkamanum sem hjálpar þessum krabbameinsfrumum að lifa og vaxa. Með því að hindra þetta prótein stuðlar IMBRUVICA að því að deyða og draga úr fjölda krabbameinsfrumna. Það hægir einnig á versnun krabbameinsins.



## 2. Áður en byrjað er að nota IMBRUVICA

### Ekki má nota IMBRUVICA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ibrutiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar jurtalyf sem kallast jóhannesarjurt, notað við þunglyndi. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar lyfið ef þú ert ekki viss.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IMBRUVICA er notað:

- ef þú hefur áður fengið óvanalega marbletti eða blæðingar eða notar einhver lyf eða fæðubótarefni sem auka hættu á blæðingum (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða IMBRUVICA**“)
- ef þú ert með óreglulegan hjartslátt eða hefur sögu um óreglulegan hjartslátt eða verulega hjartabilun eða ef þú ert með eitthvert eftirfarandi einkenna: mæði, máttleysi, sundl, ringlun, yfirlíð eða yfirlíðstilfinningu, brjóstverk eða þrota á fótleggjum
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð, sérstaklega ef það gæti haft áhrif á hvernig þú nýtir fæðu eða frásog lyfja frá maga eða þörmum
- ef skurðaðgerð er fyrirhuguð – lækningarnir gæti beðið þig um að hætta að taka IMBRUVICA í stuttan tíma
- ef þú hefur einhvern tíma verið með eða gætir núna verið með lifrabólgu B veirusýkingu. Það er vegna þess að IMBRUVICA gæti valdið því að lifrabólga B yrði virk á ný. Sjúklingar munu vera rannsakaðir ítarlega af meðferðarlækni með tilliti til vísbendinga um þessa sýkingu áður en meðferð hefst.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar lyfið.

Þegar IMBRUVICA er notað skaltu tafarlaust segja læknum frá því ef þú eða einhver annar verður var við minnstap hjá þér, hugsanavandamál, erfiðleika við gang eða sjóntap – þetta getur verið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem örsjaldan kemur fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)).

### Prófanir og skoðanir áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Æxlislýsuheilkenni: Óvenjuleg gildi efna í blóði sem stafa af hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem hefur orðið meðan á krabbameinsmeðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi, óeðlilegs hjartsláttar eða krampa. Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður gæti gert blóðpróf til að kanna hvort um æxlislýsuheilkenni sé að ræða.

Eitilfrumufjöldun: Við blóðkornatalningu geta rannsóknaniðurstöður sýnt aukinn fjölda hvítra blóðkorna (eitilfrumur) í blóði á fyrstu vikum meðferðar. Við þessu er búist og getur varað í nokkra mánuði. Þetta þarf ekki að þýða að krabbamein í blóði sé að versna. Læknirinn fylgist með fjölda blóðkorna áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur og gæti í undantekningartilvikum þurft að gefa þér annað lyf. Leitaðu til læknisins varðandi útskýringar á rannsóknaniðurstöðum.

### Börn og unglingar

IMBRUVICA á ekki að nota hjá börnum og unglungum. Það er af því að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða IMBRUVICA

Látið lækning eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf og fæðubótarefni. Þetta er vegna þess að IMBRUVICA getur haft áhrif á hvernig önnur lyf verka. Einnig geta nokkur önnur lyf haft áhrif á hvernig IMBRUVICA verkar.

**IMBRUVICA getur ýtt undir blæðingar.** Þetta þýðir að þú ættir að láta lækinn vita ef þú notar önnur lyf sem auka blæðingahættu. Þar með talin eru:

- acetylsalicylsýra og bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, svo sem ibuprofen eða naproxen
  - blóðþynnningarlyf svo sem warfarín, heparín eða önnur lyf gegn blóðtappa
  - fæðubótarefni sem geta aukið hættu á blæðingum svo sem lýsi (fiskiólía), E-vítamín og hörfræ.
- Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar IMBRUVICA.

**Láttu lækinn einnig vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja** – Þau geta haft áhrif á IMBRUVICA og IMBRUVICA getur haft áhrif á eftirtalin lyf ef þau eru tekin samhliða:

- lyf sem nefnast sýklalyf, við bakteríusýkingum – claritromycin, telitromycin, ciprófloxacin, erytromycin eða rifampicin
- lyf við sveppasýkingum – posaconazol, ketaconazol, intraconazol, fluconazol eða voriconazol
- lyf við HIV-sýkingu – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir eða fosamprenavir
- lyf til að hindra ógleði og uppköst í tengslum við lyfjameðferð – aprepitant
- lyf við þunglyndi – nefazodon
- lyf kölluð kínasahemlar til meðferðar á öðru krabbameini – crizotinib eða imatinib
- lyf sem nefnast kalsíumgangalokar, við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk, - diltiazem eða verapamil
- lyf sem nefnast statín, við of háu kólesteróli - rosuvastatin
- hjartalyf/lyf við hjartsláttaróreglu – amiodaron eða dronedaron
- lyf til að hindra krampa eða við flogaveiki eða lyf við sársauka í andliti, sem nefnist vangahvot (*trigeminal neuralgia*) – carbamazepin eða phenytoin.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar IMBRUVICA.

Ef tekið er digoxin, lyf við hjartakvillum, eða metotrexat, lyf við öðrum krabbameinum og sem dregur úr virkni ónæmiskerfisins (t.d. við liðagigt eða psoriasis) skal taka það a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir töku IMBRUVICA.

#### **Notkun IMBRUVICA með mat**

**Ekki á að taka IMBRUVICA með greipaldini eða Seville-appelsinum (bitrar appelsínur)** – það þýðir að ekki á að borða ávextina, drekka safann eða nota fæðubótarefni sem gæti innihaldið þá. Það er vegna þess að það getur aukið magn IMBRUVICA í blóði.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

Meðan lyfið er notað á að koma í veg fyrir þungun. Ekki má nota IMBRUVICA á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi IMBRUVICA á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn á meðan IMBRUVICA er notað og í allt að þrjá mánuði eftir að notkun lýkur til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð IMBRUVICA stendur. Ef hormónagetnaðarvörn, svo sem pillan eða önnur getnaðarvörn er notuð, verður einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (t.d. smokka).

- Látið lækinn tafarlaust vita ef þungun verður.
- Ekki á að hafa barn á brjósti á meðan lyfið er notað.

#### **Akstur og notkun véla**

Þú getur fundið fyrir þreytu eða sundli eftir töku IMBRUVICA sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### 3. Hvernig nota á IMBRUVICA

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

#### Hve mikið skal taka

##### Möttulfrumu eitlaæxli (MCL)

Ráðlagður skammtur af IMBRUVICA er fjögur hylki (560 mg) einu sinni á sólarhring.

##### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL)/Waldenström risaglóbúlínblæði (WM)

Ráðlagður skammtur af IMBRUVICA er þrjú hylki (420 mg) einu sinni á sólarhring.

Lækningurinn getur aðlagð skammtinn.

#### Inntaka lyfsins

- Takið hylkin inn (um munn) með glasi af vatni.
- Takið hylkin um það bil á sama tíma dag hvern.
- Gleypið hylkin heil. Ekki opna þau, brjóta eða tyggja.

#### Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækni eða sjúkrahús. Taktu hylkin og þennan fylgiseðil með þér.

#### Ef gleymist að taka IMBRUVICA

- Ef skammtur gleymist má taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er samdægurs og halda eðlilegri áætlun næsta dag.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Leitið ráða hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef vafi er um hvenær á að taka næsta skammt.

#### Ef hætt er að nota IMBRUVICA

- Ekki á að hætta notkun lyfsins nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir lyfsins geta komið fram:

#### Hættu að nota IMBRUVICA og láttu lækninginn strax vita ef þú tekur eftir einhverri af eftirtöldum aukaverkunum:

Þrútin kláðaútbrot, öndunarerfiðleikar, þroti í andliti, vörum, tungu eða koki – þú getur hafa fengið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

#### Láttu lækninginn strax vita ef þú tekur eftir einhverri af eftirtöldum aukaverkunum:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti, hrollur, líkamsverkir, þreytutilfinning, kvef- eða flensueinkenni, mæði – þetta geta verið einkenni sýkingar (veiru-, bakteríu-, eða sveppasýkingar). Þar með taldar eru sýkingar í nefi, kinnholum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra) eða lungum eða húð.
- marblettir eða aukin tilhneiging til að fá marbletti.
- sár í munni
- höfuðverkur

- hægðatregða
- ógleði eða uppköst
- niðurgangur, læknirinn getur þurft að gefa þér vökva og sölt eða annað lyf
- útbrot á húð
- verkur í hand- eða fótleggjum
- bak- eða liðverkir
- vöðvakrampar, verkir eða krampar
- fáar frumur sem stuðla að blóðstorknun (blóðflögur), mjög fá hvít blóðkorn – kemur fram í blóðprófum
- bólgnar hendur, ökklar eða fætur.

#### **Algengar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- svæsin sýking dreifð um líkamann (sýklasótt)
- þvagfærasýkingar
- blóðnasir, litlir rauðir eða fjólubláir blettir vegna blæðinga undir húð
- blóð í hægðum eða þvagi, svæsnari tíðablæðingar, óstöðvandi blæðing úr sári, ringlun, höfuðverkur samfara óskýrum talanda eða yfirliðstilfinningu – þetta gætu verið einkenni alvarlegrar innvortis blæðingar í maga, þörmum eða heila
- hraður hjartsláttur, hjartað sleppir úr slögum, veikur eða ójafn púls (einkenni gáttatífs)
- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna eða aukið hlutfall þeirra kemur fram í blóðprófum
- lítill fjöldi talinna hvítra blóðkorna samhliða hita (daufkyrningafæð ásamt hita)
- óeðlileg gildi efna í blóði vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna hafa komið fyrir meðan á krabbameinsmeðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar (æxlislýsuheilkenni)
- húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, algengust eru flöguþekjukrabbamein og grunnfrumukrabbamein
- svimatilfinning
- þokusýn
- hár blóðþrýstingur
- roði í húð
- mikið magn þvagsýru í blóði (kemur fram í blóðprófum), sem getur valdið þvagsýrugigt
- bólga í lungum sem leitt getur til varanlegra skemmda
- brotnar neglur.

#### **Sjaldgæfar** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- veruleg fjölgun hvítra blóðkorna sem getur orsakað að frumur loði saman
- ofnæmisviðbrögð, sem geta stundum verið alvarleg, geta verið þroti í andliti, vörum, munn, tugu eða hálsi, kyngingarerfiðleikar eða erfiðleikar við öndun og útbrot með kláða (ofsakláði)
- bólga í fituvefnum undir húðinni.

#### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni úr frá fyrirliggjandi gögnum)**

- lifrabílan
- mikil útbrot með blöðrum og húðflögnun, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (Stevens-Johnson heilkenni).

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á IMBRUVICA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### IMBRUVICA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ibrutinib. Hvert hart hylki inniheldur 140 mg af ibrutinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis; kroskarmellósanatríum, magnesíumsterat, örkrystallaður sellulósi og natríumlaurýlsúlfat (E487)
  - Hylki; gelatína og titandíoxíð (E171)
  - Prentblek: lyfjagljái, svart járnóxíð (E172) og própýlenglýkól (E1520).

### Lýsing á útliti IMBRUVICA og pakkingastærðir

IMBRUVICA eru hvít ógegnsæ hörð hylki merkt með „ibr 140 mg“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.

Hylkjunum er pakkað í plastglös með barnaöryggisloki úr polyprópýlen. Hvert glas inniheldur annaðhvort 90 eða 120 hylki. Hver pakking inniheldur eitt glas.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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 64 94 11

**Česká republika**

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

**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 6610 700

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
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. Hżeczka 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 1800

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**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

**Slovenija**

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

**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 1 494 567 444.

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur**  
**IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur**  
**IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur**  
**IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur**  
ibrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IMBRUVICA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IMBRUVICA
3. Hvernig nota á IMBRUVICA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IMBRUVICA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um IMBRUVICA og við hverju það er notað

### Hvað er IMBRUVICA

IMBRUVICA er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið ibrutinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnist prótein kínasahemlar.

### Við hverju IMBRUVICA er notað

Það er notað við eftirfarandi krabbameini í blóði hjá fullorðnum:

- Möttulfrumu eitlaæxli (MCL) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á eitla hjá sjúklingum þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð.
- Langvinnu eítillfrumuhvítblæði (CLL) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast eítillfrumur sem einnig varða eitla. IMBRUVICA er notað hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð við CLL eða þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð.
- Waldenström risaglóbúlínblæði (WM) en það er gerð krabbameins sem hefur áhrif á hvít blóðkorn sem nefnast eítillfrumur. Lyfið er notað þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða ekki svarað meðferð eða hjá sjúklingum sem ólíklegt er að hafi gagn af krabbameinslyfjameðferð ásamt mótefni.

### Verkun IMBRUVICA

Þegar um er að ræða MCL, CLL og WM verkar IMBRUVICA með því að hindra „Burton's tyrósín kínasa“, en það er prótein í líkamanum sem hjálpar þessum krabbameinsfrumum að lifa og vaxa. Með því að hindra þetta prótein stuðlar IMBRUVICA að því að deyða og draga úr fjölda krabbameinsfrumna. Það hægir einnig á versnun krabbameinsins.



## 2. Áður en byrjað er að nota IMBRUVICA

### Ekki má nota IMBRUVICA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ibrutiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar jurtalyf sem kallast jóhannesarjurt, notað við þunglyndi. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar lyfið ef þú ert ekki viss.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IMBRUVICA er notað:

- ef þú hefur áður fengið óvanalega marbletti eða blæðingar eða notar einhver lyf eða fæðubótarefni sem auka hættu á blæðingum (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða IMBRUVICA**“)
- ef þú ert með óreglulegan hjartslátt eða hefur sögu um óreglulegan hjartslátt eða verulega hjartabilun eða ef þú ert með eitthvert eftirfarandi einkenna: mæði, máttleysi, sundl, ringlun, yfirlíð eða yfirlíðstilfinningu, brjóstverk eða þrota á fótleggjum
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð, sérstaklega ef það gæti haft áhrif á hvernig þú nýtir fæðu eða frásog lyfja frá maga eða þörmum
- ef skurðaðgerð er fyrirhuguð – lækningarnir gæti beðið þig um að hætta að taka IMBRUVICA í stuttan tíma
- ef þú hefur einhvern tíma verið með eða gætir núna verið með lifrabólgu B veirusýkingu. Það er vegna þess að IMBRUVICA gæti valdið því að lifrabólga B yrði virk á ný. Sjúklingar munu vera rannsakaðir ítarlega af meðferðarlækni með tilliti til vísbendinga um þessa sýkingu áður en meðferð hefst.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar lyfið.

Þegar IMBRUVICA er notað skaltu tafarlaust segja læknum frá því ef þú eða einhver annar verður var við minnstap hjá þér, hugsanavandamál, erfiðleika við gang eða sjóntap – þetta getur verið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem örsjaldan kemur fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)).

### Prófanir og skoðanir áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Æxlislýsuheilkenni: Óvenjuleg gildi efna í blóði sem stafa af hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem hefur orðið meðan á krabbameinsmeðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi, óeðlilegs hjartsláttar eða krampa. Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður gæti gert blóðpróf til að kanna hvort um æxlislýsuheilkenni sé að ræða.

Eitilfrumufjöldun: Við blóðkornatalningu geta rannsóknaniðurstöður sýnt aukinn fjölda hvítra blóðkorna (eitilfrumur) í blóði á fyrstu vikum meðferðar. Við þessu er búist og getur varað í nokkra mánuði. Þetta þarf ekki að þýða að krabbamein í blóði sé að versna. Læknirinn fylgist með fjölda blóðkorna áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur og gæti í undantekningartilvikum þurft að gefa þér annað lyf. Leitaðu til læknisins varðandi útskýringar á rannsóknaniðurstöðum.

### Börn og unglingar

IMBRUVICA á ekki að nota hjá börnum og unglungum. Það er af því að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða IMBRUVICA

Látið lækning eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, jurtalyf og fæðubótarefni. Þetta er vegna þess að IMBRUVICA getur haft áhrif á hvernig önnur lyf verka. Einnig geta nokkur önnur lyf haft áhrif á hvernig IMBRUVICA verkar.

**IMBRUVICA getur ýtt undir blæðingar.** Þetta þýðir að þú ættir að láta lækinn vita ef þú notar önnur lyf sem auka blæðingahættu. Þar með talin eru:

- acetylsalicylsýra og bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, svo sem ibuprofen eða naproxen
  - blóðþynnningarlyf svo sem warfarín, heparín eða önnur lyf gegn blóðtappa
  - fæðubótarefni sem geta aukið hættu á blæðingum svo sem lýsi (fiskiólía), E-vítamín og hörfræ.
- Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar IMBRUVICA.

**Láttu lækinn einnig vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja** – Þau geta haft áhrif á IMBRUVICA og IMBRUVICA getur haft áhrif á eftirtalin lyf ef þau eru tekin samhliða:

- lyf sem nefnast sýklalyf, við bakteríusýkingum – claritromycin, telitromycin, ciprófloxacin, erytromycin eða rifampicin
- lyf við sveppasýkingum – posaconazol, ketaconazol, intraconazol, fluconazol eða voriconazol
- lyf við HIV-sýkingu – ritonavir, cobicistat, indinavir, neflínnavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir eða fosamprenavir
- lyf til að hindra ógleði og uppköst í tengslum við lyfjameðferð – aprepitant
- lyf við þunglyndi – nefazodon
- lyf kölluð kínasahemlar til meðferðar á öðru krabbameini – crizotinib eða imatinib
- lyf sem nefnast kalsíumgangalokar, við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk, - diltiazem eða verapamil
- lyf sem nefnast statín, við of háu kólesteróli - rosuvastatin
- hjartalyf/lyf við hjartsláttaróreglu – amiodaron eða dronedaron
- lyf til að hindra krampa eða við flogaveiki eða lyf við sársauka í andliti, sem nefnist vangahvot (*trigeminal neuralgia*) – carbamazepin eða phenytoin.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef eitthvað af þessu á við (eða ef þú ert ekki viss) áður en þú notar IMBRUVICA.

Ef tekið er digoxin, lyf við hjartakvillum, eða metotrexat, lyf við öðrum krabbameinum og sem dregur úr virkni ónæmiskerfisins (t.d. við liðagigt eða psoriasis) skal taka það a.m.k. 6 klst. fyrir eða eftir töku IMBRUVICA.

#### **Notkun IMBRUVICA með mat**

**Ekki á að taka IMBRUVICA með greipaldini eða Seville-appelsinum (bitrar appelsínur)** – það þýðir að ekki á að borða ávextina, drekka safann eða nota fæðubótarefni sem gæti innihaldið þá. Það er vegna þess að það getur aukið magn IMBRUVICA í blóði.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

Meðan lyfið er notað á að koma í veg fyrir þungun. Ekki má nota IMBRUVICA á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi IMBRUVICA á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn á meðan IMBRUVICA er notað og í allt að þrjá mánuði eftir að notkun lýkur til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð IMBRUVICA stendur. Ef hormónagetnaðarvörn, svo sem pillan eða önnur getnaðarvörn er notuð, verður einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (t.d. smokka).

- Látið lækinn tafarlaust vita ef þungun verður.
- Ekki á að hafa barn á brjósti á meðan lyfið er notað.

#### **Akstur og notkun véla**

Þú getur fundið fyrir þreytu eða sundli eftir töku IMBRUVICA sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **IMBRUVICA inniheldur mjólkursykur (laktósa)**

IMBRUVICA inniheldur mjólkursykur (ein tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **3. Hvernig nota á IMBRUVICA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

#### **Hve mikið skal taka**

##### **Möttulfrumu eitlæxli (MCL)**

Ráðlagður skammtur af IMBRUVICA er 560 mg einu sinni á sólarhring.

##### **Langvinnt eitifrumuhvítblæði (CLL)/Waldenström risaglóbúlínblæði (WM)**

Ráðlagður skammtur af IMBRUVICA er 420 mg einu sinni á sólarhring.

Læknirinn getur aðlagð skammtinn.

#### **Inntaka lyfsins**

- Takið töflurnar inn (um munn) með glasi af vatni.
- Takið töflurnar um það bil á sama tíma dag hvern.
- Gleypið töflurnar heilar. Ekki brjóta eða tyggja þær.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um á tafarlaust að hafa samband við lækni eða sjúkrahús. Taktu töflurnar og þennan fylgiseðil með þér.

#### **Ef gleymist að taka IMBRUVICA**

- Ef skammtur gleymist má taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er samdægurs og halda eðlilegri áætlun næsta dag.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.
- Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef vafi er um hvenær á að taka næsta skammt.

#### **Ef hætt er að nota IMBRUVICA**

- Ekki á að hætta notkun lyfsins nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir lyfsins geta komið fram:

#### **Hættu að nota IMBRUVICA og láttu lækinn strax vita ef þú tekur eftir einhverri af eftirtöldum aukaverkunum:**

Þrútin kláðaútbrot, öndunarerfiðleikar, þroti í andliti, vörum, tungu eða koki – þú getur hafa fengið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

## Láttu lækninn strax vita ef þú tekur eftir einhverri af eftirtöldum aukaverkunum:

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti, hrollur, líkamsverkir, þreytutilfinning, kvef- eða flensueinkenni, mæði – þetta geta verið einkenni sýkingar (veiru-, bakteríu-, eða sveppasýkingar). Þar með taldar eru sýkingar í nefi, kinnholum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra) eða lungum eða húð.
- marblettir eða aukin tilhneiging til að fá marbletti.
- sár í munni
- höfuðverkur
- hægðatregða
- ógleði eða uppköst
- niðurgangur, læknirinn getur þurft að gefa þér vökva og sölt eða annað lyf
- útbrot á húð
- verkur í hand- eða fótleggjum
- bak- eða liðverkir
- vöðvakrampar, verkir eða krampar
- fáar frumur sem stuðla að blóðstorknun (blóðflögur), mjög fá hvít blóðkorn – kemur fram í blóðprófum
- bólgnar hendur, ökklar eða fætur.

### Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- svæsin sýking dreifð um líkamann (sýklasótt)
- þvagfærasýkingar
- blóðnasir, litlir rauðir eða fjólubláir blettir vegna blæðinga undir húð
- blóð í hægðum eða þvagi, svæsnari tíðablæðingar, óstöðvandi blæðing úr sári, ringlun, höfuðverkur samfara óskýrum talanda eða yfirliðstilfinningu – þetta gætu verið einkenni alvarlegrar innvortis blæðingar í maga, þörmum eða heila
- hraður hjartsláttur, hjartað sleppir úr slögum, veikur eða ójafn puls (einkenni gáttatífs)
- aukinn fjöldi hvítra blóðkorna eða aukið hlutfall þeirra kemur fram í blóðprófum
- lítill fjöldi talinna hvítra blóðkorna samhliða hita (daufkyrningafæð ásamt hita)
- óeðlileg gildi efna í blóði vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna hafa komið fyrir meðan á krabbameinsmeðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar (æxlislýsuheilkenni)
- húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, algengust eru flöguþekjukrabbamein og grunnfrumukrabbamein
- svimatilfinning
- þokusýn
- hár blóðþrýstingur
- roði í húð
- mikið magn þvagsýru í blóði (kemur fram í blóðprófum), sem getur valdið þvagsýrugigt
- bólga í lungum sem leitt getur til varanlegra skemmda
- brotnar neglur.

### Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- veruleg fjölgun hvítra blóðkorna sem getur orsakað að frumur loði saman
- ofnæmisviðbrögð, sem geta stundum verið alvarleg, geta verið þroti í andliti, vörum, munni, tugu eða hálsi, kyngingarferfiðleikar eða erfiðleikar við öndun og útbrot með kláða (ofsakláði)
- bólga í fituvefnum undir húðinni.

### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni úr frá fyrirbyggjandi gögnum)

- lifrabilun
- mikil útbrot með blöðrum og húðflögnun, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri (Stevens-Johnson heilkenni).

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á IMBRUVICA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### IMBRUVICA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ibrutinib.
  - IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 140 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 280 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 420 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 560 mg ibrutinib.
- Önnur innihaldsefni eru:
- Töflukjarni: vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmellósanatríum, laktósamónóhýdrat, magnesíumsterat, örkrystallaður sellulósi, povidon, natriumlaurýlsúlfat (E487)
- Filmuhúð: pólývínýlalkóhól, macrogol, talkúm, titandíoxíð (E171);  
IMBRUVICA 140 mg og IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig svart járnoxíð (E172) og gult járnoxíð (E172);  
IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig svart járnoxíð (E172) og rautt járnoxíð (E172);  
IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnoxíð (E172) og gult járnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti IMBRUVICA og pakkningastærðir

#### IMBRUVICA 140 mg filmuhúðaðar töflur

Gulgrænar til grænar kringlóttar töflur (9 mm), merktar með „ibr“ á annarri hliðinni og „140“ á hinn hliðinni. Þær eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 10 filmuhúðuðum töflum hver.

#### IMBRUVICA 280 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólubláar ílangar töflur (15 mm langar og 7 mm breiðar), merktar með „ibr“ á annarri hliðinni og „280“ á hinn hliðinni. Þær eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 10 filmuhúðuðum töflum hver.

#### IMBRUVICA 420 mg filmuhúðaðar töflur

Gulgrænar til grænar ílangar töflur (17,5 mm langar og 7,4 mm breiðar), merktar með „ibr“ á annarri hliðinni og „420“ á hinn hliðinni. Þær eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 30 filmuhúðuðum töflum hver.

### IMBRUVICA 560 mg filmuhúðaðar töflur

Gular til appelsínugular ílangar töflur (19 mm langar og 8,1 mm breiðar), merktar með „ibr“ á annarri hliðinni og „560“ á hinna hliðinni. Þær eru fáanlegar í þynnum í öskjum með 30 filmuhúðuðum töflum hver.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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 64 94 11

#### **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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 13 583 73 73

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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.  
Oreškovićeva 6H  
HR-10010 Zagreb  
Tel: + 385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**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

**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 1800

**Slovenija**

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

**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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444.

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.