

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg hårda kapslar

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje hård kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Hård kapsel (kapsel).

Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med ”ibr 140 mg” i svart bläck.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 5.1).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med detta läkemedel bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

#### Dosering

##### *MCL*

Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen.

##### *KLL och WM*

Rekommenderad dos för behandling av KLL, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen (för mer information om kombinationsregimen, se avsnitt 5.1).

Rekommenderad dos för behandling av WM är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen.

Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten.

När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före rituximab eller obinutuzumab om de ges på samma dag.

### Dosjusteringar

Måttliga och starka CYP3A4-hämmare ökar exponeringen för ibrutinib (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Dosen ibrutinib bör reduceras till 280 mg en gång dagligen (två kapslar) vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare.

Dosen ibrutinib bör reduceras till 140 mg en gång dagligen (en kapsel) eller behandlingen avbrytas i upp till 7 dagar vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare.

Behandling med IMBRUVICA ska avbrytas vid nydebuterande eller förvärrad icke-hematologisk toxicitet av grad  $\geq 3$ , neutropeni av grad 3 eller högre med infektion eller feber, eller hematologiska toxiciteter av grad 4. När toxicitetssymtomen har minskat till grad 1 eller baseline (återhämtning), kan behandling med IMBRUVICA återupptas med startdosen. Om toxiciteten återkommer bör den dagliga engångsdosen reduceras med en kapsel (140 mg). En andra dosreduktion på 140 mg kan övervägas vid behov. Om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer efter två dosreduktioner sätts läkemedlet ut.

Rekommenderade dosjusteringar beskrivs nedan:

<b>Toxicitets-förekomst</b>	<b>Modifiering av MCL-dos efter återhämtning</b>	<b>Modifiering av KLL/WM-dos efter återhämtning</b>
Första	omstart med 560 mg dagligen	omstart med 420 mg dagligen
Andra	omstart med 420 mg dagligen	omstart med 280 mg dagligen
Tredje	omstart med 280 mg dagligen	omstart med 140 mg dagligen
Fjärde	sätt ut IMBRUVICA	sätt ut IMBRUVICA

### *Missad dos*

Om en dos inte tas vid schemalagd tidpunkt, kan den tas så snart som möjligt samma dag med återgång till normalt schema följande dag. Patienten ska inte ta extra kapslar för att kompensera för missad dos.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter ( $\geq 65$  år).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga specifika kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion behandlades i kliniska studier med IMBRUVICA. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance över 30 ml/min). Hydrering ska bibehållas och serumkreatininnivåer övervakas regelbundet. Administrera IMBRUVICA till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) endast om nyttan uppväger risken och övervaka patienterna noggrant med avseende på tecken på toxicitet. Det finns inga data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ibrutinib metaboliseras i levern. I en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visade data en ökad exponering för ibrutinib (se avsnitt 5.2). Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) är den rekommenderade dosen 280 mg dagligen (två kapslar). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) är den rekommenderade dosen 140 mg dagligen (en kapsel). Patienterna bör övervakas med avseende på tecken på IMBRUVICA-toxicitet och anvisning för dosmodifiering bör följas vid behov. Det rekommenderas inte att IMBRUVICA ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

#### *Svår hjärtsjukdom*

Patienter med svår kardiovaskulär sjukdom var exkluderade i kliniska studier med IMBRUVICA.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

IMBRUVICA ska administreras oralt en gång dagligen med ett glas vatten vid ungefär samma tid varje dag. Kapslarna ska sväljas hela med vatten och får inte öppnas, krossas eller tuggas. IMBRUVICA får inte tas tillsammans med grapefruktjuice eller pomerans (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Blödningsrelaterade händelser

Det har förekommit rapporter om blödningar hos patienter som behandlats med IMBRUVICA, både med och utan trombocytopeni. Dessa inkluderar mindre blödningar såsom kontusion, epistaxis och peteckier, samt större blödningar, vissa dödliga, inklusive gastrointestinal blödning, intrakranial blödning och hematuri.

Patienter exkluderades från deltagande i fas 2- och 3-studier med IMBRUVICA om de behövde warfarin eller andra K-vitaminantagonister. Warfarin eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med IMBRUVICA. Kosttillskott såsom fiskolja och E-vitaminpreparat ska undvikas. Användning av IMBRUVICA hos patienter som behöver andra antikoagulantia eller läkemedel som hämmar trombocytfunktionen kan öka risken för blödningar, och särskild försiktighet ska iakttas om antikoagulantibehandling används.

Behandling med IMBRUVICA ska avbrytas minst 3 till 7 dagar före och efter kirurgi, beroende på typen av kirurgi och risken för blödningar.

Mekanismen bakom de blödningsrelaterade händelserna är inte helt klarlagd. Patienter med kongenital blödningsdiates har inte studerats.

### *Leukostas*

Fall av leukostas har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Ett stort antal cirkulerande lymfocyter (> 400 000/mikrol) kan medföra ökad risk. Överväg att tillfälligt pausa behandling med IMBRUVICA. Patienterna ska övervakas noga. Ge stödjande behandling inklusive hydrering och/eller cytoreduktion vid behov.

### *Infektioner*

Infektioner (inklusive sepsis, neutropen sepsis, bakterie-, virus- eller svampinfektioner) har observerats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Vissa av dessa infektioner har varit förknippade med inläggning på sjukhus och dödsfall. De flesta patienter med dödliga infektioner hade också neutropeni. Patienterna ska övervakas med avseende på feber, neutropeni och infektioner, och lämplig behandling mot infektioner ska påbörjas när det är indicerat. Överväg profylax enligt standardvård för patienter som löper förhöjd risk för opportunistiska infektioner.

Fall av invasiva svampinfektioner, inklusive fall av infektioner med Aspergillosis, Cryptococcosis och Pneumocystis jiroveci har rapporterats efter användning av ibrutinib. Rapporterade fall av invasiva svampinfektioner har associerats med dödliga utfall.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats efter användning av ibrutinib vid föregående eller samtidig immunsupprimerande

behandling. Läkare bör överväga PML i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Om PML misstänks ska lämpliga diagnostiska utvärderingar göras och behandlingen avbrytas tills PML har uteslutits. I tveksamma fall bör remittering till neurolog och lämpliga diagnostiska åtgärder av PML övervägas, inklusive magnetkameraundersökning, helst med kontrastmedel, undersökning av ryggmärgsvätska för påvisande av viralt JC DNA och upprepade neurologiska bedömningar.

#### *Cytopenier*

Behandlingsrelaterade cytopenier av grad 3 eller 4 (neutropeni, trombocytopeni och anemi) har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Kontrollera fullständigt blodstatus varje månad.

#### *Interstitiell lungsjukdom (ILD)*

Fall av ILD har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Övervaka patienterna för lungsymtom som tyder på ILD. Om symtom utvecklas, sätt ut IMBRUVICA och behandla ILD på lämpligt vis. Om symtom kvarstår, överväg nyttan och riskerna i samband med IMBRUVICA-behandling och följ anvisningarna för dosmodifiering.

#### *Hjärtarytmi*

Förmaksflimmer, förmaksfladder och fall av ventrikulär takyarytmi har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Fall av förmaksflimmer och förmaksfladder har rapporterats särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och tidigare anamnes med förmaksflimmer. Övervaka regelbundet alla patienter kliniskt med avseende på hjärtarytmi. Patienter som utvecklar arytmysymtom eller ny debut av dyspné, yrsel eller svimning ska utvärderas kliniskt och, om det är indicerat, ta ett elektrokardiogram (EKG).

Hos patienter som utvecklar tecken och/eller symtom på ventrikulär takyarytmi ska IMBRUVICA sättas ut temporärt och en noggrann nytta-riskbedömning göras innan behandlingen eventuellt återupptas.

Hos patienter med befintligt förmaksflimmer som kräver behandling med antikoagulantia, ska alternativa behandlingar till IMBRUVICA övervägas. Hos patienter som utvecklar förmaksflimmer under behandling med IMBRUVICA ska en noggrann bedömning av risken för tromboembolisk sjukdom göras. Hos patienter som löper stor risk och hos vilka alternativ till IMBRUVICA inte är lämpliga, ska behandling med antikoagulantia under noggrann övervakning övervägas.

#### *Tumörlyssyndrom*

Tumörlyssyndrom har rapporterats vid behandling med IMBRUVICA. Patienter med stor mängd tumörer innan behandling löper risk för tumörlyssyndrom. Patienterna ska noggrant övervakas och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

#### *Icke-melanom hudcancer*

Icke-melanoma hudcancerformer rapporterades oftare hos patienter som behandlades med IMBRUVICA än hos patienter som behandlades med jämförelseläkemedel i poolade, jämförande, randomiserade fas 3-studier. Övervaka patienterna för uppkomst av icke-melanom hudcancer.

#### *Viral reaktivering*

Fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA. Hepatit B-virus (HBV)-status ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en läkare med specialistkunskaper inom hepatit B-behandling. Om patienter har positiv hepatit B-serologi ska en leversjukdomsspecialist rådfrågas innan behandlingen påbörjas och patienten ska övervakas och hanteras i enlighet med lokal medicinsk praxis för att förhindra reaktivering av hepatit B.

### *Hypertoni*

Hypertoni har förekommit hos patienter som behandlas med IMBRUVICA (se avsnitt 4.8). Övervaka blodtrycket regelbundet hos patienter som behandlas med IMBRUVICA och sätt in eller justera blodtryckssänkande läkemedel under behandlingen med IMBRUVICA efter behov.

### *Läkemedelsinteraktioner*

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare med IMBRUVICA kan leda till ökad exponering för ibrutinib och följaktligen en större risk för toxicitet. Motsatt kan samtidig administrering av CYP3A4-inducerare leda till minskad IMBRUVICA-exponering och följaktligen en risk för avsaknad av effekt. Samtidig användning av IMBRUVICA och starka CYP3A4-hämmare och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare ska således undvikas om det är möjligt, och samtidig administrering ska bara övervägas när den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken. Patienterna ska övervakas noggrant med avseende på tecken på IMBRUVICA-toxicitet om en CYP3A4-hämmare måste användas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Om en CYP3A4-inducerare måste användas ska patienten övervakas noggrant med avseende på tecken på avsaknad av effekt av IMBRUVICA.

### *Kvinnor i fertil ålder*

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA (se avsnitt 4.6).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ibrutinib metaboliseras främst via cytokrom P450 3A4-enzym (CYP3A4).

### Medel som kan öka plasmakoncentrationerna av ibrutinib

Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

### *Starka CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av ketokonazol, en mycket stark CYP3A4-hämmare, till 18 fastande, friska försökspersoner, ökade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) för ibrutinib 29- respektive 24-faldigt. Simuleringar under fastande förhållanden tydde på att den starka CYP3A4-hämmaren klaritromycin kan öka AUC för ibrutinib med en faktor 14. Hos patienter med B-cells maligniteter som tar IMBRUVICA med mat, ledde samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren vorikonazol till en 6,7-faldig ökning av  $C_{max}$  och en 5,7-faldig ökning av AUC. Starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol och posakonazol) bör undvikas. Om nyttan uppväger risken och en stark CYP3A4-hämmare måste användas, bör dosen av IMBRUVICA sänkas till 140 mg (en kapsel) så länge hämmaren används, eller så ska IMBRUVICA-behandlingen avbrytas tillfälligt (i 7 dagar eller mindre). Övervaka patienterna noggrant avseende toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Måttliga CYP3A4-hämmare*

Hos patienter med B-cells maligniteter som tar IMBRUVICA med mat, ledde samtidig administrering av CYP3A4-hämmaren erytromycin till en 3,4-faldig ökning av  $C_{max}$  och en 3,0-faldig ökning av AUC. Om en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron och dronedaron) är indicerad ska IMBRUVICA-dosen reduceras till 280 mg (två kapslar) så länge hämmaren används. Övervaka patienten noggrant med avseende på toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Svaga CYP3A4-hämmare*

Simuleringar under fasteförhållanden tyder på att de svaga CYP3A4-hämmarna azitromycin och fluvoxamin kan öka AUC för ibrutinib < 2 faldigt. Ingen dosjustering krävs vid kombination med svaga hämmare. Övervaka patienten noggrant med avseende på toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov.

Samtidig administrering av grapefruktjuice som innehåller CYP3A4-hämmare, till åtta friska försökspersoner ökade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) av ibrutinib cirka 4 respektive 2 gånger. Grapefrukt och pomerans bör undvikas under behandling med IMBRUVICA, eftersom dessa innehåller måttliga hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.2).

#### Medel som kan minska plasmakoncentrationerna av ibrutinib

Administrering av IMBRUVICA tillsammans med inducerare av CYP3A4 kan minska plasmakoncentrationerna av ibrutinib.

Samtidig administrering av rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, till 18 fastande, friska försökspersoner minskade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) för ibrutinib med 92 % respektive 90 %. Undvik samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). Medel som innehåller johannesört är kontraindicerade vid behandling med IMBRUVICA eftersom effekten kan minska. Överväg alternativa läkemedel med mindre CYP3A4-induktion. Om nyttan uppväger risken och en stark eller måttlig CYP3A4-inducerare måste användas, övervaka patienten noggrant för avsaknad av effekt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Svaga inducerare kan användas samtidigt med IMBRUVICA, men patienterna ska övervakas noggrant för eventuell avsaknad av effekt.

Ibrutinib har en pH-beroende löslighet, med lägre löslighet vid högre pH. Ett lägre  $C_{max}$  observerades hos fastande, friska försökspersoner som fick en engångsdos ibrutinib på 560 mg efter att ha tagit 40 mg omeprazol en gång dagligen i 5 dagar (se avsnitt 5.2). Det finns ingen evidens för att detta lägre  $C_{max}$  skulle ha någon klinisk betydelse, och läkemedel som ökar pH i magsäcken (t.ex. protonpumpshämmare) har använts utan begränsningar i de pivotala kliniska studierna.

#### Medel vars plasmakoncentrationer kan påverkas av ibrutinib

Ibrutinib är en hämmare av P-gp och bröstcancerresistent protein (BCRP) *in-vitro*. Eftersom det saknas kliniska data för denna interaktion kan det inte uteslutas att ibrutinib skulle kunna hämma intestinallyt P-gp och BCRP efter en terapeutisk dos. För att minimera potentialen för en interaktion i mag-tarmkanalen bör orala P-gp- eller BCRP-substrat med smal terapeutisk bredd, såsom digoxin eller metotrexat, tas minst 6 timmar före eller efter IMBRUVICA. Ibrutinib kan också hämma BCRP i levern och öka exponeringen av läkemedel som genomgår BCRP-medierad hepatisk efflux, t.ex. rosuvastatin.

Baserat på *in vitro*-data är ibrutinib en svag reversibel hämmare av CYP3A4 på tarmnivå och kan således öka exponeringen för CYP3A4-substrat som är känsliga för CYP3A-metabolism i tarmen. Inga kliniska data finns tillgängliga för den här interaktionen. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ibrutinib och oral administrering av CYP3A4-substrat med smal terapeutisk bredd (såsom dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, ciklosporin, sirolimus och takrolimus).

Baserat på *in vitro*-data är ibrutinib en svag inducerare av CYP2B6 och kan ha potentialen att påverka expressionen av andra enzymer och transportörer, som regleras via den konstitutiva androstanreceptorn (CAR), t.ex. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 och MRP2. Den kliniska relevansen är inte känd, men exponeringen för substrat för CYP2B6 (såsom efavirenz och bupropion) och för enzymer som regleras samtidigt kan vara nedsatt vid samtidig administrering med ibrutinib.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder hos kvinnor

Baserat på fynd i djurstudier kan IMBRUVICA orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor. Kvinnor ska undvika att bli gravida under tiden de tar IMBRUVICA och i upp till 3 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder måste således använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med IMBRUVICA och i upp till 3 månader efter avslutad behandling. Det är inte känt om ibrutinib minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska använda en barriärmetod som tillägg.

### Graviditet

IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. Det finns inga data från användningen av IMBRUVICA hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

Det är inte känt om ibrutinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med IMBRUVICA.

### Fertilitet

Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga observerades hos han- eller honråttor upp till den testade maxdosen, 100 mg/kg/dag (Human Equivalent Dose [HED]16 mg/kg/dag) (se avsnitt 5.3). Inga data från människa finns tillgängliga vad gäller effekten av ibrutinib på fertiliteten.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

IMBRUVICA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 1 200 patienter behandlade med IMBRUVICA i tre kliniska fas 2-studier och sex randomiserade fas 3-studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion. Patienter behandlade för MCL i kliniska studier fick 560 mg IMBRUVICA en gång dagligen och patienter behandlade för KLL eller WM i kliniska studier fick 420 mg IMBRUVICA en gång dagligen. Alla patienter i kliniska studier fick IMBRUVICA fram till sjukdomsprogression eller tills det inte längre tolererades.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var diarré, utslag, blödning (t.ex. blåmärken), neutropeni, muskuloskeletal smärta, illamående och trombocytopeni. De vanligaste biverkningar av grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) var neutropeni, pneumoni och trombocytopeni.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar hos patienter behandlade med ibrutinib för B-cells maligniteter och biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar hos patienter med B-cells maligniteter rapporterade från kliniska studier eller via övervakning efter marknadsintroduktion<sup>†</sup>**

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader (%)	Grad $\geq 3$ (%)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Pneumoni* <sup>#</sup>	16	10
		Övre luftvägsinfektion	18	1
		Hudinfektion*	14	3
	Vanliga	Sepsis* <sup>#</sup>	5	4
		Urinvägsinfektion	10	2
Sinusit*		10	1	



	Mindre vanliga	Infektioner orsakade av kryptokocker*	< 1	0
		Infektioner orsakade av Pneumocystis* <sup>#</sup>	1	1
		Infektioner orsakade av Aspergillus*	1	< 1
		Reaktivering av hepatit B <sup>@</sup>	< 1	< 1
Neoplasmer, benigna eller maligna (inkl. cystor och polyper)	Vanliga	Icke-melanom hudcancer*	6	1
		Basalcellscarcinom	3	< 1
		Skivepitelcarcinom	2	< 1
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	30	26
		Trombocytopeni	21	10
	Vanliga	Febril neutropeni	5	5
		Leukocytos	2	1
		Lymfocytos	1	1
	Sällsynta	Leukostas	< 1	< 1
Immunsystemet	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom* <sup>#,a</sup>	2	< 1
Metabolism och nutrition	Vanliga	Tumörlyssyndrom <sup>a</sup>	1	1
		Hyperurikemi	8	2
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk	13	1
	Vanliga	Perifer neuropati* <sup>a</sup>	5	< 1
		Yrsel	9	0
Ögon	Vanliga	Dimsyn	7	0
Hjärtat	Vanliga	Förmaksflimmer	7	4
	Mindre vanliga	Ventrikulär takyarytmi* <sup>a,b</sup>	1	< 1
Blodkärl	Mycket vanliga	Blödning* <sup>#</sup>	31	1
		Blåmärken*	22	1
		Hypertoni*	12	5
	Vanliga	Epistaxis	8	< 1
		Petekier	7	0
	Mindre vanliga	Subduralhematom <sup>#</sup>	1	1
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	39	3
		Kräkningar	13	< 1
		Stomatit*	12	1
		Illamående	25	1
		Förstoppning	16	< 1
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Leversvikt* <sup>a</sup>	< 1	< 1
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag*	31	3
	Vanliga	Urtikaria <sup>a</sup>	1	< 1
		Erytem <sup>a</sup>	2	0
		Onykoklas <sup>a</sup>	3	0
	Mindre vanliga	Angioödem <sup>a</sup>	< 1	< 1
	Pannikulit* <sup>a</sup>	1	0	
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom <sup>a</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi	14	1
		Muskelspasmer	14	< 1
		Muskuloskeletala smärta*	30	3
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber	20	2
		Perifert ödem	15	1

<sup>†</sup> Frekvenserna är avrundade till närmaste heltal.

\* Inkluderar flera biverkningstermer.

# Inkluderar händelser med dödlig utgång.

@ LLT (Lower Level Term) som använts för urval.

<sup>a</sup> Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

<sup>b</sup> Frekvens beräknad utifrån kliniska monoterapi studier.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Utsättning och dosreduktion på grund av biverkningar*

Av de 1 200 patienterna behandlade med IMBRUVICA för B-cells maligniteter avbröt 5 % behandlingen i första hand på grund av biverkningar. Dessa inkluderade pneumoni, förmaksflimmer, blödning och trombocytopeni. Biverkningar som ledde till dosreduktion förekom hos cirka 7 % av patienterna.

#### *Äldre*

Av de 1 200 patienterna behandlade med IMBRUVICA var 64 % över 65 år eller äldre. Pneumoni av grad 3 eller högre förekom mer frekvent hos äldre patienter behandlade med IMBRUVICA (12 % av patienterna  $\geq$  65 år jämfört med 7 % patienter  $<$  65 års ålder).

### Långtidssäkerhet

Långtidssäkerhetsdata under 4 år från 1 177 patienter (KLL/SLL n = 807 och MCL n = 370) som behandlades med IMBRUVICA analyserades. Mediantiden för behandling av KLL/SLL var 45 månader där 70 % och 40 % av patienterna fick behandling i mer än 2 år respektive 4 år. Mediantiden för behandling av MCL var 11 månader där 31 % och 14 % av patienterna fick behandling i mer än 2 år respektive 4 år. Den övergripande kända säkerhetsprofilen för IMBRUVICA-exponerade patienter förblev stabil, med undantag för en ökande prevalens av hypertoni, utan några nya identifierade säkerhetsfaktorer. Prevalensen för hypertoni av grad 3 eller högre var 4 % (år 0-1), 6 % (år 1-2), 8 % (år 2-3) och 8 % (år 3-4). Incidensen för 4-årsperioden var 10 %.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsade data på effekterna av överdosering av IMBRUVICA. Ingen högsta tolererad dos uppnåddes i fas 1-studien i vilken patienterna fick upp till 12,5 mg/kg/dag (1 400 mg/dag). I en separat studie fick en frisk individ som hade fått en dos på 1 680 mg reversibla grad 4 förhöjda leverenzymmer (aspartataminotransferas (ASAT) och alaniaminotransferas (ALAT)). Det finns ingen specifik antidot mot IMBRUVICA. Patienter som har intagit mer än den rekommenderade dosen ska övervakas noggrant och ges lämplig understödande behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE27.

#### Verkningsmekanism

Ibrutinib är en potent, lågmolekylär hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK). Ibrutinib bildar en kovalent bindning med en cysteinrest (Cys-481) i det aktiva sätet hos BTK, vilket leder till ihållande hämning av BTK:s enzymatiska aktivitet. BTK, som tillhör Tec-kinasfamiljen, är en viktig signalmolekyl i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive MCL, diffust storcelligt B-cellslymfom, follikulärt lymfom och KLL. BTK:s centrala roll vid signalering via ytreceptorer på B-cellerna resulterar i aktivering av signalvägar som är nödvändiga för B-cellernas transport, kemotaxi och adhesion. Prekliniska studier har visat att ibrutinib effektivt hämmar malign proliferation och överlevnad hos B-celler *in vivo* liksom cellmigration och substratadhesion *in vitro*.

#### Lymfocytos

Vid initiering av behandling har en reversibel ökning av antalet lymfocyter (dvs.  $\geq$  50 % ökning från baseline och absolutantalet  $\geq$  5 000/mikrol), ofta i samband med reducerad lymfadenopati, observerats

hos omkring tre fjärdedelar av patienter med KLL som behandlats med IMBRUVICA. Denna effekt har också observerats hos omkring en tredjedel av patienter med recidiverande eller refraktär MCL som behandlats med IMBRUVICA. Denna observerade lymfocytos är en farmakodynamisk effekt och ska inte betraktas som progressiv sjukdom i frånvaro av andra kliniska fynd. Vid båda sjukdomstyperna förekommer lymfocytos under den första månaden av behandling med IMBRUVICA och försvinner vanligtvis inom en mediantid på 8,0 veckor hos patienter med MCL och 14 veckor hos patienter med KLL. En stor ökning av antalet cirkulerande lymfocyter (t.ex. > 400 000/mikrol) har observerats hos en del patienter.

Lymfocytos observerades inte hos patienter med WM behandlade med IMBRUVICA.

#### Trombocyttaggregation *in vitro*

I en *in vitro*-studie uppvisade ibrutinib hämning av kollageninducerad trombocyttaggregation. Ibrutinib visade ingen signifikant hämning av trombocyttaggregation vid användning av andra agonister för trombocyttaggregation.

#### Effekt på QT/QTc-intervall och kardiell elektrofysiologi

Effekten av ibrutinib på QTc-intervallet utvärderades hos 20 friska män och kvinnor i en randomiserad, dubbelblind, specialiserad QT-studie med placebo och positiva kontroller. Vid en supratherapeutisk dos på 1 680 mg förlängde inte ibrutinib QTc-intervallet i någon klinisk relevant omfattning. Den högsta övre gränsen i 2-sidigt 90 % CI för de baseline-justerade genomsnittliga skillnaderna mellan ibrutinib och placebo var under 10 ms. I samma studie observerades en koncentrationsberoende förkortning av QTc-intervallet (-5,3 ms [90 % CI: -9,4; -1,1] vid ett C<sub>max</sub> på 719 ng/ml efter den supratherapeutiska dosen på 1 680 mg).

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *MCL*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA hos patienter med recidiverande eller refraktärt MCL utvärderades i en enda öppen, fas 2 multicenterstudie (PCYC-1104-CA) med 111 patienter. Medianåldern var 68 år (spridning: 40 till 84 år), 77 % var män och 92 % var kaukasier. Patienter med funktionsstatus enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) på 3 eller högre exkluderades från studien. Mediantiden sedan diagnos var 42 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 3 (spridning: 1 till 5 behandlingar), inklusive 35 % med tidigare högdos kemoterapi, 43 % med tidigare bortezomib, 24 % med tidigare lenalidomid och 11 % med tidigare autolog eller allogen stamcellstransplantation. Vid baseline hade 39 % av patienterna stor tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 49 % hade hög risk med förenklat MIPI score (Simplified MCL International Prognostic Index) och 72 % hade avancerad sjukdom (extranodalt engagemang och/eller benmärgsengagemang) vid screening.

IMBRUVICA administrerades oralt i dosen 560 mg en gång dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Tumörrespons bedömdes enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (*International Working Group*). Den primära endpointen i denna studie var prövarbedömd totalrespons (*Overall Response Rate*, ORR). Svaren på IMBRUVICA visas i tabell 2.

**Tabell 2: ORR och DOR hos patienter med recidiverande eller refraktärt MCL (studie PCYC-1104-CA)**

	<b>Total n = 111</b>
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediantid för DOR (CR+PR) (månader)	17,5 (15,8, NR)
Mediantid till initialt svar, månader (spridning)	1,9 (1,4-13,7)
Mediantid till CR, månader (spridning)	5,5 (1,7-11,5)

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; DOR = svarsduration (*duration of response*); ORR = totalrespons (*overall response rate*); PR = partiellt svar; NR = ej uppnådd

Effektdata utvärderades ytterligare av en oberoende granskningskommitté (*Independent Review Committee*, IRC), vilket visade en ORR på 69 %, med en frekvens för CR (komplett svar) på 21 % och en frekvens för PR (partiellt svar) på 48 %. Den oberoende granskningskommittén uppskattade att mediantiden för svarsduration (DOR) var 19,6 månader.

Det totala svaret på IMBRUVICA var oberoende av tidigare behandling, inklusive bortezomib och lenalidomid, eller bakomliggande riskfaktorer/prognostiska faktorer, stor tumörbörda, kön eller ålder.

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA demonstrerades i en randomiserad, multicenter, oblindad fas 3-studie som omfattade 280 patienter med MCL som hade fått minst en tidigare behandling (studie MCL3001). Patienterna randomiserades 1:1 till att få IMBRUVICA oralt i dosen 560 mg en gång dagligen i 21 dagar eller temsirolimus intravenöst i dosen 175 mg på dagarna 1, 8, 15 av den första cykeln och sedan 75 mg på dagarna 1, 8, 15 för varje efterföljande 21-dagarscykel. Behandlingen i båda armarna fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern var 68 år (intervall på 34-88 år), 74 % var män och 87 % var kaukasier. Mediantiden sedan diagnos var 43 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 9 behandlingar), inklusive 51 % med tidigare högdos kemoterapi, 18 % med tidigare bortezomib, 5 % med tidigare lenalidomid och 24 % med tidigare stamcellstransplantation. Vid baseline hade 53 % av patienterna stor tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 21 % hade hög risk med förenklat MIPI score, 60 % hade extranodalt engagemang och 54 % hade benmärgsengagemang vid screening.

Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av IRC enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (*International Working Group*). Effektergebnaten för studien MCL3001 visas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS visas i figur 1.

**Tabell 3: Effektergebnat hos patienter med recidiverande eller refraktär MCL (studie MCL3001)**

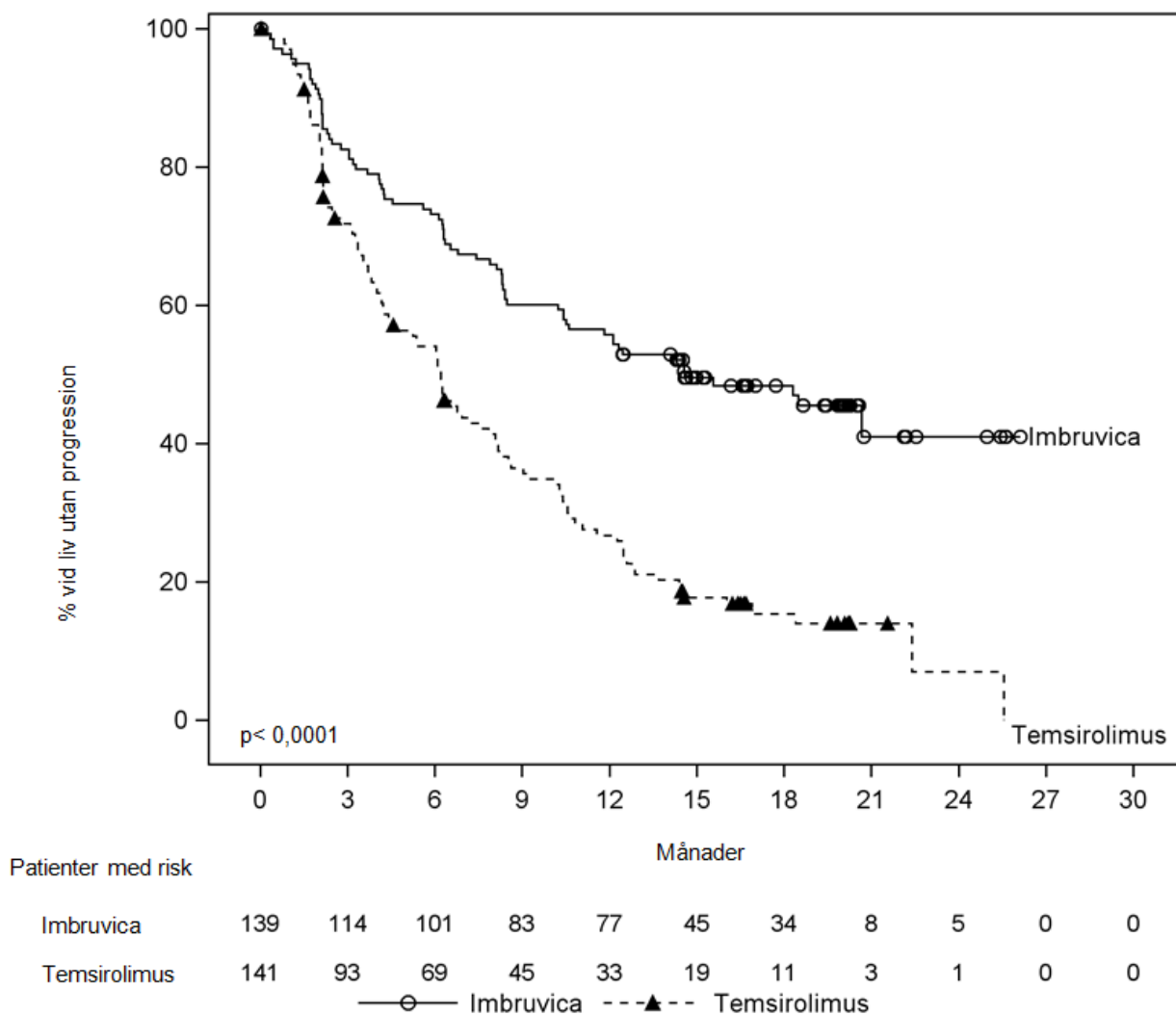
Endpoint	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS <sup>a</sup>		
Median PFS (95 % CI), (månader)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-value	p < 0,0001	

NE = kan inte uppskattas; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*)

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

En mindre andel av patienterna som behandlades med ibrutinib upplevde ett kliniskt betydelsefullt förvärrande av lymfomsymtomen jämfört med temsirolimus (27 % mot 52 %) och det tog längre tid innan symtomen förvärrades med ibrutinib jämfört med temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie MCL3001**



### KLL

*Patienter som tidigare inte behandlats för KLL*

#### Monoterapi

En randomiserad, multicenter, oblandad fas 3-studie (PCYC-1115-CA) av IMBRUVICA jämfört med klorambucil gjordes hos patienter som var 65 år eller äldre och hade behandlingsnaiv KLL. Patienter mellan 65 och 70 år behövde ha minst en komorbiditet som uteslöt användning av förstahandsbehandling med kemo- immunterapi med fludarabin, cyklofosfamid och rituximab. Patienterna (n = 269) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller klorambucil med en startdos på 0,5 mg/kg på dag 1 och 15 för varje 28-dagarscykel under maximalt 12 cykler, med tillåten individuell dosökning upp till 0,8 mg/kg beroende på tolerabiliteten. Efter bekräftad sjukdomsprogression kunde patienter som fått klorambucil gå över till ibrutinib.

Medianåldern var 73 år (intervall på 65-90 år), 63 % var män och 91 % var kaukasier. Nittioen procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1 som baslinje medan 9 % hade en funktionsstatus enligt ECOG på 2. Studien inkluderade 269 patienter med KLL. Vid baslinjen hade 45 % av patienterna nått ett avancerat kliniskt stadium (stadium III eller IV enligt Rai), 35 % av patienterna hade minst en tumör  $\geq 5$  cm, 39 % hade anemi vid baslinjen, 23 % hade trombocytopeni vid baslinjen, 65 % hade förhöjt  $\beta 2$ -mikroglobulin  $> 3500$  mikrog/l, 47 % hade CrCL  $< 60$  ml/min, 20 % av patienterna hade del11q, 6 % av patienterna hade del17p/tumörprotein 53-mutation (TP53) och 44 % av patienterna hade omuterad variabel del av immunglobulinets tunga kedja (IGHV).

Progressionsfri överlevnad (*Progression Free Survival*, PFS), bedömd av en IRC enligt International Workshop on CLL (IWCLL)-kriterier, indikerade en statistiskt signifikant riskminskning på 84 % för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effektergebnaten för studie PCYC-1115-CA visas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och total överlevnad (*Overall Survival*, OS) visas i figur 2 respektive figur 3.

Där var en statistiskt signifikant ihållande förbättring av blodplättar och hemoglobin i ITT-populationen till förmån för ibrutinib gentemot klorambucil. Hos patienter med cytopeni vid baslinjen var den ihållande förbättringen av blodstatus med ibrutinib respektive klorambucil: blodplättar 77,1 % mot 42,9 %; hemoglobin 84,3 % mot 45,5 %.

**Tabell 4: Effektergebnat i studien PCYC-1115-CA**

Endpoint	IMBRUVICA N = 136	Klorambucil N = 133
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	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-värde	< 0,0001	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Antal dödsfall (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR <sup>b</sup> (95 % CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

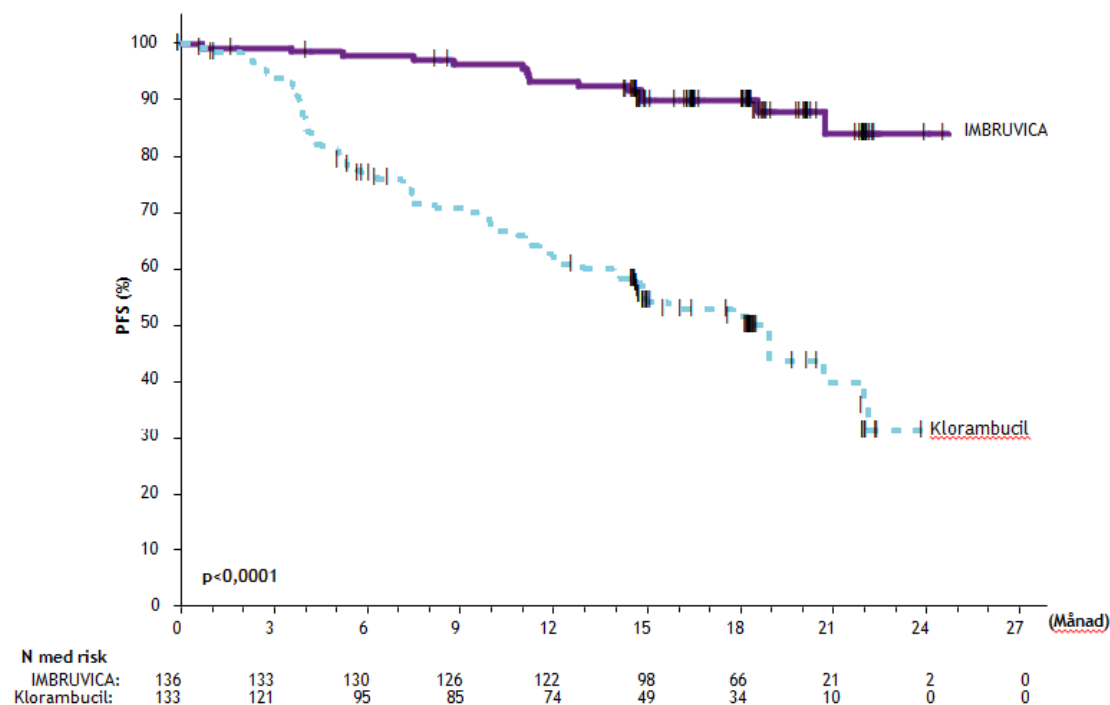
CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*);

OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*); PR = partiellt svar

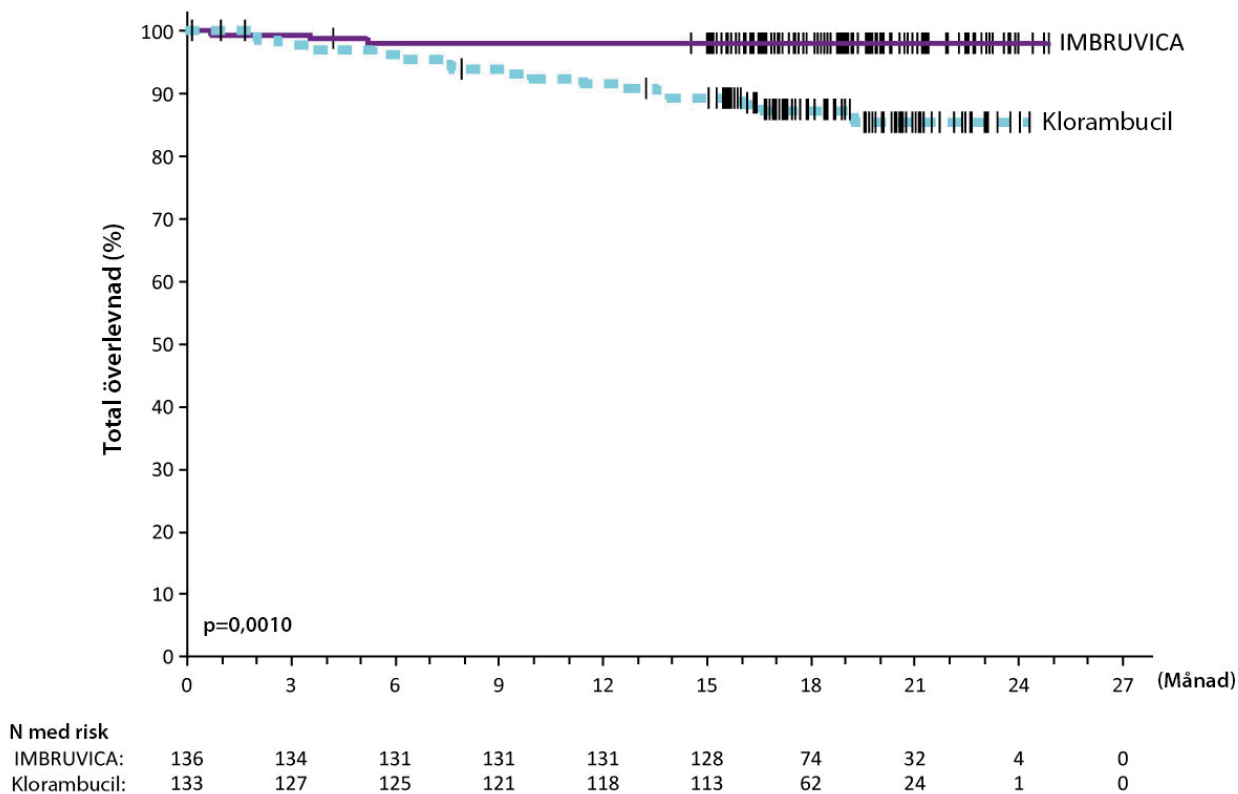
<sup>a</sup> Utvärderad av IRC, mediantid uppföljning 18,4 månader.

<sup>b</sup> Mediantid för OS uppnåddes ej för båda grupperna. p < 0,005 för OS.

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA**



**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för OS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA**

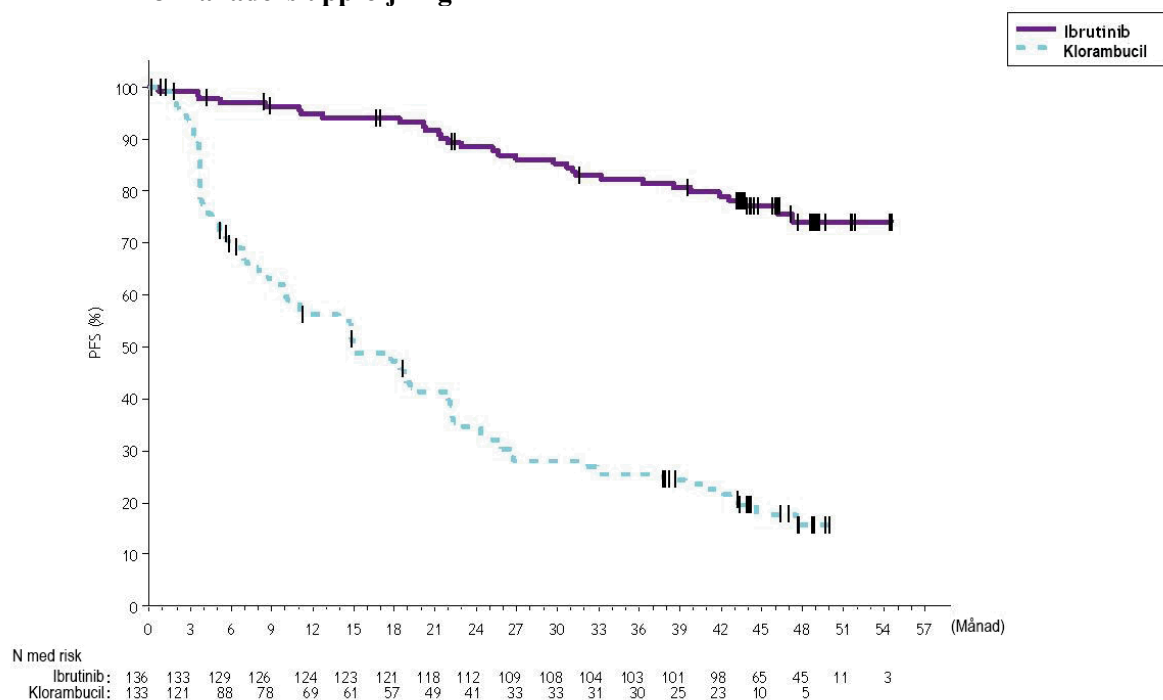


#### 48-månaders uppföljning

Med en medianuppföljningstid på 48 månader i studie PCYC-1115-CA och dess förlängningsstudie observerades en 86 % minskning av risken för dödsfall eller progression enligt prövarens bedömning för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Medianen för prövarbedömd PFS uppnåddes inte i IMBRUVICA-gruppen och var 15 månader [95 % CI (10,22, 19,35)] i klorambucil-gruppen; (HR = 0,14 [95 % CI (0,09, 0,21)]). Den 4-åriga PFS-skattningen var 73,9 % i IMBRUVICA-gruppen respektive 15,5 % i klorambucilgruppen. Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 4. Prövarbedömd ORR var 91,2 % i IMBRUVICA-gruppen jämfört med 36,8 % i klorambucilgruppen. CR-frekvensen enligt IWCLL-kriterierna var 16,2 % i IMBRUVICA-gruppen jämfört med 3,0 % i klorambucilgruppen. Vid tidpunkten för långtidsuppföljningen övergick totalt 73 försökspersoner (54,9 %), som ursprungligen randomiserats till klorambucilgruppen, till ibrutinib som cross-over behandling. Kaplan-Meier-skattningen för OS vid 48 månader var 85,5 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1115-CA var bestående hos alla högriskpatienter med del17p/TP53-mutation, del11q och/eller omuterad IGHV.

**Figur 4: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA med 48 månaders uppföljning**



### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA hos patienter med behandlingsnaiv KLL/SLL utvärderades ytterligare i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (PCYC-1130-CA) av IMBRUVICA i kombination med obinutuzumab jämfört med klorambucil i kombination med obinutuzumab. Studien inkluderade patienter som var 65 år eller äldre eller < 65 år med samexisterande medicinska tillstånd, nedsatt njurfunktion uppmätt som kreatininclearance < 70 ml/min, eller förekomst av del17p/TP53-mutation. Patienterna (n = 229) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller klorambucil i en dos på 0,5 mg/kg på dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel i 6 cykler. I båda grupperna fick patienterna 1 000 mg obinutuzumab på dag 1, 8 och 15 i den första cykeln, följt av behandling på den första dagen i efterföljande 5 cykler (totalt 6 cykler, 28 dagar vardera). Den första dosen obinutuzumab delades upp mellan dag 1 (100 mg) och dag 2 (900 mg).

Medianåldern var 71 år (intervall på 40–87 år), 64 % var män och 96 % var kaukasier. Alla patienter hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 (48 %) eller 1–2 (52 %) som baseline. Vid baseline hade 52 % nått ett avancerat kliniskt stadium (stadium III eller IV enligt Rai), 32 % av patienterna hade stor tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 44 % hade anemi vid baseline, 22 % hade trombocytopeni vid baseline, 28 % hade CrCL < 60 ml/min, och medianen för CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) var 4 (intervall på 0–12). Vid baseline hade 65 % av patienterna KLL/SLL med högriskfaktorer (del17p/TP53-mutation [18 %], del11q [15 %] eller omuterad IGHV [54 %]).

Progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av IRC enligt IWCLL-kriterierna visade på 77 % statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Med en medianuppföljningstid av studien på 31 månader uppnåddes inte medianen för PFS i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab och var 19 månader i gruppen klorambucil+obinutuzumab. Effektnsultatet för studie PCYC-1130-CA visas i tabell 5 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 5.

**Tabell 5: Effektnsultat i studie PCYC-1130-CA**

Endpoint	IMBRUVICA+obinutuzumab N = 113	Klorambucil+obinutuzumab N = 116
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	24 (21,2)	74 (63,8)



Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95 % CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
<b>Total svarsfrekvens<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
CR <sup>b</sup>	19,5	7,8
PR <sup>c</sup>	69,0	65,5

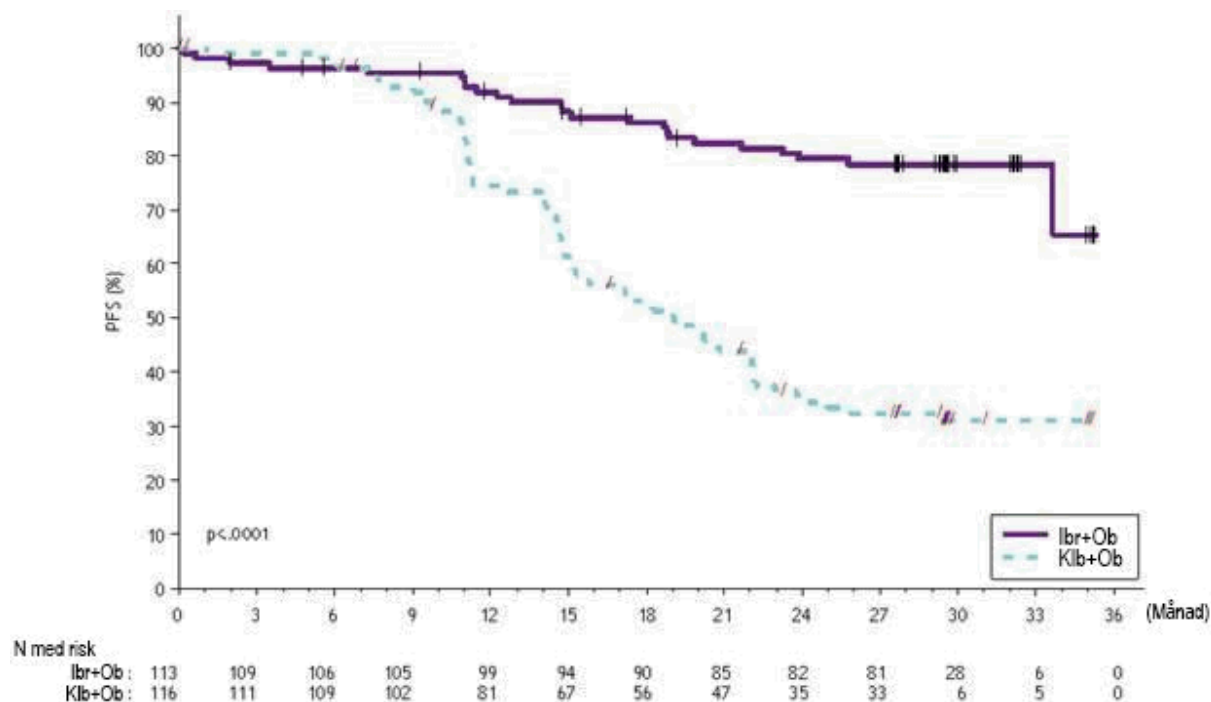
CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; PR=partiellt svar.

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> Inkluderar 1 patient i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab med ett fullständigt svar med ofullständig mägåterhämtning (CRi).

<sup>c</sup> PR = PR + nPR.

**Figur 5: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1130-CA**



Behandlingseffekten av ibrutinib var bestående i hela högriskpopulationen med KLL/SLL (del17p/TP53-mutation, del11q eller omuterad IGHV), med en PFS HR på 0,15 [95 % CI (0,09, 0,27)], vilket visas i tabell 6. Skattningarna av den 2-åriga PFS-frekvensen för högriskpopulationen med KLL/SLL var 78,8 % [95 % CI (67,3, 86,7)] och 15,5 % [95 % CI (8,1, 25,2)] i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab respektive gruppen klorambucil+obinutuzumab.

**Tabell 6: Subgruppsanalys av PFS (studie PCYC-1130-CA)**

	N	Riskkvot	95 % CI
Alla patienter	229	0,231	0,145, 0,367
<b>Hög risk (del17p/TP53/del11q/omuterad IGHV)</b>			
Ja	148	0,154	0,087, 0,270
Nej	81	0,521	0,221, 1,231
<b>Del17p/TP53</b>			
Ja	41	0,109	0,031, 0,380
Nej	188	0,275	0,166, 0,455
<b>FISH</b>			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Övriga	162	0,302	0,176, 0,520
<b>Omuterad IGHV</b>			
Ja	123	0,150	0,084, 0,269
Nej	91	0,300	0,120, 0,749

<b>Ålder</b>			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
<b>Stor tumörbörda</b>			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
<b>Rai-stadium</b>			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
<b>ECOG per CRF</b>			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Riskkvot baserad på icke-stratifierad analys

Infusionsrelaterade reaktioner oavsett grad observerades hos 25 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+obinutuzumab och hos 58 % av patienterna som behandlades med klorambucil+obinutuzumab. Infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller högre eller allvarliga infusionsrelaterade reaktioner observerades hos 3 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+obinutuzumab och hos 9 % av patienterna som behandlades med klorambucil+obinutuzumab.

#### *Patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling*

##### *Monoterapi*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA hos patienter med KLL visades i en okontrollerad studie och i en randomiserad, kontrollerad studie. Den öppna multicenterstudien (PCYC-1102-CA) inkluderade 51 patienter med recidiverande eller refraktär KLL, vilka fick 420 mg en gång dagligen. IMBRUVICA gavs till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern var 68 år (spridning: 37 till 82 år), mediantid sedan diagnos var 80 månader och medianantal tidigare behandlingar var 4 (spridning: 1 till 12 behandlingar), inklusive 92,2 % med tidigare nukleosidanalog, 98,0 % med tidigare rituximab, 86,3 % med tidigare alkylerare, 39,2 % med tidigare bendamustin och 19,6 % med tidigare ofatumumab. Vid baseline hade 39,2 % av patienterna Rai-stadium IV, 45,1 % hade stor tumörbörda (≥ 5 cm), 35,3 % hade 17p-deletion och 31,4 % hade 11q-deletion.

ORR bedömdes enligt kriterierna från IWCLL från 2008 av prövare och IRC. Efter en medianuppföljningstid på 16,4 månader var ORR enligt IRC för de 51 recidiverande eller refraktära patienterna 64,7 % (95 % CI: 50,1 %; 77,6 %), alla PR. ORR inklusive PR med lymfocytos var 70,6 %. Mediantid till svar var 1,9 månader. DOR-intervallet var 3,9 till 24,2+ månader. Mediantid för DOR nåddes inte.

En randomiserad, öppen, fas 3-multicenterstudie av IMBRUVICA jämfört med ofatumumab (PCYC-1112-CA) genomfördes på patienter med recidiverande eller refraktär KLL. Patienterna (n = 391) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller ofatumumab i upp till 12 doser (300/2 000 mg). Femtiosju patienter som randomiserades till att få ofatumumab gick efter progression över till att få IMBRUVICA. Medianåldern var 67 år (spridning: 30 till 88 år), 68 % var män och 90 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantiden sedan diagnos var 91 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 13 behandlingar). Vid baseline hade 58 % av patienterna minst en tumör på ≥ 5 cm. Trettiofå procent av patienterna hade 17p-deletion (där 50 % av patienterna hade 17p-deletion/TP53-mutation), 24 % hade 11q-deletion och 47 % av patienterna hade omuterad IGHV.

Progressionsfri överlevnad (*Progression Free Survival*, PFS), bedömd av en IRC enligt IWCLL-kriterier, indikerade en statistiskt signifikant riskminskning på 78 % för dödsfall eller progression för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Analys av OS visade en statistiskt signifikant riskminskning på 57 % för dödsfall för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Effektnät för studie PCYC-1112-CA visas i tabell 7.

**Tabell 7: Effektergebnat hos patienter med KLL (studie PCYC-1112-CA)**

Endpoint	IMBRUVICA n = 195	Ofatumumab n = 196
Mediantid för PFS	Ej uppnådd	8,1 månader
	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 inklusive PR med lymfocytos <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*); PR = partiellt svar

<sup>a</sup> Mediantid för total överlevnad uppnåddes ej för båda grupperna.  $p < 0,005$  för OS.

<sup>b</sup> Patienter randomiserade till att få ofatumumab censurerades bort när behandling med IMBRUVICA påbörjades om det var tillämpligt.

<sup>c</sup> Känslighetsanalys i vilken crossover-patienter från ofatumumab-gruppen censurerades inte bort vid datumet för första dosen av IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Enligt oberoende granskningskommitté (IRC). Upprepade DT-undersökningar krävdes för att bekräfta svar.

<sup>e</sup> Alla PR uppnåddes,  $p < 0,0001$  för ORR.

Medianuppföljningstid av studie = 9 månader

Effekten var likartad i alla undersökta subgrupper, inklusive hos patienter med och utan 17p-deletion, en fördefinierad stratifieringsfaktor (tabell 8).

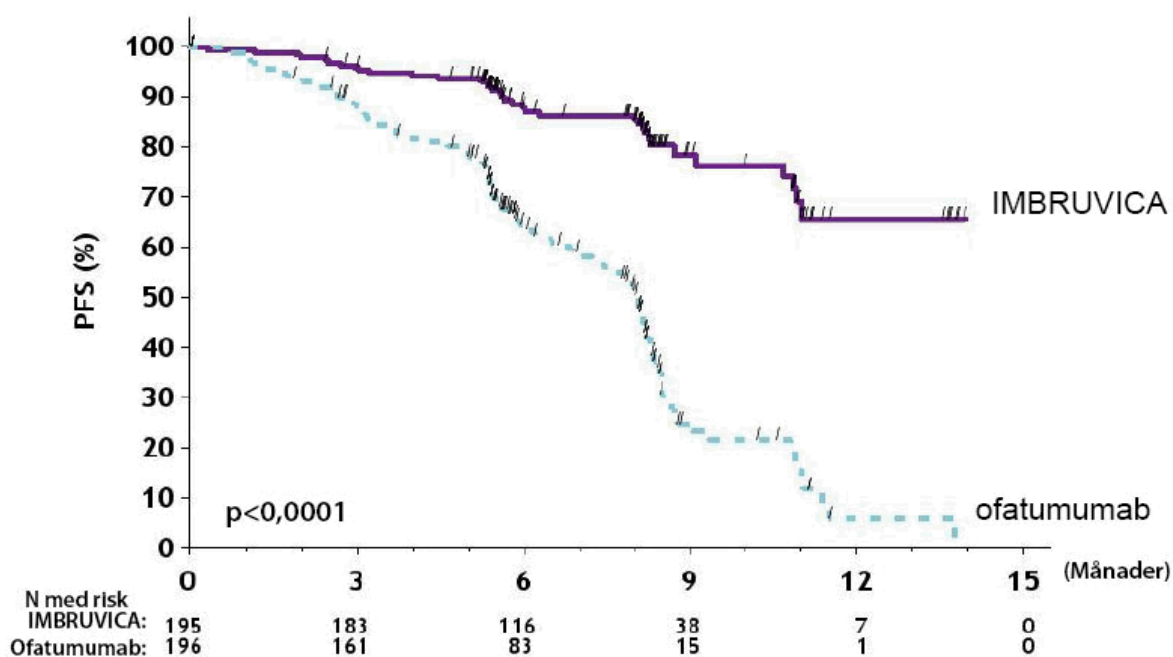
**Tabell 8: Subgruppsanalys av PFS (studie PCYC-1112-CA)**

	N	Riskkvot	95 % CI
Alla patienter	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nej	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktär sjukdom mot purinanalogs			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nej	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ålder			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Antal tidigare behandlingar			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Stor tumörbörda			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskkvot baserad på icke-stratifierad analys

Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) visas i figur 6.

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1112-CA**

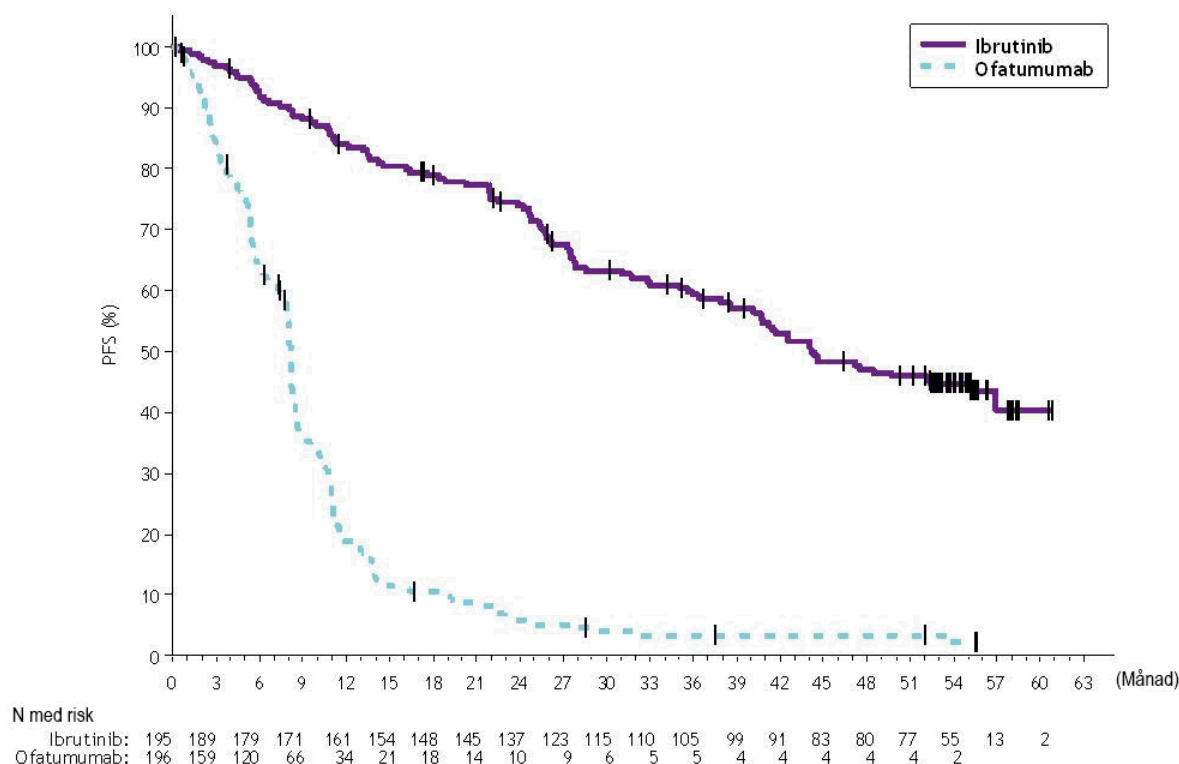


#### 56-månaders uppföljning

Med en medianuppföljningstid på 56 månader i studie PCYC-1112-CA observerades en 86 % minskning av risken för dödsfall eller progression enligt prövarens bedömning för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Medianen för prövarbedömd PFS enligt IWCLL-kriterierna var 44,1 månader [95 % CI (38,54, 56,87)] i IMBRUVICA-gruppen respektive 8,1 månader [95 % CI (7,79, 8,25)] i ofatumumabgruppen; HR = 0,14 [95 % CI (0,11, 0,19)]. Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 7. Prövarbedömd ORR i IMBRUVICA-gruppen var 87,2 % jämfört med 22,4 % i ofatumumabgruppen. Vid tidpunkten för långtidsuppföljningen hade 133 (67,9 %) av de 196 försökspersonerna som ursprungligen randomiserats till behandlingsgruppen med ofatumumab gått över till ibrutinibbehandling. Kaplan-Meier-skattningen för OS vid 60 månader var 62,2 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1112-CA var bestående hos alla högriskpatienter med 17p-deletion/TP53-mutation, 11q-deletion och/eller omuterad IGHV.

**Figur 7: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1112-CA med 56 månaders uppföljning**



### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA hos patienter som tidigare behandlats för KLL utvärderades ytterligare i en randomiserad, multicenter, dubbelblind fas 3-studie av IMBRUVICA i kombination med BR jämfört med placebo + BR (studie CLL3001). Patienterna (n = 578) randomiserades 1:1 till att antingen få IMBRUVICA 420 mg dagligen eller placebo i kombination med BR till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Alla patienter fick BR under maximalt sex 28-dagarscykler. Bendamustin gavs i doser på 70 mg/m<sup>2</sup> genom i.v. infusion i 30 minuter under cykel 1, på dag 2 och 3, samt under cyklerna 2-6, på dag 1 och 2, i upp till 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m<sup>2</sup> under den första cykeln, dag 1, och i en dos på 500 mg/m<sup>2</sup> under cyklerna 2 till 6, dag 1. Nittio patienter som randomiserats till placebo + BR bytte för att få IMBRUVICA efter att IRC bekräftat progression. Medianåldern var 64 år (intervall på 31-86 år), 66 % var män och 91 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantid från diagnos var 6 år och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 11 behandlingar). Vid baseline hade 56 % av patienterna minst en tumör på ≥ 5 cm, 26 % hade del11q.

Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av IRC enligt IWCLL-kriterier. Effektergebnat för studie CLL3001 visas i tabell 9.

**Table 9: Effektergebnat hos patienter med KLL (studie CLL3001)**

Endpoint	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS <sup>a</sup>		
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	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 = konfidensintervall; HR = riskkvot; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*)

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> Utvärderad av IRC, ORR (fullständigt svar, fullständigt svar med ofullständig mærgåterhämtning, nodulärt partiellt svar, partiellt svar).

<sup>c</sup> Mediantid för total överlevnad uppnåddes ej för båda armarna.

## WM

### Monoterapi

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA vid WM (IgM-producerande lymfoplasmacytiskt lymfom) studerades i en öppen multicenterstudie med en grupp, med 63 tidigare behandlade patienter. Medianåldern var 63 år (spridning: 44 till 86 år), 76 % var män och 95 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantid från diagnos var 74 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 11 behandlingar). Medianvärdet för IgM i serum vid baseline var 35 g/l och 60 % av patienterna hade anemi (hemoglobin  $\leq$  110 g/l eller 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA administrerades oralt i dosen 420 mg en gång dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Den primära endpointen i denna studie var prövarbedömd ORR. ORR och DOR bedömdes enligt kriterier fastställda av ”Third International Workshop of WM”. Svaren på IMBRUVICA visas i tabell 10.

**Tabell 10: ORR och DOR hos patienter med WM**

	<b>Totalt n = 63</b>
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediantid för DOR månader (spridning)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = konfidensintervall; DOR = svarduration (*duration of response*); NR = ej uppnådd; MR = mindre svar; PR = partiellt svar; VGPR = mycket bra partiellt svar; ORR = MR+PR+VGPR

Medianuppföljningstid av studie = 14,8 månader

Mediantid till svar var 1,0 månad (spridning: 0,7-13,4 månader).

Effektresultaten bedömdes också av en IRC och visade en ORR på 83 % med en frekvens för VGPR på 11 % och en frekvens för PR på 51 %.

### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA vid WM utvärderades ytterligare hos patienter med behandlingsnaiv eller tidigare behandlad WM i en randomiserad, multicenter, dubbelblindad fas 3-studie av IMBRUVICA i kombination med rituximab jämfört med placebo i kombination med rituximab (PCYC-1127-CA). Patienterna (n = 150) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen eller placebo i kombination med rituximab fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Rituximab administrerades en gång i veckan i en dos på 375 mg/m<sup>2</sup> i 4 på varandra följande veckor (vecka 1–4) följt av en andra omgång rituximab en gång i veckan i 4 på varandra följande veckor (vecka 17–20).

Medianåldern var 69 år (intervall på 36–89 år), 66 % var män och 79 % var kaukasier. Nittiotre procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1 som baseline och 7 % av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 2 som baseline. Fyrtiofem procent av patienterna var behandlingsnaiva och 55 % av patienterna hade behandlats tidigare. Mediantiden efter diagnos var 52,6 månader (behandlingsnaiva patienter = 6,5 månader och tidigare behandlade patienter = 94,3 månader). Bland de tidigare behandlade patienterna var medianen för antalet tidigare behandlingar 2 (intervall på 1–6 behandlingar). Vid baseline var medianvärdet för serum-IgM 3,2 g/dl (intervall på 0,6–8,3 g/dl), 63 % av patienterna var anemiska (hemoglobin  $\leq$  11 g/dl) och MYD88

L265P-mutationer fanns hos 77 % av patienterna, saknades hos 13 % av patienterna och 9 % av patienterna kunde inte utvärderas för mutationsstatus.

Progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av IRC visade på 80 % statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effektrésultatet för studien PCYC-1127-CA visas i tabell 11 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 8. Riskkvoter för PFS för behandling av behandlingsnaiva patienter, tidigare behandlade patienter och patienter med eller utan MYD88 L265P-mutationer överensstämde med riskkvoten för PFS för ITT-populationen.

**Tabell 11: Effektrésultat i studie PCYC-1127-CA**

Endpoint	IMBRUVICA+R N = 75	Placebo+R N = 75
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	20,3 (13,7, 27,6)
HR (95 % CI)	0,20 (0,11, 0,38)	
<b>TTnT</b>		
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	18,1 (11,1, NE)
HR (95 % CI)	0,1 (0,04, 0,23)	
<b>Bästa totala svar (%)</b>		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
<b>Total svarsfrekvens (CR, VGPR, PR, MR)<sup>b</sup> (%)</b>	92,0	46,7
Mediantid för totalt svar, månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+, 36,4+)	24,8 (1,9, 30,3+)
<b>Svarsfrekvens (CR, VGPR, PR)<sup>b</sup> (%)</b>	72,0	32,0
Mediantid för svar, månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+, 36,4+)	21,2 (4,6, 25,8)
<b>Frekvens för ihållande förbättring av hemoglobin<sup>b, c</sup> (%)</b>	73,3	41,3

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; HR = riskkvot; MR = mindre svar; NE = kan inte uppskattas; PR = partiellt svar; R = rituximab; TTnT = tid till nästa behandling; VGPR = mycket bra partiellt svar

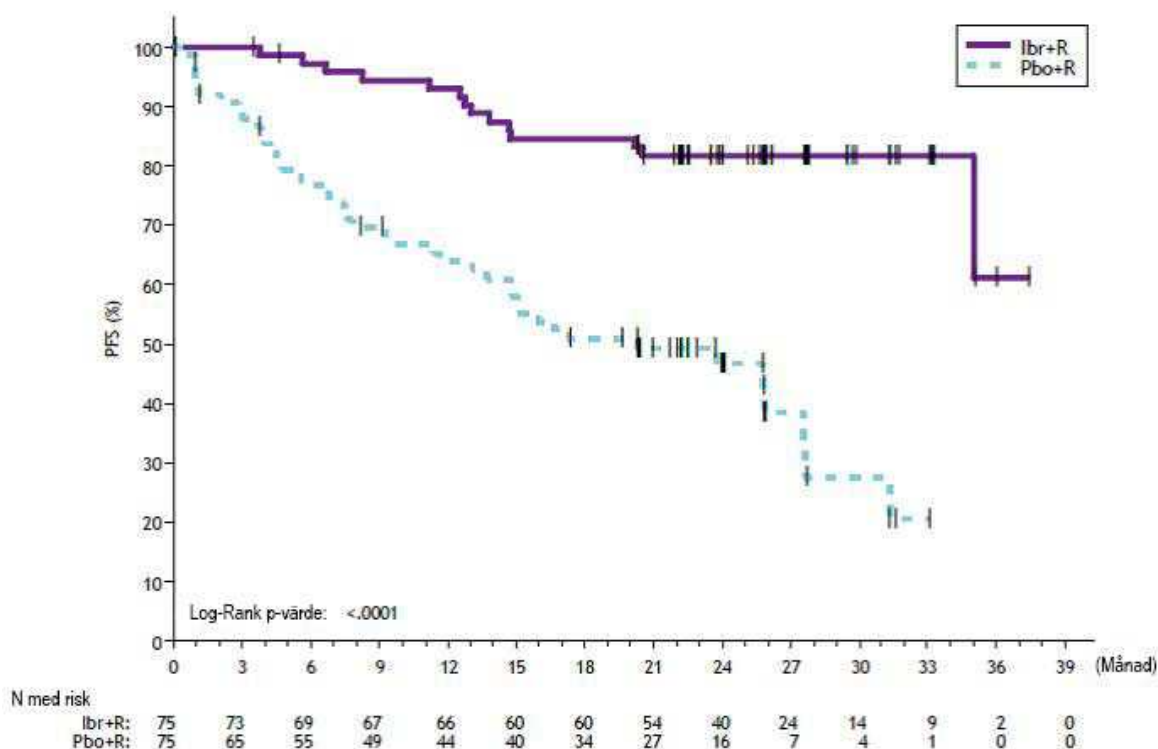
<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> p-värdet associerat med svarsfrekvensen var < 0,0001.

<sup>c</sup> Definieras som en ökning på  $\geq 2$  g/dl över baseline oavsett baseline-värde, eller en ökning till > 11 g/dl med en förbättring på  $\geq 0,5$  g/dl om baseline var  $\leq 11$  g/dl.

Medianuppföljningstid av studie = 26,5 månader.

**Figur 8: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1127-CA**



Infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 observerades hos 1 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+rituximab och 16 % av patienterna som behandlades med placebo+rituximab.

Tumörexacerbation i form av IgM-ökning förekom hos 8,0 % av försökspersonerna i gruppen IMBRUVICA+rituximab och hos 46,7 % av försökspersonerna i gruppen placebo+rituximab.

Studien PCYC-1127-CA hade en separat IMBRUVICA monoterapigrupp bestående av 31 patienter vars tidigare rituximabinnehållande WM behandling inte varit framgångsrik. Medianåldern var 67 år (intervall på 47–90 år). Åttioen procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt EGOG på 0 eller 1 som baseline och 19 % hade en funktionsstatus enligt EGOG på 2 som baseline. Medianen för antalet tidigare behandlingar var 4 (intervall på 1–7 behandlingar). Svansfrekvensen per IRC som observerades i monoterapigruppen var 71 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR). Den totala svansfrekvensen per IRC som observerades i monoterapigruppen var 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR, 16 % MR). Med en medianuppföljningstid av studien på 34 månader (intervall på 8,6+ till 37,7 månader) uppnåddes inte mediantiden för svar.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för IMBRUVICA för alla grupper av den pediatrika populationen för MCL, KLL och lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Ibrutinib absorberas snabbt efter oral administrering med en mediantid till  $T_{max}$  på 1 till 2 timmar. Absolut biotillgänglighet vid fasteförhållande ( $n = 8$ ) var 2,9 % (90 % CI = 2,1-3,9) och fördubblades i kombination med måltid. Farmakokinetiken för ibrutinib skiljer sig inte signifikant hos patienter med olika B-cells maligniteter. Exponeringen för ibrutinib ökar med doser upp till 840 mg. Den steady state AUC som observerats hos patienter vid 560 mg är (medelvärde  $\pm$  standardavvikelse)  $953 \pm 705$  ng-tim/ml. Administrering av ibrutinib i fastande tillstånd resulterade i ca 60 % exponering ( $AUC_{last}$ ) jämfört med antingen 30 minuter före, 30 minuter efter (icke-fastande tillstånd) eller 2 timmar efter en frukost med högt fettinnehåll.



Ibrutinib har en pH-beroende löslighet, med lägre löslighet vid högre pH. Hos fastande, friska försökspersoner som fick en engångsdos ibrutinib på 560 mg efter att ha tagit 40 mg omeprazol en gång dagligen i 5 dagar, jämfört med enbart ibrutinib, var de geometriska medelkvoterna (90 % CI) 83 % (68–102 %), 92 % (78–110 %) och 38 % (26–53 %) för  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , respektive  $C_{max}$ .

#### Distribution

Den reversibla bindningen av ibrutinib till humant plasmaprotein *in vitro* var 97,3 % utan koncentrationsberoende i området 50 till 1 000 ng/ml. Den skenbara distributionsvolymen vid steady state ( $V_{d,ss}/F$ ) var ca 10 000 liter.

#### Metabolism

Ibrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och bildar en dihydrodiolmetabolit med en hämmande aktivitet mot BTK som är ca 15 gånger lägre än den hos ibrutinib. Involveringen av CYP2D6 i metabolismen av ibrutinib förefaller vara minimal.

Därför är försiktighetsåtgärder inte nödvändiga hos patienter med olika CYP2D6-genotyper.

#### Eliminering

Skenbar clearance ( $CL/F$ ) är ca 1 000 liter/timme. Halveringstiden för ibrutinib är 4 till 13 timmar. Efter en enda oral administrering av radioaktivt märkt [ $^{14}C$ ]-ibrutinib hos friska försökspersoner utsöndrades ca 90 % av radioaktiviteten inom 168 timmar, där majoriteten (80 %) utsöndrades i feces och < 10 % i urinen. Oförändrat ibrutinib utgjorde ca 1 % av den radioaktivt märkta exkretionsprodukten i feces och inget i urinen.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Populationsfarmakokinetik indikerade att ålder inte signifikant påverkar clearance av ibrutinib från cirkulationen.

##### *Pediatrisk population*

Inga farmakokinetiska studier har utförts med IMBRUVICA hos patienter under 18 års ålder.

##### *Kön*

Populationsfarmakokinetiska data indikerade att kön inte signifikant påverkar clearance av ibrutinib från cirkulationen.

##### *Ras*

Det saknas data för att utvärdera den eventuella effekten av ras på farmakokinetiken för ibrutinib.

##### *Kroppsvikt*

Populationsfarmakokinetiska data indikerade att kroppsvikten (spridning: 41-146 kg; medelvärde [SD]: 83 [19 kg]) hade en försumbar effekt på clearance av ibrutinib.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ibrutinib har minimal njurclearance, utsöndringen av metaboliter i urinen är < 10 % av dosen. Inga specifika studier har hittills utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ibrutinib metaboliseras i levern. I en studie fick patienter med nedsatt leverfunktion, en engångsdos på 140 mg av läkemedlet under fasta. Effekten av nedsatt leverfunktion varierade mycket mellan olika personer, men i genomsnitt observerades en 2,7-, 8,2- och 9,8-faldig ökning i exponering ( $AUC_{last}$ ) av ibrutinib hos försökspersoner med lätt ( $n = 6$ ; Child-Pugh class A), måttligt ( $n = 10$ ; Child-Pugh class B) respektive kraftigt ( $n = 8$ ; Child-Pugh class C) nedsatt leverfunktion. Den fria fraktionen av ibrutinib ökade också med graden av funktionsnedsättning med 3,0, 3,8 och 4,8 % hos försökspersoner

med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med 3,3 % i plasma från matchade friska kontroller inom denna studie. Motsvarande ökning i exponering av obundet ibrutinib ( $AUC_{\text{unbound, last}}$ ) uppskattas vara 4,1-, 9,8- och 13-faldig hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Samtidig administrering av CYP-substrat*

*In vitro*-studier indikerade att ibrutinib är en svag reversibel hämmare av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och intestinallyt (men inte hepatiskt) CYP3A4 och visar ingen kliniskt relevant tidsberoende hämning av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Dihydrodiolmetaboliten av ibrutinib är en svag hämmare av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2D6. Dihydrodiolmetaboliten är på sin höjd en svag inducerare av CYP450-isoenzymer *in vitro*. Även om ibrutinib är ett känsligt CYP3A4-substrat har det ingen kliniskt relevant effekt på sin egen exponering.

#### *Samtidig administrering av transportsubstrat/-hämmare*

*In vitro*-studier tyder på att ibrutinib inte är ett substrat för P-gp eller andra viktiga transportörer, förutom OCT2. Dihydrodiolmetaboliten och andra metaboliter är P-gp-substrat. Ibrutinib är en *in vitro*-hämmare av P-gp och BCRP (se avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Följande biverkningar observerades i studier med 13 veckors duration hos råttor och hund. Ibrutinib konstaterades inducera gastrointestinala effekter (lös avföring/diarré och/eller inflammation) och lymfoid uttömning hos råttor och hund med NOEL (*No Observed Adverse Effect Level*) på 30 mg/kg/dag hos båda arterna. Baserat på genomsnittlig exponering (AUC) vid den kliniska dosen 560 mg/dag var AUC-kvoterna 2,6 och 21 vid NOEL hos han- respektive honråttor, och 0,4 och 1,8 vid NOEL hos hanhundar respektive tikar. Marginalerna för lägsta observerade effektnivå, LOEL (*Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/dag), hos hund är 3,6 gånger (hanhundar) och 2,3 gånger (tikar) högre. Hos råttor observerades måttlig acinuscellatrofi i pankreas (ansågs vara biverkning) vid doser på  $\geq 100$  mg/kg hos hanråttor (exponeringsmarginal 2,6 gånger AUC), men observerades inte hos honråttor vid doser upp till 300 mg/kg/dag (exponeringsmarginal 21,3 gånger AUC). Svag minskning i trabekulär och kortikal benvävnad observerades hos honråttor som fått  $\geq 100$  mg/kg/dag (exponeringsmarginal 20,3 gånger AUC). Alla gastrointestinala fynd, lymfoida fynd och benvävnadsfynd normaliserades efter återhämningsperioder på 6-13 veckor. Pankreasfynden normaliserades delvis under jämförbara återhämningsperioder.

Studier av juvenil toxicitet har inte utförts.

#### *Karcinogenicitet/gentoxicitet*

Ibrutinib var inte karcinogent i en 6-månaders studie med transgena (Tg.rasH2) möss vid orala doser upp till 2 000 mg/kg/dag med en exponeringsmarginal på cirka 23 (hanar) till 37 (honor) gånger ibrutinibs humana AUC vid en dos på 560 mg per dag.

Ibrutinib hade inga gentoxiska egenskaper när det testades på bakterier, däggdjursceller eller möss.

#### *Reproduktionstoxicitet*

Hos dräktiga råttor var ibrutinib i en dos på 80 mg/kg/dag förknippat med ökad postimplantatorisk förlust och ökade visceral (hjärta och stora kärl) missbildningar och skelettförändringar med en exponeringsmarginal som var 14 gånger AUC hos patienter med en daglig dos på 560 mg. Vid en dos på  $\geq 40$  mg/kg/dag var ibrutinib förknippat med minskad fostervikt (AUC-kvot på  $\geq 5,6$  jämfört med en daglig dos på 560 mg hos patienter). Följaktligen var NOEL hos foster 10 mg/kg/dag (ca 1,3 gånger AUC för ibrutinib vid en dos på 560 mg dagligen) (se avsnitt 4.6).

Hos dräktiga kaniner var ibrutinib i en dos på 15 mg/kg/dag eller mer förknippat med missbildningar av skelettet (sammanväxt sternbrae) och ibrutinib i en dos på 45 mg/kg/dag var förknippat med postimplantatorisk förlust. Ibrutinib orskade missbildningar hos kaniner i en dos på 15 mg/kg/dag (ungefär 2,0 gånger exponeringen (AUC) hos patienter med MCL som behandlas med 560 mg ibrutinib dagligen och 2,8 gånger exponeringen hos patienter med KLL eller WM som får ibrutinib i

en dos på 420 mg per dag). Följaktligen var NOAEL hos foster 5 mg/kg/dag (ca 0,7 gånger AUC för ibrutinib vid en dos på 560 mg dagligen) (se avsnitt 4.6).

#### *Fertilitet*

Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga observerades hos han- eller honråttor upp till den maximala dosen som testades, 100 mg/kg/dag (HED 16 mg/kg/day).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumlaurylsulfat (E487)

#### Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

#### Märkbläck

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av HDPE med barnsäker förslutning av polypropen.

En kartong innehåller en burk med antingen 90 eller 120 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/001 (90 hårda kapslar)  
EU/1/14/945/002 (120 hårda kapslar)

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 oktober 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter  
IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter  
IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter  
IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 140 mg ibrutinib.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje 140 mg filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktosmonohydrat.

### IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 280 mg ibrutinib.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje 280 mg filmdragerad tablett innehåller 56 mg laktosmonohydrat.

### IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 420 mg ibrutinib.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje 420 mg filmdragerad tablett innehåller 84 mg laktosmonohydrat.

### IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 560 mg ibrutinib.

#### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje 560 mg filmdragerad tablett innehåller 112 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”140” på andra sidan.

### IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter

Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”280” på andra sidan.

### IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”420” på andra sidan.

### IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

Gula till orange avlånga tabletter (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”560” på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se avsnitt 5.1).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.

IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med detta läkemedel bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

#### Dosering

##### *MCL*

Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg en gång dagligen.

##### *KLL och WM*

Rekommenderad dos för behandling av KLL, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg en gång dagligen (för mer information om kombinationsregimen, se avsnitt 5.1).

Rekommenderad dos för behandling av WM är 420 mg en gång dagligen.

Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten.

När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före rituximab eller obinutuzumab om de ges på samma dag.

#### Dosjusteringar

Måttliga och starka CYP3A4-hämmare ökar exponeringen för ibrutinib (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Dosen ibrutinib bör reduceras till 280 mg en gång dagligen vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare.

Dosen ibrutinib bör reduceras till 140 mg en gång dagligen eller behandlingen avbrytas i upp till 7 dagar vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare.

Behandling med IMBRUVICA ska avbrytas vid nydebuterande eller förvärrad icke-hematologisk toxicitet av grad  $\geq 3$ , neutropeni av grad 3 eller högre med infektion eller feber, eller hematologiska toxiciteter av grad 4. När toxicitetssymtomen har minskat till grad 1 eller baseline (återhämtning), kan behandling med IMBRUVICA återupptas med startdosen. Om toxiciteten återkommer bör den dagliga engångsdosen reduceras med 140 mg. En andra dosreduktion på 140 mg kan övervägas vid behov. Om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer efter två dosreduktioner sätts läkemedlet ut.

Rekommenderade dosjusteringar beskrivs nedan:

<b>Toxicitets-förekomst</b>	<b>Modifiering av MCL-dos efter återhämtning</b>	<b>Modifiering av KLL/WM-dos efter återhämtning</b>
Första	omstart med 560 mg dagligen	omstart med 420 mg dagligen
Andra	omstart med 420 mg dagligen	omstart med 280 mg dagligen
Tredje	omstart med 280 mg dagligen	omstart med 140 mg dagligen
Fjärde	sätt ut IMBRUVICA	sätt ut IMBRUVICA

#### *Missad dos*

Om en dos inte tas vid schemalagd tidpunkt, kan den tas så snart som möjligt samma dag med återgång till normalt schema följande dag. Patienten ska inte ta extra tabletter för att kompensera för missad dos.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter ( $\geq 65$  år).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga specifika kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion behandlades i kliniska studier med IMBRUVICA. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance över 30 ml/min). Hydrering ska bibehållas och serumkreatininnivåer övervakas regelbundet. Administrera IMBRUVICA till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) endast om nyttan uppväger risken och övervaka patienterna noggrant med avseende på tecken på toxicitet. Det finns inga data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ibrutinib metaboliseras i levern. I en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visade data en ökad exponering för ibrutinib (se avsnitt 5.2). Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) är den rekommenderade dosen 280 mg dagligen. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) är den rekommenderade dosen 140 mg dagligen. Patienterna bör övervakas med avseende på tecken på IMBRUVICA-toxicitet och anvisning för dosmodifiering bör följas vid behov. Det rekommenderas inte att IMBRUVICA ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

##### *Svår hjärtsjukdom*

Patienter med svår kardiovaskulär sjukdom var exkluderade i kliniska studier med IMBRUVICA.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

IMBRUVICA ska administreras oralt en gång dagligen med ett glas vatten vid ungefär samma tid varje dag. Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte krossas eller tuggas. IMBRUVICA får inte tas tillsammans med grapefruktjuice eller pomerans (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Blödningsrelaterade händelser

Det har förekommit rapporter om blödningar hos patienter som behandlats med IMBRUVICA, både med och utan trombocytopeni. Dessa inkluderar mindre blödningar såsom kontusion, epistaxis och peteckier, samt större blödningar, vissa dödliga, inklusive gastrointestinal blödning, intrakranial blödning och hematuri.

Patienter exkluderades från deltagande i fas 2- och 3-studier med IMBRUVICA om de behövde warfarin eller andra K-vitaminantagonister. Warfarin eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med IMBRUVICA. Kosttillskott såsom fiskolja och E-vitaminpreparat ska undvikas. Användning av IMBRUVICA hos patienter som behöver andra antikoagulantia eller läkemedel som hämmar trombocytfunktionen kan öka risken för blödningar, och särskild försiktighet ska iakttas om antikoagulantibehandling används.

Behandling med IMBRUVICA ska avbrytas minst 3 till 7 dagar före och efter kirurgi, beroende på typen av kirurgi och risken för blödningar.

Mekanismen bakom de blödningsrelaterade händelserna är inte helt klarlagd. Patienter med kongenital blödningsdiates har inte studerats.

### *Leukostas*

Fall av leukostas har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Ett stort antal cirkulerande lymfocyter (> 400 000/mikrol) kan medföra ökad risk. Överväg att tillfälligt pausa behandling med IMBRUVICA. Patienterna ska övervakas noga. Ge stödjande behandling inklusive hydrering och/eller cytoreduktion vid behov.

### *Infektioner*

Infektioner (inklusive sepsis, neutropen sepsis, bakterie-, virus- eller svampinfektioner) har observerats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Vissa av dessa infektioner har varit förknippade med inläggning på sjukhus och dödsfall. De flesta patienter med dödliga infektioner hade också neutropeni. Patienterna ska övervakas med avseende på feber, neutropeni och infektioner, och lämplig behandling mot infektioner ska påbörjas när det är indicerat. Överväg profylax enligt standardvård för patienter som löper förhöjd risk för opportunistiska infektioner.

Fall av invasiva svampinfektioner, inklusive fall av infektioner med Aspergillosis, Cryptococcosis och Pneumocystis jiroveci har rapporterats efter användning av ibrutinib. Rapporterade fall av invasiva svampinfektioner har associerats med dödliga utfall.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats efter användning av ibrutinib vid föregående eller samtidig immunsupprimerande behandling. Läkare bör överväga PML i differentialdiagnosen hos patienter med nya eller försämrade neurologiska, kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Om PML misstänks ska lämpliga diagnostiska utvärderingar göras och behandlingen avbrytas tills PML har uteslutits. I tveksamma fall bör remittering till neurolog och lämpliga diagnostiska åtgärder av PML övervägas, inklusive magnetkameraundersökning, helst med kontrastmedel, undersökning av ryggmärgsvätska för påvisande av viralt JC DNA och upprepade neurologiska bedömningar.

### *Cytopenier*

Behandlingsrelaterade cytopenier av grad 3 eller 4 (neutropeni, trombocytopeni och anemi) har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Kontrollera fullständigt blodstatus varje månad.

### *Interstitiell lungsjukdom (ILD)*

Fall av ILD har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Övervaka patienterna för lungsymtom som tyder på ILD. Om symtom utvecklas, sätt ut IMBRUVICA och behandla ILD på



lämpligt vis. Om symtom kvarstår, överväg nyttan och riskerna i samband med IMBRUVICA-behandling och följ anvisningarna för dosmodifiering.

#### *Hjärtarytmi*

Förmaksflimmer, förmaksfladder och fall av ventrikulär takyarytmi har rapporterats hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Fall av förmaksflimmer och förmaksfladder har rapporterats särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och tidigare anamnes med förmaksflimmer. Övervaka regelbundet alla patienter kliniskt med avseende på hjärtarytmi. Patienter som utvecklar arytmisymtom eller ny debut av dyspné, yrsel eller svimning ska utvärderas kliniskt och, om det är indicerat, ta ett elektrokardiogram (EKG).

Hos patienter som utvecklar tecken och/eller symtom på ventrikulär takyarytmi ska IMBRUVICA sättas ut temporärt och en noggrann nytta-riskbedömning göras innan behandlingen eventuellt återupptas.

Hos patienter med befintligt förmaksflimmer som kräver behandling med antikoagulantia, ska alternativa behandlingar till IMBRUVICA övervägas. Hos patienter som utvecklar förmaksflimmer under behandling med IMBRUVICA ska en noggrann bedömning av risken för tromboembolisk sjukdom göras. Hos patienter som löper stor risk och hos vilka alternativ till IMBRUVICA inte är lämpliga, ska behandling med antikoagulantia under noggrann övervakning övervägas.

#### *Tumörlyssyndrom*

Tumörlyssyndrom har rapporterats vid behandling med IMBRUVICA. Patienter med stor mängd tumörer innan behandling löper risk för tumörlyssyndrom. Patienterna ska noggrant övervakas och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

#### *Icke-melanom hudcancer*

Icke-melanoma hudcancerformer rapporterades oftare hos patienter som behandlades med IMBRUVICA än hos patienter som behandlades med jämförelseläkemedel i poolade, jämförande, randomiserade fas 3-studier. Övervaka patienterna för uppkomst av icke-melanom hudcancer.

#### *Viral reaktivering*

Fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA. Hepatit B-virus (HBV)-status ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en läkare med specialistkunskaper inom hepatit B-behandling. Om patienter har positiv hepatit B-serologi ska en leversjukdomsspecialist rådfrågas innan behandlingen påbörjas och patienten ska övervakas och hanteras i enlighet med lokal medicinsk praxis för att förhindra reaktivering av hepatit B.

#### *Hypertoni*

Hypertoni har förekommit hos patienter som behandlas med IMBRUVICA (se avsnitt 4.8). Övervaka blodtrycket regelbundet hos patienter som behandlas med IMBRUVICA och sätt in eller justera blodtryckssänkande läkemedel under behandlingen med IMBRUVICA efter behov.

#### *Läkemedelsinteraktioner*

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare med IMBRUVICA kan leda till ökad exponering för ibrutinib och följaktligen en större risk för toxicitet. Motsatt kan samtidig administrering av CYP3A4-inducerare leda till minskad IMBRUVICA-exponering och följaktligen en risk för avsaknad av effekt. Samtidig användning av IMBRUVICA och starka CYP3A4-hämmare och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare ska således undvikas om det är möjligt, och samtidig administrering ska bara övervägas när den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken. Patienterna ska övervakas noggrant med avseende på tecken på IMBRUVICA-toxicitet om en CYP3A4-hämmare måste användas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Om en CYP3A4-inducerare måste användas ska patienten övervakas noggrant med avseende på tecken på avsaknad av effekt av IMBRUVICA.

### *Kvinnor i fertil ålder*

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA (se avsnitt 4.6).

### *Intolerans mot hjälpämnen*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ibrutinib metaboliseras främst via cytokrom P450 3A4-enzym (CYP3A4).

### Medel som kan öka plasmakoncentrationerna av ibrutinib

Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

### *Starka CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av ketokonazol, en mycket stark CYP3A4-hämmare, till 18 fastande, friska försökspersoner, ökade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) för ibrutinib 29- respektive 24-faldigt. Simuleringar under fastande förhållanden tydde på att den starka CYP3A4-hämmaren klaritromycin kan öka AUC för ibrutinib med en faktor 14. Hos patienter med B-cells maligniteter som tar IMBRUVICA med mat, ledde samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren vorikonazol till en 6,7-faldig ökning av  $C_{max}$  och en 5,7-faldig ökning av AUC. Starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol och posakonazol) bör undvikas. Om nyttan uppväger risken och en stark CYP3A4-hämmare måste användas, bör dosen av IMBRUVICA sänkas till 140 mg så länge hämmaren används, eller så ska IMBRUVICA-behandlingen avbrytas tillfälligt (i 7 dagar eller mindre). Övervaka patienterna noggrant avseende toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Måttliga CYP3A4-hämmare*

Hos patienter med B-cells maligniteter som tar IMBRUVICA med mat, ledde samtidig administrering av CYP3A4-hämmaren erytromycin till en 3,4-faldig ökning av  $C_{max}$  och en 3,0-faldig ökning av AUC. Om en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron och dronedaron) är indicerad ska IMBRUVICA-dosen reduceras till 280 mg så länge hämmaren används. Övervaka patienten noggrant med avseende på toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Svaga CYP3A4-hämmare*

Simuleringar under fasteförhållanden tyder på att de svaga CYP3A4-hämmarna azitromycin och fluvoxamin kan öka AUC för ibrutinib < 2 faldigt. Ingen dosjustering krävs vid kombination med svaga hämmare. Övervaka patienten noggrant med avseende på toxicitet och följ anvisning för dosmodifiering vid behov.

Samtidig administrering av grapefruktjuice som innehåller CYP3A4-hämmare, till åtta friska försökspersoner ökade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) av ibrutinib cirka 4 respektive 2 gånger. Grapefrukt och pomerans bör undvikas under behandling med IMBRUVICA, eftersom dessa innehåller måttliga hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.2).

### Medel som minskar plasmakoncentrationerna av ibrutinib

Administrering av IMBRUVICA tillsammans med inducerare av CYP3A4 kan minska plasmakoncentrationerna av ibrutinib.

Samtidig administrering av rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, till 18 fastande, friska försökspersoner minskade exponeringen ( $C_{max}$  och AUC) för ibrutinib med 92 % respektive 90 %. Undvik samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin,

rifampicin, fenytoin). Medel som innehåller johannesört är kontraindicerade vid behandling med IMBRUVICA eftersom effekten kan minska. Överväg alternativa läkemedel med mindre CYP3A4-induktion. Om nyttan uppväger risken och en stark eller måttlig CYP3A4-inducerare måste användas, övervaka patienten noggrant för avsaknad av effekt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Svaga inducerare kan användas samtidigt med IMBRUVICA, men patienterna ska övervakas noggrant för eventuell avsaknad av effekt.

Ibrutinib har en pH-beroende löslighet, med lägre löslighet vid högre pH. Ett lägre  $C_{max}$  observerades hos fastande, friska försökspersoner som fick en engångsdos ibrutinib på 560 mg efter att ha tagit 40 mg omeprazol en gång dagligen i 5 dagar (se avsnitt 5.2). Det finns ingen evidens för att detta lägre  $C_{max}$  skulle ha någon klinisk betydelse, och läkemedel som ökar pH i magsäcken (t.ex. protonpumpshämmare) har använts utan begränsningar i de pivotala kliniska studierna.

#### Medel vars plasmakoncentrationer kan påverkas av ibrutinib

Ibrutinib är en hämmare av P-gp och bröstcancerresistent protein (BCRP) *in-vitro*. Eftersom det saknas kliniska data för denna interaktion kan det inte uteslutas att ibrutinib skulle kunna hämma intestinalt P-gp och BCRP efter en terapeutisk dos. För att minimera potentialen för en interaktion i mag-tarmkanalen bör orala P-gp- eller BCRP-substrat med smal terapeutisk bredd, såsom digoxin eller metotrexat, tas minst 6 timmar före eller efter IMBRUVICA. Ibrutinib kan också hämma BCRP i levern och öka exponeringen av läkemedel som genomgår BCRP-medierad hepatisk efflux, t.ex. rosuvastatin.

Baserat på *in vitro*-data är ibrutinib en svag reversibel hämmare av CYP3A4 på tarmnivå och kan således öka exponeringen för CYP3A4-substrat som är känsliga för CYP3A-metabolism i tarmen. Inga kliniska data finns tillgängliga för den här interaktionen. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ibrutinib och oral administrering av CYP3A4-substrat med smal terapeutisk bredd (såsom dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, ciklosporin, sirolimus och takrolimus).

Baserat på *in vitro*-data är ibrutinib en svag inducerare av CYP2B6 och kan ha potentialen att påverka expressionen av andra enzymer och transportörer, som regleras via den konstitutiva androstanreceptorn (CAR), t.ex. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 och MRP2. Den kliniska relevansen är inte känd, men exponeringen för substrat för CYP2B6 (såsom efavirenz och bupropion) och för enzymer som regleras samtidigt kan vara nedsatt vid samtidig administrering med ibrutinib.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder hos kvinnor

Baserat på fynd i djurstudier kan IMBRUVICA orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor. Kvinnor ska undvika att bli gravida under tiden de tar IMBRUVICA och i upp till 3 månader efter avslutad behandling. Kvinnor i fertil ålder måste således använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med IMBRUVICA och i upp till 3 månader efter avslutad behandling. Det är inte känt om ibrutinib minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska använda en barriärmetod som tillägg.

### Graviditet

IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. Det finns inga data från användningen av IMBRUVICA hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

Det är inte känt om ibrutinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med IMBRUVICA.

### Fertilitet

Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga observerades hos han- eller honrättor upp till den testade maxdosen, 100 mg/kg/dag (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/dag) (se avsnitt 5.3). Inga data från människa finns tillgängliga vad gäller effekten av ibrutinib på fertiliteten.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IMBRUVICA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen är baserad på sammanslagna data från 1 200 patienter behandlade med IMBRUVICA i tre kliniska fas 2-studier och sex randomiserade fas 3-studier och från erfarenhet efter marknadsintroduktion. Patienter behandlade för MCL i kliniska studier fick 560 mg IMBRUVICA en gång dagligen och patienter behandlade för KLL eller WM i kliniska studier fick 420 mg IMBRUVICA en gång dagligen. Alla patienter i kliniska studier fick IMBRUVICA fram till sjukdomsprogression eller tills det inte längre tolererades.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var diarré, utslag, blödning (t.ex. blåmärken), neutropeni, muskuloskeletal smärta, illamående och trombocytopeni. De vanligaste biverkningar av grad 3/4 ( $\geq 5\%$ ) var neutropeni, pneumoni och trombocytopeni.

##### Tabell över biverkningar

Biverkningar hos patienter behandlade med ibrutinib för B-cells maligniteter och biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar hos patienter med B-cells maligniteter rapporterade från kliniska studier eller via övervakning efter marknadsintroduktion<sup>†</sup>**

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader (%)	Grad $\geq 3$ (%)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Pneumoni* <sup>#</sup>	16	10
		Övre luftvägsinfektion	18	1
		Hudinfektion*	14	3
	Vanliga	Sepsis* <sup>#</sup>	5	4
		Urinvägsinfektion	10	2
		Sinusit*	10	1
	Mindre vanliga	Infektioner orsakade av kryptokocker*	< 1	0
		Infektioner orsakade av Pneumocystis* <sup>#</sup>	1	1
		Infektioner orsakade av Aspergillus*	1	< 1
Reaktivering av hepatit B <sup>@</sup>		< 1	< 1	
Neoplasmer, benigna eller maligna (inkl. cystor och polyper)	Vanliga	Icke-melanom hudcancer*	6	1
		Basalcellscarcinom	3	< 1
		Skivepitelcarcinom	2	< 1
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	30	26
		Trombocytopeni	21	10
	Vanliga	Febril neutropeni	5	5
		Leukocytos	2	1
		Lymfocytos	1	1
	Sällsynta	Leukostas	< 1	< 1
Immunsystemet	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom* <sup>#,a</sup>	2	< 1
Metabolism och nutrition	Vanliga	Tumörlyssyndrom <sup>a</sup>	1	1
		Hyperurikemi	8	2

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk	13	1
	Vanliga	Perifer neuropati*, a Yrsel	5 9	< 1 0
Ögon	Vanliga	Dimsyn	7	0
Hjärtat	Vanliga	Förmaksflimmer	7	4
	Mindre vanliga	Ventrikulär takyarytmi*, a, b	1	< 1
Blodkärl	Mycket vanliga	Blödning* <sup>#</sup>	31	1
		Blåmärken*	22	1
		Hypertoni*	12	5
	Vanliga	Epistaxis Petekier	8 7	< 1 0
	Mindre vanliga	Subduralhematom <sup>#</sup>	1	1
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	39	3
		Kräkningar	13	< 1
		Stomatit*	12	1
		Illamående	25	1
		Förstoppning	16	< 1
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Leversvikt*, a	< 1	< 1
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag*	31	3
	Vanliga	Urtikaria <sup>a</sup>	1	< 1
		Erytem <sup>a</sup>	2	0
		Onykoklas <sup>a</sup>	3	0
Mindre vanliga	Angioödem <sup>a</sup> Pannikulit*, a	< 1 1	< 1 0	
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom <sup>a</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi	14	1
		Muskelspasmer	14	< 1
		Muskuloskeletal smärta*	30	3
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber	20	2
		Perifert ödem	15	1

<sup>†</sup> Frekvenserna är avrundade till närmaste heltal.

\* Inkluderar flera biverkningstermer.

<sup>#</sup> Inkluderar händelser med dödlig utgång.

@ LLT (Lower Level Term) som använts för urval.

<sup>a</sup> Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

<sup>b</sup> Frekvens beräknad utifrån kliniska monoterapistudier.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Utsättning och dosreduktion på grund av biverkningar

Av de 1 200 patienterna behandlade med IMBRUVICA för B-cells maligniteter avbröt 5 % behandlingen i första hand på grund av biverkningar. Dessa inkluderade pneumoni, förmaksflimmer, blödning och trombocytopeni. Biverkningar som ledde till dosreduktion förekom hos cirka 7 % av patienterna.

### Äldre

Av de 1 200 patienterna behandlade med IMBRUVICA var 64 % över 65 år eller äldre. Pneumoni av grad 3 eller högre förekom mer frekvent hos äldre patienter behandlade med IMBRUVICA (12 % av patienterna ≥ 65 år jämfört med 7 % patienter < 65 års ålder).

### Långtidssäkerhet

Långtidssäkerhetsdata under 4 år från 1 177 patienter (KLL/SLL n = 807 och MCL n = 370) som behandlades med IMBRUVICA analyserades. Mediantiden för behandling av KLL/SLL var 45 månader där 70 % och 40 % av patienterna fick behandling i mer än 2 år respektive 4 år. Mediantiden för behandling av MCL var 11 månader där 31 % och 14 % av patienterna fick behandling i mer än 2 år respektive 4 år. Den övergripande kända säkerhetsprofilen för IMBRUVICA-exponerade patienter förblev stabil, med undantag för en ökande prevalens av hypertoni, utan några

nya identifierade säkerhetsfaktorer. Prevalensen för hypertoni av grad 3 eller högre var 4 % (år 0-1), 6 % (år 1-2), 8 % (år 2-3) och 8 % (år 3-4). Incidensen för 4-årsperioden var 10 %.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsade data på effekterna av överdosering av IMBRUVICA. Ingen högsta tolererad dos uppnåddes i fas 1-studien i vilken patienterna fick upp till 12,5 mg/kg/dag (1 400 mg/dag). I en separat studie fick en frisk individ som hade fått en dos på 1 680 mg reversibla grad 4 förhöjda leverenzymmer (aspartataminotransferas (ASAT) och alaniaminotransferas (ALAT)). Det finns ingen specifik antidot mot IMBRUVICA. Patienter som har intagit mer än den rekommenderade dosen ska övervakas noggrant och ges lämplig understödande behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE27.

#### Verkningsmekanism

Ibrutinib är en potent, lågmolekylär hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK). Ibrutinib bildar en kovalent bindning med en cysteinrest (Cys-481) i det aktiva sätet hos BTK, vilket leder till ihållande hämning av BTK:s enzymatiska aktivitet. BTK, som tillhör Tec-kinasfamiljen, är en viktig signalmolekyl i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar. Signalvägen för BCR är delaktig i patogenesen för flera B-cells maligniteter, inklusive MCL, diffust storcelligt B-cellslymfom, follikulärt lymfom och KLL. BTK:s centrala roll vid signalering via ytreceptorer på B-cellerna resulterar i aktivering av signalvägar som är nödvändiga för B-cellernas transport, kemotaxi och adhesion. Prekliniska studier har visat att ibrutinib effektivt hämmar malign proliferation och överlevnad hos B-celler *in vivo* liksom cellmigration och substratadhesion *in vitro*.

#### Lymfocytos

Vid initiering av behandling har en reversibel ökning av antalet lymfocyter (dvs.  $\geq 50$  % ökning från baseline och absolutantalet  $\geq 5\,000$ /mikrol), ofta i samband med reducerad lymfadenopati, observerats hos omkring tre fjärdedelar av patienter med KLL som behandlats med IMBRUVICA. Denna effekt har också observerats hos omkring en tredjedel av patienter med recidiverande eller refraktär MCL som behandlats med IMBRUVICA. Denna observerade lymfocytos är en farmakodynamisk effekt och ska inte betraktas som progressiv sjukdom i frånvaro av andra kliniska fynd. Vid båda sjukdomstyperna förekommer lymfocytos under den första månaden av behandling med IMBRUVICA och försvinner vanligtvis inom en mediantid på 8,0 veckor hos patienter med MCL och 14 veckor hos patienter med KLL. En stor ökning av antalet cirkulerande lymfocyter (t.ex.  $> 400\,000$ /mikrol) har observerats hos en del patienter.

Lymfocytos observerades inte hos patienter med WM behandlade med IMBRUVICA.

#### Trombocyttaggregation *in vitro*

I en *in vitro*-studie uppvisade ibrutinib hämning av kollageninducerad trombocyttaggregation. Ibrutinib visade ingen signifikant hämning av trombocyttaggregation vid användning av andra agonister för trombocyttaggregation.

#### Effekt på QT/QTc-intervall och kardiell elektrofysiologi

Effekten av ibrutinib på QTc-intervallet utvärderades hos 20 friska män och kvinnor i en randomiserad, dubbelblind, specialiserad QT-studie med placebo och positiva kontroller. Vid en

supraterapeutisk dos på 1 680 mg förlängde inte ibrutinib QTc-intervallet i någon klinisk relevant omfattning. Den högsta övre gränsen i 2-sidigt 90 % CI för de baseline-justerade genomsnittliga skillnaderna mellan ibrutinib och placebo var under 10 ms. I samma studie observerades en koncentrationsberoende förkortning av QTc-intervallet (-5,3 ms [90 % CI: -9,4; -1,1] vid ett C<sub>max</sub> på 719 ng/ml efter den supraterapeutiska dosen på 1 680 mg).

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *MCL*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA hos patienter med recidiverande eller refraktärt MCL utvärderades i en enda öppen, fas 2 multicenterstudie (PCYC-1104-CA) med 111 patienter. Medianåldern var 68 år (spridning: 40 till 84 år), 77 % var män och 92 % var kaukasier. Patienter med funktionsstatus enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) på 3 eller högre exkluderades från studien. Mediantiden sedan diagnos var 42 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 3 (spridning: 1 till 5 behandlingar), inklusive 35 % med tidigare högdos kemoterapi, 43 % med tidigare bortezomib, 24 % med tidigare lenalidomid och 11 % med tidigare autolog eller allogen stamcellstransplantation. Vid baseline hade 39 % av patienterna stor tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 49 % hade hög risk med förenklat MIPI score (Simplified MCL International Prognostic Index) och 72 % hade avancerad sjukdom (extranodalt engagemang och/eller benmärgsengagemang) vid screening.

IMBRUVICA administrerades oralt i dosen 560 mg en gång dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Tumörrespons bedömdes enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (*International Working Group*). Den primära endpointen i denna studie var prövarbedömd totalrespons (*Overall Response Rate*, ORR). Svaren på IMBRUVICA visas i tabell 2.

**Tabell 2: ORR och DOR hos patienter med recidiverande eller refraktärt MCL (studie PCYC-1104-CA)**

	<b>Totalt n = 111</b>
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediantid för DOR (CR+PR) (månader)	17,5 (15,8, NR)
Mediantid till initialt svar, månader (spridning)	1,9 (1,4-13,7)
Mediantid till CR, månader (spridning)	5,5 (1,7-11,5)

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; DOR = svarsduration (*duration of response*); ORR = totalrespons (*overall response rate*); PR = partiellt svar; NR = ej uppnådd

Effektdata utvärderades ytterligare av en oberoende granskningskommitté (*Independent Review Committee*, IRC), vilket visade en ORR på 69 %, med en frekvens för CR (komplett svar) på 21 % och en frekvens för PR (partiellt svar) på 48 %. Den oberoende granskningskommittén uppskattade att mediantiden för svarsduration (DOR) var 19,6 månader.

Det totala svaret på IMBRUVICA var oberoende av tidigare behandling, inklusive bortezomib och lenalidomid, eller bakomliggande riskfaktorer/prognostiska faktorer, stor tumörbörda, kön eller ålder.

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA demonstrerades i en randomiserad, multicenter, oblindad fas 3-studie som omfattade 280 patienter med MCL som hade fått minst en tidigare behandling (studie MCL3001). Patienterna randomiserades 1:1 till att få IMBRUVICA oralt i dosen 560 mg en gång dagligen i 21 dagar eller temsirolimus intravenöst i dosen 175 mg på dagarna 1, 8, 15 av den första cykeln och sedan 75 mg på dagarna 1, 8, 15 för varje efterföljande 21-dagarscykel. Behandlingen i båda armarna fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern var 68 år (intervall på 34-88 år), 74 % var män och 87 % var kaukasier. Mediantiden sedan diagnos var 43 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 9 behandlingar), inklusive 51 % med tidigare högdos kemoterapi, 18 % med tidigare bortezomib, 5 % med tidigare lenalidomid och 24 % med tidigare stamcellstransplantation. Vid baseline hade 53 % av patienterna stor

tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 21 % hade hög risk med förenklat MIPI score, 60 % hade extranodalt engagemang och 54 % hade benmärgsengagemang vid screening.

Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av IRC enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (*International Working Group*). Effektsresultaten för studien MCL3001 visas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS visas i figur 1.

**Tabell 3: Effektsresultat hos patienter med recidiverande eller refraktär MCL (studie MCL3001)**

Endpoint	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS <sup>a</sup>		
Median, PFS (95 % CI), (månader)	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-value	p < 0,0001	

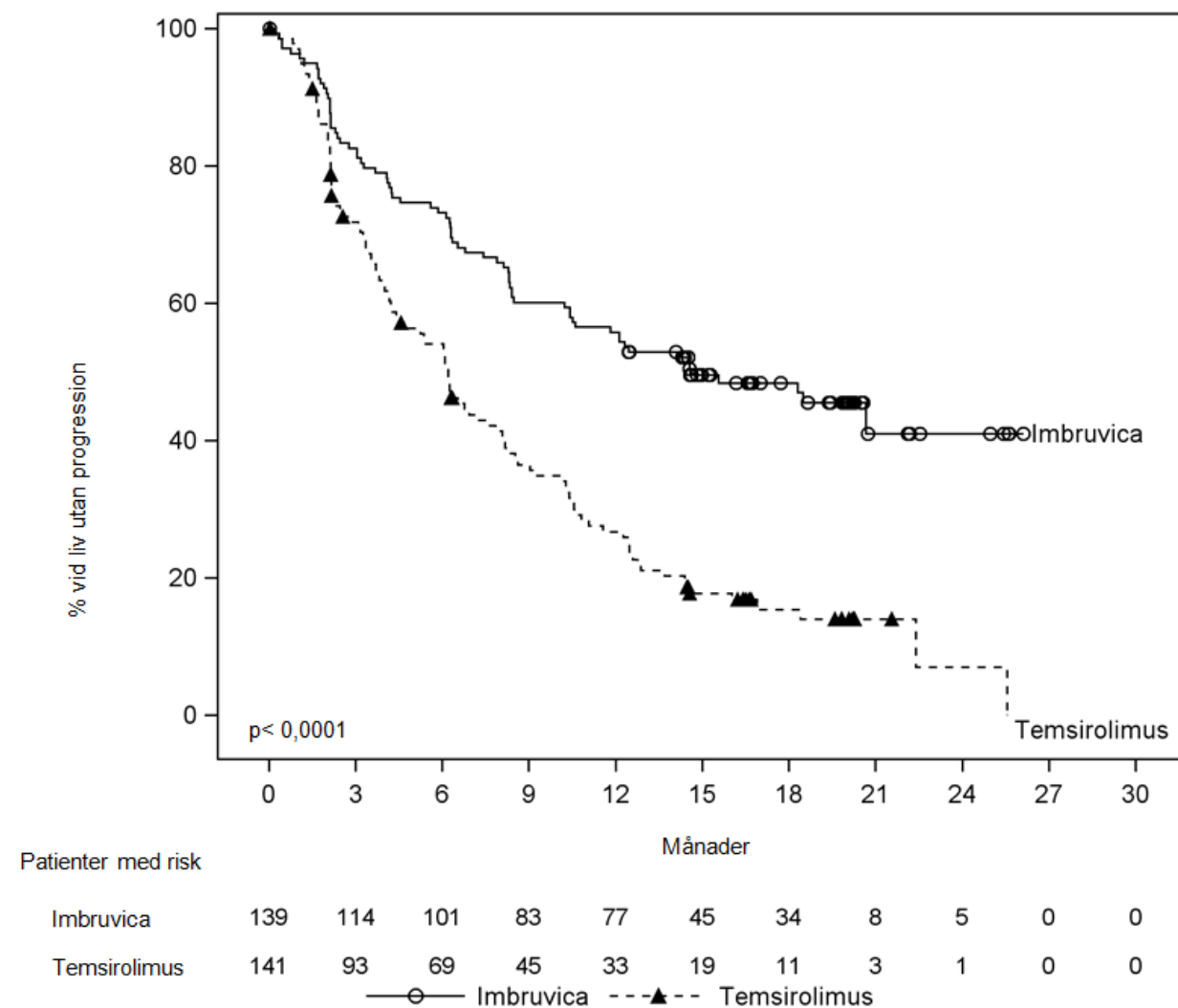
NE = kan inte uppskattas; HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*)

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

En mindre andel av patienterna som behandlades med ibrutinib upplevde ett kliniskt betydelsefullt förvärrande av lymfomsymtomen jämfört med temsirolimus (27 % mot 52 %) och det tog längre tid innan symtomen förvärrades med ibrutinib jämfört med temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).



**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie MCL3001**



### KLL

*Patienter som tidigare inte behandlats för KLL*

#### Monoterapi

En randomiserad, multicenter, oblandad fas 3-studie (PCYC-1115-CA) av IMBRUVICA jämfört med klorambucil gjordes hos patienter som var 65 år eller äldre och hade behandlingsnaiv KLL. Patienter mellan 65 och 70 år behövde ha minst en komorbiditet som uteslöt användning av förstahandsbehandling med kemo- immunterapi med fludarabin, cyklofosfamid och rituximab. Patienterna (n = 269) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller klorambucil med en startdos på 0,5 mg/kg på dag 1 och 15 för varje 28-dagarscykel under maximalt 12 cykler, med tillåten individuell dosökning upp till 0,8 mg/kg beroende på tolerabiliteten. Efter bekräftad sjukdomsprogression kunde patienter som fått klorambucil gå över till ibrutinib.

Medianåldern var 73 år (intervall på 65-90 år), 63 % var män och 91 % var kaukasier. Nittioen procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1 som baslinje medan 9 % hade en funktionsstatus enligt ECOG på 2. Studien inkluderade 269 patienter med KLL. Vid baslinjen hade 45 % av patienterna nått ett avancerat kliniskt stadium (stadium III eller IV enligt Rai), 35 % av patienterna hade minst en tumör  $\geq 5$  cm, 39 % hade anemi vid baslinjen, 23 % hade trombocytopeni vid baslinjen, 65 % hade förhöjt  $\beta 2$ -mikroglobulin  $> 3500$  mikrog/l, 47 % hade CrCL  $< 60$  ml/min, 20 % av patienterna hade del11q, 6 % av patienterna hade del17p/tumörprotein 53-mutation (TP53) och 44 % av patienterna hade omuterad variabel del av immunglobulinets tunga kedja (IGHV).

Progressionsfri överlevnad (*Progression Free Survival*, PFS), bedömd av en IRC enligt International Workshop on CLL (IWCLL)-kriterier, indikerade en statistiskt signifikant riskminskning på 84 % för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effektergebnaten för studie PCYC-1115-CA visas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och total överlevnad (*Overall Survival*, OS) visas i figur 2 respektive figur 3.

Där var en statistiskt signifikant ihållande förbättring av blodplättar och hemoglobin i ITT-populationen till förmån för ibrutinib gentemot klorambucil. Hos patienter med cytopeni vid baslinjen var den ihållande förbättringen av blodstatus med ibrutinib respektive klorambucil: blodplättar 77,1 % mot 42,9 %; hemoglobin 84,3 % mot 45,5 %.

**Tabell 4: Effektergebnat i studien PCYC-1115-CA**

Endpoint	IMBRUVICA N = 136	Klorambucil N = 133
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	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-värde	< 0,0001	
<b>OS<sup>b</sup></b>		
Antal dödsfall (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR <sup>b</sup> (95 % CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

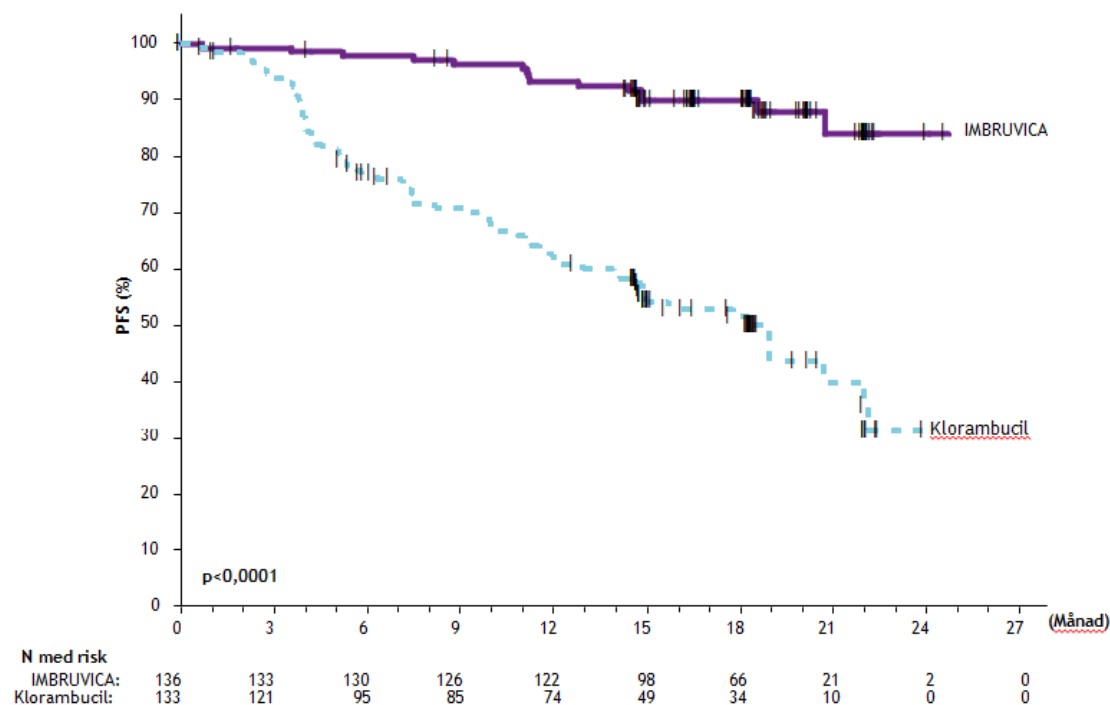
CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*);

OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*); PR = partiellt svar

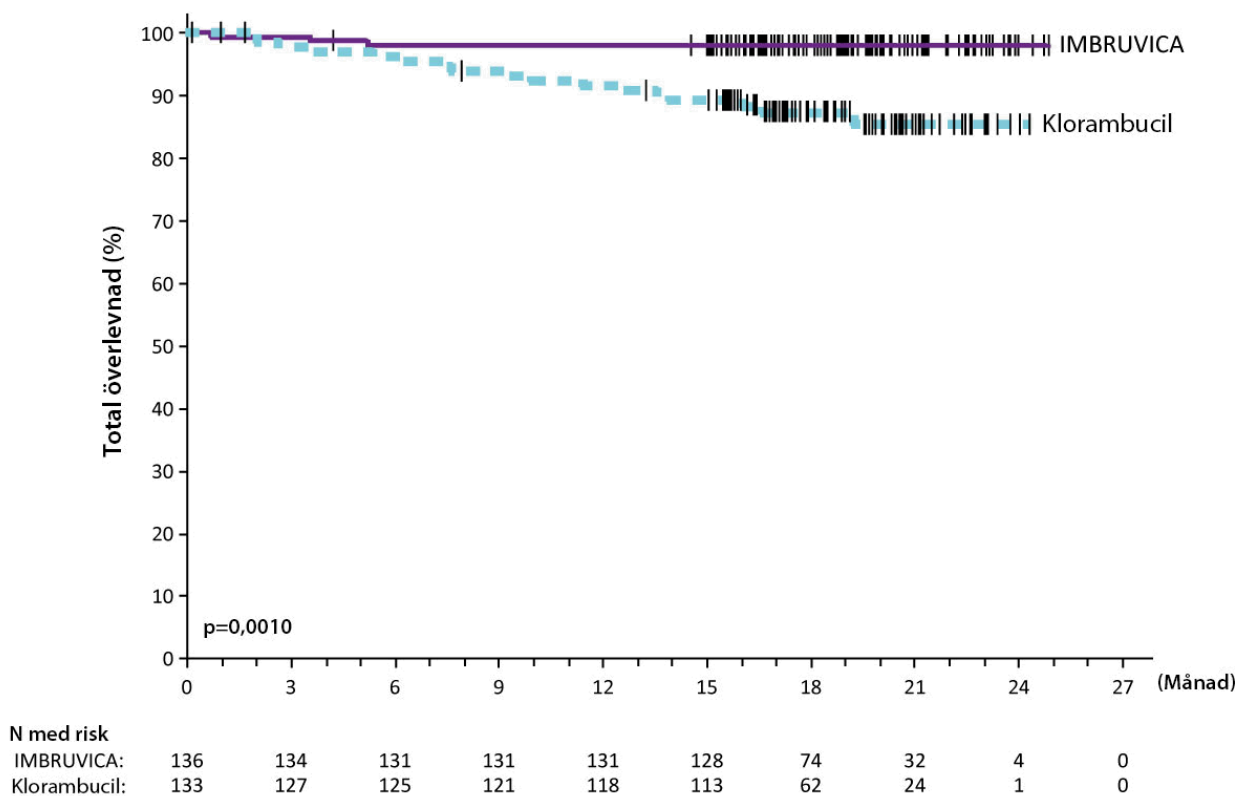
<sup>a</sup> Utvärderad av IRC, mediantid uppföljning 18,4 månader.

<sup>b</sup> Mediantid för OS uppnåddes ej för båda grupperna. p < 0,005 för OS.

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA**



**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för OS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA**

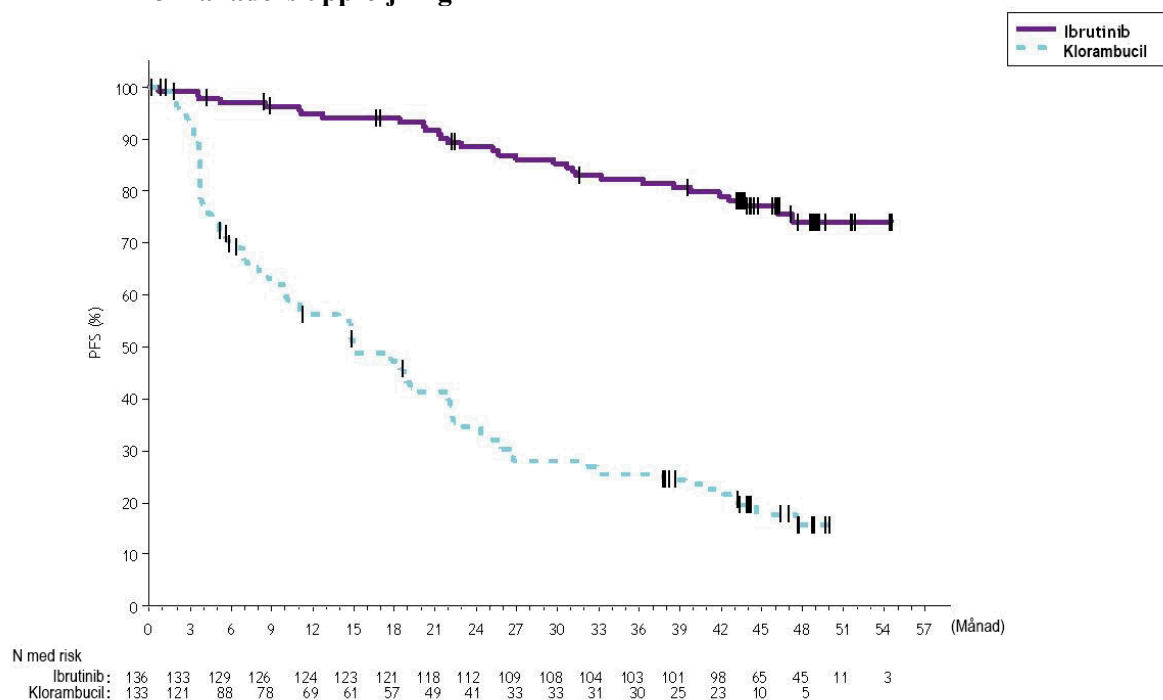


#### 48-månaders uppföljning

Med en medianuppföljningstid på 48 månader i studie PCYC-1115-CA och dess förlängningsstudie observerades en 86 % minskning av risken för dödsfall eller progression enligt prövarens bedömning för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Medianen för prövarbedömd PFS uppnåddes inte i IMBRUVICA-gruppen och var 15 månader [95 % CI (10,22, 19,35)] i klorambucil-gruppen; (HR = 0,14 [95 % CI (0,09, 0,21)]). Den 4-åriga PFS-skattningen var 73,9 % i IMBRUVICA-gruppen respektive 15,5 % i klorambucilgruppen. Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 4. Prövarbedömd ORR var 91,2 % i IMBRUVICA-gruppen jämfört med 36,8 % i klorambucilgruppen. CR-frekvensen enligt IWCLL-kriterierna var 16,2 % i IMBRUVICA-gruppen jämfört med 3,0 % i klorambucilgruppen. Vid tidpunkten för långtidsuppföljningen övergick totalt 73 försökspersoner (54,9 %), som ursprungligen randomiserats till klorambucilgruppen, till ibrutinib som cross-over behandling. Kaplan-Meier-skattningen för OS vid 48 månader var 85,5 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1115-CA var bestående hos alla högriskpatienter med del17p/TP53-mutation, del11q och/eller omuterad IGHV.

**Figur 4: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1115-CA med 48 månaders uppföljning**



### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA hos patienter med behandlingsnaiv KLL/SLL utvärderades ytterligare i en randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie (PCYC-1130-CA) av IMBRUVICA i kombination med obinutuzumab jämfört med klorambucil i kombination med obinutuzumab. Studien inkluderade patienter som var 65 år eller äldre eller < 65 år med samexisterande medicinska tillstånd, nedsatt njurfunktion uppmätt som kreatininclearance < 70 ml/min, eller förekomst av del17p/TP53-mutation. Patienterna (n = 229) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller klorambucil i en dos på 0,5 mg/kg på dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel i 6 cykler. I båda grupperna fick patienterna 1 000 mg obinutuzumab på dag 1, 8 och 15 i den första cykeln, följt av behandling på den första dagen i efterföljande 5 cykler (totalt 6 cykler, 28 dagar vardera). Den första dosen obinutuzumab delades upp mellan dag 1 (100 mg) och dag 2 (900 mg).

Medianåldern var 71 år (intervall på 40–87 år), 64 % var män och 96 % var kaukasier. Alla patienter hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 (48 %) eller 1–2 (52 %) som baseline. Vid baseline hade 52 % nått ett avancerat kliniskt stadium (stadium III eller IV enligt Rai), 32 % av patienterna hade stor tumörbörda ( $\geq 5$  cm), 44 % hade anemi vid baseline, 22 % hade trombocytopeni vid baseline, 28 % hade CrCL < 60 ml/min, och medianen för CIRS-G (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) var 4 (intervall på 0–12). Vid baseline hade 65 % av patienterna KLL/SLL med högriskfaktorer (del17p/TP53-mutation [18 %], del11q [15 %] eller omuterad IGHV [54 %]).

Progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av IRC enligt IWCLL-kriterierna visade på 77 % statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Med en medianuppföljningstid av studien på 31 månader uppnåddes inte medianen för PFS i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab och var 19 månader i gruppen klorambucil+obinutuzumab. Effekteresultaten för studie PCYC-1130-CA visas i tabell 5 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 5.

**Tabell 5: Effekteresultat i studie PCYC-1130-CA**

Endpoint	IMBRUVICA+obinutuzumab N = 113	Klorambucil+obinutuzumab N = 116
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	24 (21,2)	74 (63,8)

Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95 % CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
<b>Total svarsfrekvens<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
CR <sup>b</sup>	19,5	7,8
PR <sup>c</sup>	69,0	65,5

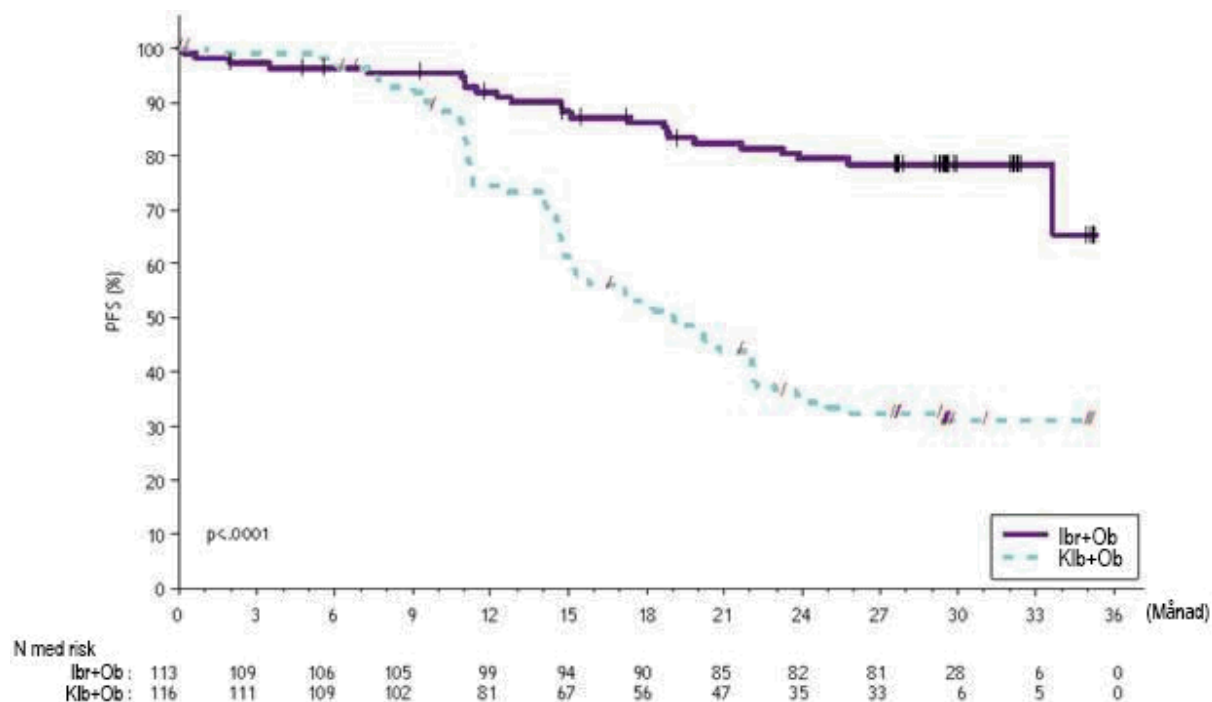
CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; PR = partiellt svar.

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> Inkluderar 1 patient i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab med ett fullständigt svar med ofullständig mærgåterhämtning (CRi).

<sup>c</sup> PR = PR + nPR.

**Figur 5: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1130-CA**



Behandlingseffekten av ibrutinib var bestående i hela högriskpopulationen med KLL/SLL (del17p/TP53-mutation, del11q eller omuterad IGHV), med en PFS HR på 0,15 [95 % CI (0,09, 0,27)], vilket visas i tabell 6. Skattningarna av den 2-åriga PFS-frekvensen för högriskpopulationen med KLL/SLL var 78,8 % [95 % CI (67,3, 86,7)] och 15,5 % [95 % CI (8,1, 25,2)] i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab respektive gruppen klorambucil+obinutuzumab.

**Tabell 6: Subgruppsanalys av PFS (studie PCYC-1130-CA)**

	N	Riskkvot	95 % CI
Alla patienter	229	0,231	0,145, 0,367
<b>Hög risk (del17p/TP53/del11q/omuterad IGHV)</b>			
Ja	148	0,154	0,087, 0,270
Nej	81	0,521	0,221, 1,231
<b>Del17p/TP53</b>			
Ja	41	0,109	0,031, 0,380
Nej	188	0,275	0,166, 0,455
<b>FISH</b>			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Övriga	162	0,302	0,176, 0,520
<b>Omuterad IGHV</b>			
Ja	123	0,150	0,084, 0,269
Nej	91	0,300	0,120, 0,749

<b>Ålder</b>			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
<b>Stor tumörbörda</b>			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
<b>Rai-stadium</b>			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
<b>ECOG per CRF</b>			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Riskkvot baserad på icke-stratifierad analys

Infusionsrelaterade reaktioner oavsett grad observerades hos 25 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+obinutuzumab och hos 58 % av patienterna som behandlades med klorambucil+obinutuzumab. Infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller högre eller allvarliga infusionsrelaterade reaktioner observerades hos 3 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+obinutuzumab och hos 9 % av patienterna som behandlades med klorambucil+obinutuzumab.

#### *Patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling*

##### *Monoterapi*

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA hos patienter med KLL visades i en okontrollerad studie och i en randomiserad, kontrollerad studie. Den öppna multicenterstudien (PCYC-1102-CA) inkluderade 51 patienter med recidiverande eller refraktär KLL, vilka fick 420 mg en gång dagligen. IMBRUVICA gavs till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Medianåldern var 68 år (spridning: 37 till 82 år), mediantid sedan diagnos var 80 månader och medianantal tidigare behandlingar var 4 (spridning: 1 till 12 behandlingar), inklusive 92,2 % med tidigare nukleosidanalog, 98,0 % med tidigare rituximab, 86,3 % med tidigare alkylerare, 39,2 % med tidigare bendamustin och 19,6 % med tidigare ofatumumab. Vid baseline hade 39,2 % av patienterna Rai-stadium IV, 45,1 % hade stor tumörbörda (≥ 5 cm), 35,3 % hade 17p-deletion och 31,4 % hade 11q-deletion.

ORR bedömdes enligt kriterierna från IWCLL från 2008 av prövare och IRC. Efter en medianuppföljningstid på 16,4 månader var ORR enligt IRC för de 51 recidiverande eller refraktära patienterna 64,7 % (95 % CI: 50,1 %; 77,6 %), alla PR. ORR inklusive PR med lymfocytos var 70,6 %. Mediantid till svar var 1,9 månader. DOR-intervallet var 3,9 till 24,2+ månader. Mediantid för DOR nåddes inte.

En randomiserad, öppen, fas 3-multicenterstudie av IMBRUVICA jämfört med ofatumumab (PCYC-1112-CA) genomfördes på patienter med recidiverande eller refraktär KLL. Patienterna (n = 391) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller ofatumumab i upp till 12 doser (300/2 000 mg). Femtiosju patienter som randomiserades till att få ofatumumab gick efter progression över till att få IMBRUVICA. Medianåldern var 67 år (spridning: 30 till 88 år), 68 % var män och 90 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantiden sedan diagnos var 91 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 13 behandlingar). Vid baseline hade 58 % av patienterna minst en tumör på ≥ 5 cm. Trettiofyra procent av patienterna hade 17p-deletion (där 50 % av patienterna hade 17p-deletion/TP53-mutation), 24 % hade 11q-deletion och 47 % av patienterna hade omuterad IGHV.

Progressionsfri överlevnad (*Progression Free Survival*, PFS), bedömd av en IRC enligt IWCLL-kriterier, indikerade en statistiskt signifikant riskminskning på 78 % för dödsfall eller progression för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Analys av OS visade en statistiskt signifikant riskminskning på 57 % för dödsfall för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Effektnät för studie PCYC-1112-CA visas i tabell 7.

**Tabell 7: Effektsresultat hos patienter med KLL (studie PCYC-1112-CA)**

Endpoint	IMBRUVICA n = 195	Ofatumumab n = 196
Mediantid för PFS	Ej uppnådd	8,1 månader
	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 inklusive PR med lymfocytos <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*); PR = partiellt svar

<sup>a</sup> Mediantid för total överlevnad uppnåddes ej för båda grupperna.  $p < 0,005$  för OS.

<sup>b</sup> Patienter randomiserade till att få ofatumumab censurerades bort när behandling med IMBRUVICA påbörjades om det var tillämpligt.

<sup>c</sup> Känslighetsanalys i vilken crossover-patienter från ofatumumab-gruppen censurerades inte bort vid datumet för första dosen av IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Enligt oberoende granskningskommitté (IRC). Upprepade DT-undersökningar krävdes för att bekräfta svar.

<sup>e</sup> Alla PR uppnåddes,  $p < 0,0001$  för ORR.

Medianuppföljningstid av studie = 9 månader

Effekten var likartad i alla undersökta subgrupper, inklusive hos patienter med och utan 17p-deletion, en fördefinierad stratifieringsfaktor (tabell 8).

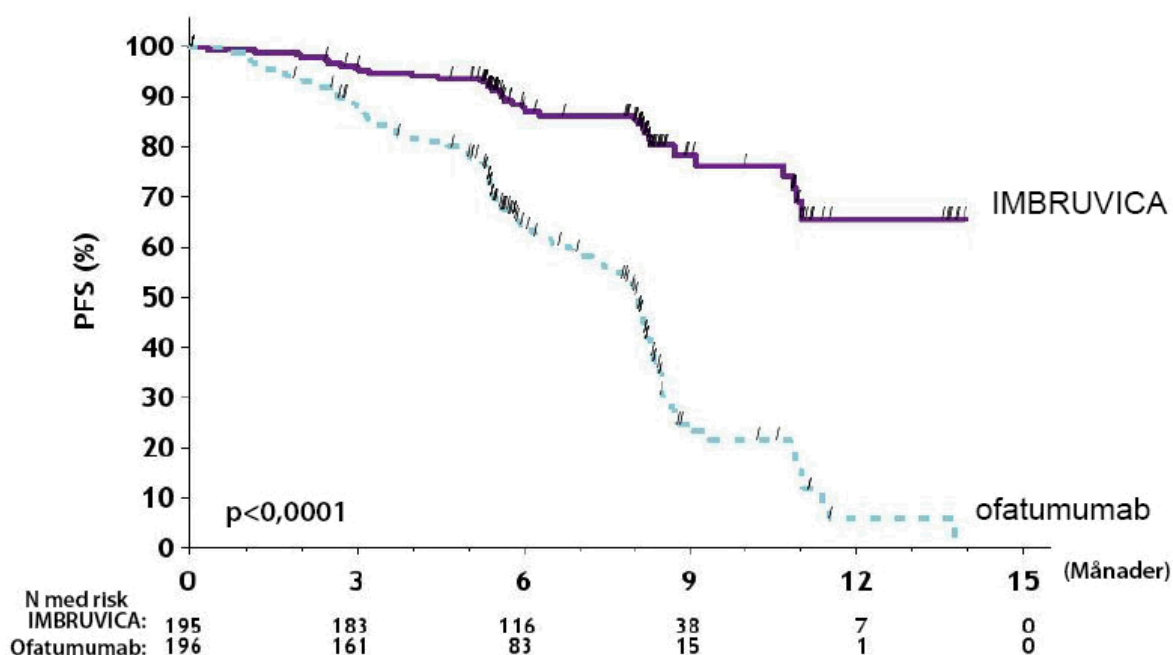
**Tabell 8: Subgruppsanalys av PFS (studie PCYC-1112-CA)**

	N	Riskkvot	95 % CI
Alla patienter	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nej	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktär sjukdom mot purinanalogs			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nej	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ålder			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Antal tidigare behandlingar			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Stor tumörbörda			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskkvot baserad på icke-stratifierad analys

Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) visas i figur 6.

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1112-CA**



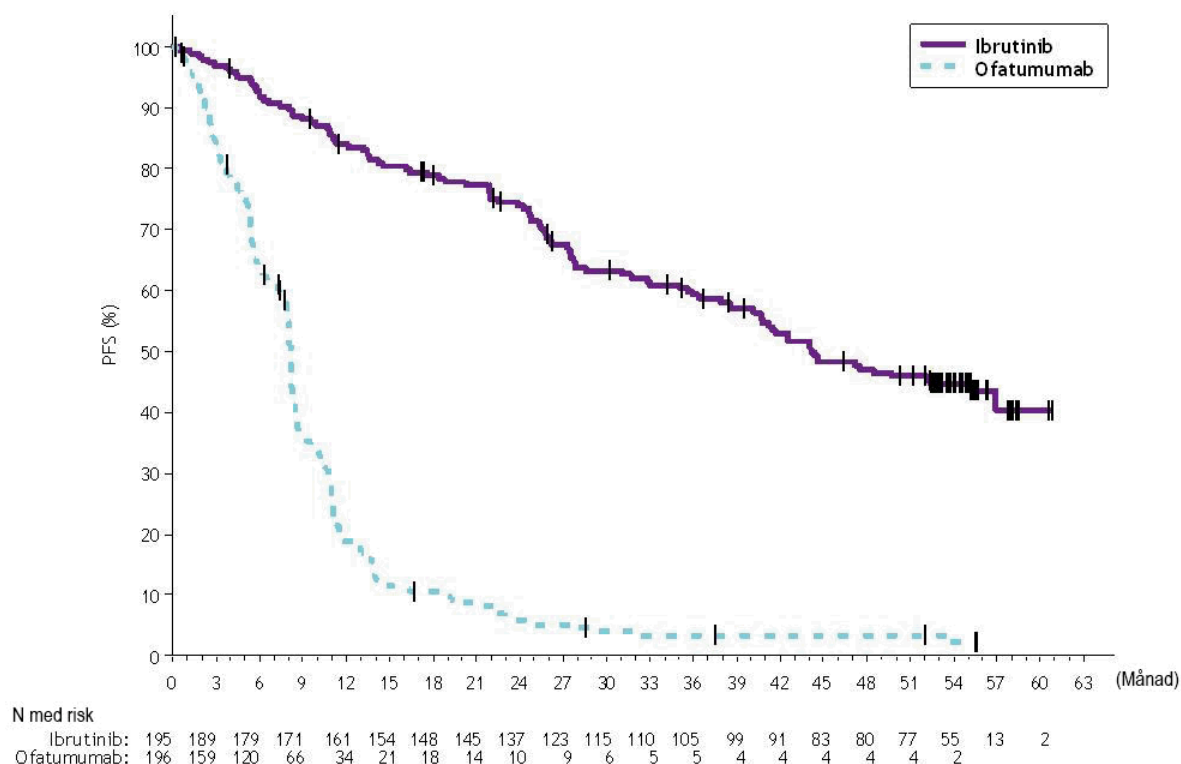
#### 56-månaders uppföljning

Med en medianuppföljningstid på 56 månader i studie PCYC-1112-CA observerades en 86 % minskning av risken för dödsfall eller progression enligt prövarens bedömning för patienter i IMBRUVICA-gruppen. Medianen för prövarbedömd PFS enligt IWCLL-kriterierna var 44,1 månader [95 % CI (38,54, 56,87)] i IMBRUVICA-gruppen respektive 8,1 månader [95 % CI (7,79, 8,25)] i ofatumumabgruppen; HR = 0,14 [95 % CI (0,11, 0,19)]. Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 7. Prövarbedömd ORR i IMBRUVICA-gruppen var 87,2 % jämfört med 22,4 % i ofatumumabgruppen. Vid tidpunkten för långtidsuppföljningen hade 133 (67,9 %) av de 196 försökspersonerna som ursprungligen randomiserats till behandlingsgruppen med ofatumumab gått över till ibrutinibbehandling. Kaplan-Meier-skattningen för OS vid 60 månader var 62,2 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1112-CA var bestående hos alla högriskpatienter med 17p-deletion/TP53-mutation, 11q-deletion och/eller omuterad IGHV.



**Figur 7: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1112-CA med 56 månaders uppföljning**



### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA hos patienter som tidigare behandlats för KLL utvärderades ytterligare i en randomiserad, multicenter, dubbelblind fas 3-studie av IMBRUVICA i kombination med BR jämfört med placebo + BR (studie CLL3001). Patienterna (n = 578) randomiserades 1:1 till att antingen få IMBRUVICA 420 mg dagligen eller placebo i kombination med BR till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Alla patienter fick BR under maximalt sex 28-dagarscykler. Bendamustin gavs i doser på 70 mg/m<sup>2</sup> genom i.v. infusion i 30 minuter under cykel 1, på dag 2 och 3, samt under cyklerna 2-6, på dag 1 och 2, i upp till 6 cykler. Rituximab administrerades i en dos på 375 mg/m<sup>2</sup> under den första cykeln, dag 1, och i en dos på 500 mg/m<sup>2</sup> under cyklerna 2 till 6, dag 1. Nittio patienter som randomiserats till placebo + BR bytte för att få IMBRUVICA efter att IRC bekräftat progression. Medianåldern var 64 år (intervall på 31-86 år), 66 % var män och 91 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantid från diagnos var 6 år och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 11 behandlingar). Vid baseline hade 56 % av patienterna minst en tumör på ≥ 5 cm, 26 % hade del11q.

Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av IRC enligt IWCLL-kriterier. Effektergebnat för studie CLL3001 visas i tabell 9.

**Table 9: Effektergebnat hos patienter med KLL (studie CLL3001)**

Endpoint	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS <sup>a</sup>		
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	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 = konfidensintervall; HR = riskkvot; ORR = total svarsfrekvens (*overall response rate*); OS = total överlevnad (*overall survival*); PFS = progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*)

<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> Utvärderad av IRC, ORR (fullständigt svar, fullständigt svar med ofullständig mærgåterhämtning, nodulärt partiellt svar, partiellt svar).

<sup>c</sup> Mediantid för total överlevnad uppnåddes ej för båda armarna.

## WM

### Monoterapi

Säkerhet och effekt för IMBRUVICA vid WM (IgM-producerande lymfoplasmacytiskt lymfom) studerades i en öppen multicenterstudie med en grupp, med 63 tidigare behandlade patienter. Medianåldern var 63 år (spridning: 44 till 86 år), 76 % var män och 95 % var kaukasier. Alla patienter hade en baseline funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1. Mediantid från diagnos var 74 månader och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (spridning: 1 till 11 behandlingar). Medianvärdet för IgM i serum vid baseline var 35 g/l och 60 % av patienterna hade anemi (hemoglobin  $\leq$  110 g/l eller 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA administrerades oralt i dosen 420 mg en gång dagligen till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Den primära endpointen i denna studie var prövarbedömd ORR. ORR och DOR bedömdes enligt kriterier fastställda av ”Third International Workshop of WM”. Svaren på IMBRUVICA visas i tabell 10.

**Tabell 10: ORR och DOR hos patienter med WM**

	<b>Totalt n = 63</b>
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediantid för DOR månader (spridning)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = konfidensintervall; DOR = svarduration (*duration of response*); NR = ej uppnådd; MR = mindre svar; PR = partiellt svar; VGPR = mycket bra partiellt svar; ORR = MR+PR+VGPR

Medianuppföljningstid av studie = 14,8 månader

Mediantid till svar var 1,0 månad (spridning: 0,7-13,4 månader).

Effektresultaten bedömdes också av en IRC och visade en ORR på 83 % med en frekvens för VGPR på 11 % och en frekvens för PR på 51 %.

### Kombinationsterapi

Säkerheten och effekten för IMBRUVICA vid WM utvärderades ytterligare hos patienter med behandlingsnaiv eller tidigare behandlad WM i en randomiserad, multicenter, dubbelblindad fas 3-studie av IMBRUVICA i kombination med rituximab jämfört med placebo i kombination med rituximab (PCYC-1127-CA). Patienterna (n = 150) randomiserades 1:1 till att få antingen IMBRUVICA 420 mg dagligen eller placebo i kombination med rituximab fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Rituximab administrerades en gång i veckan i en dos på 375 mg/m<sup>2</sup> i 4 på varandra följande veckor (vecka 1–4) följt av en andra omgång rituximab en gång i veckan i 4 på varandra följande veckor (vecka 17–20).

Medianåldern var 69 år (intervall på 36–89 år), 66 % var män och 79 % var kaukasier.

Nittiotre procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 0 eller 1 som baseline och 7 % av patienterna hade en funktionsstatus enligt ECOG på 2 som baseline. Fyrtiofem procent av patienterna var behandlingsnaiva och 55 % av patienterna hade behandlats tidigare. Mediantiden efter diagnos var 52,6 månader (behandlingsnaiva patienter = 6,5 månader och tidigare behandlade patienter = 94,3 månader). Bland de tidigare behandlade patienterna var medianen för antalet tidigare behandlingar 2 (intervall på 1–6 behandlingar). Vid baseline var medianvärdet för serum-IgM 3,2 g/dl (intervall på 0,6–8,3 g/dl), 63 % av patienterna var anemiska (hemoglobin  $\leq$  11 g/dl) och MYD88

L265P-mutationer fanns hos 77 % av patienterna, saknades hos 13 % av patienterna och 9 % av patienterna kunde inte utvärderas för mutationsstatus.

Progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av IRC visade på 80 % statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effekresultaten för studien PCYC-1127-CA visas i tabell 11 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 8. Riskkvoter för PFS för behandling av behandlingsnaiva patienter, tidigare behandlade patienter och patienter med eller utan MYD88 L265P-mutationer överensstämde med riskkvoten för PFS för ITT-populationen.

**Tabell 11: Effekresultat i studie PCYC-1127-CA**

Endpoint	IMBRUVICA+R N = 75	Placebo+R N = 75
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	20,3 (13,7, 27,6)
HR (95 % CI)	0,20 (0,11, 0,38)	
<b>TTnT</b>		
Median (95 % CI), månader	Ej uppnådd	18,1 (11,1, NE)
HR (95 % CI)	0,1 (0,04, 0,23)	
<b>Bästa totala svar (%)</b>		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
<b>Total svarsfrekvens (CR, VGPR, PR, MR)<sup>b</sup> (%)</b>	92,0	46,7
Mediantid för totalt svar, månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+, 36,4+)	24,8 (1,9, 30,3+)
<b>Svarsfrekvens (CR, VGPR, PR)<sup>b</sup> (%)</b>	72,0	32,0
Mediantid för svar, månader (intervall)	Ej uppnådd (1,9+, 36,4+)	21,2 (4,6, 25,8)
<b>Frekvens för ihållande förbättring av hemoglobin<sup>b, c</sup> (%)</b>	73,3	41,3

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; HR = riskkvot; MR = mindre svar; NE = kan inte uppskattas; PR = partiellt svar; R = rituximab; TTnT = tid till nästa behandling; VGPR = mycket bra partiellt svar

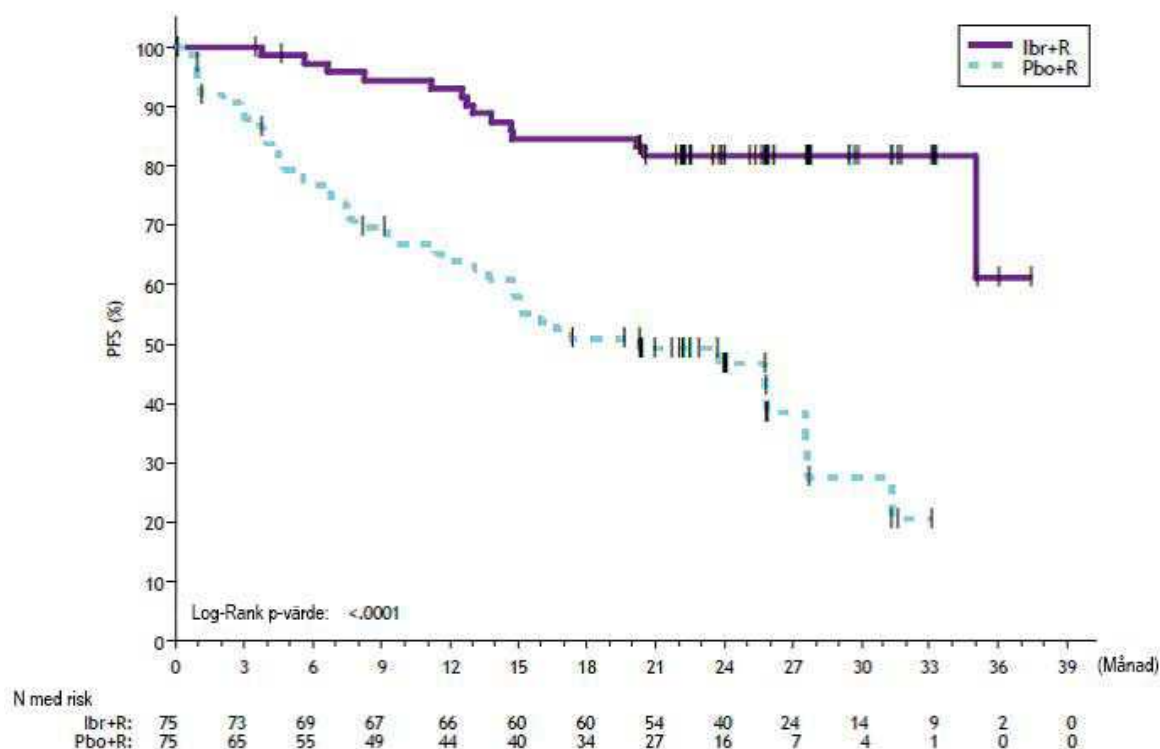
<sup>a</sup> Utvärderad av IRC.

<sup>b</sup> p-värdet associerat med svarsfrekvensen var < 0,0001.

<sup>c</sup> Definieras som en ökning på  $\geq 2$  g/dl över baseline oavsett baseline-värde, eller en ökning till > 11 g/dl med en förbättring på  $\geq 0,5$  g/dl om baseline var  $\leq 11$  g/dl.

Medianuppföljningstid av studie = 26,5 månader.

**Figur 8: Kaplan-Meier-kurva för PFS (ITT-population) i studie PCYC-1127-CA**



Infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 observerades hos 1 % av patienterna som behandlades med IMBRUVICA+rituximab och 16 % av patienterna som behandlades med placebo+rituximab.

Tumörexacerbation i form av IgM-ökning förekom hos 8,0 % av försökspersonerna i gruppen IMBRUVICA+rituximab och hos 46,7 % av försökspersonerna i gruppen placebo+rituximab.

Studien PCYC-1127-CA hade en separat IMBRUVICA monoterapigrupp bestående av 31 patienter vars tidigare rituximabinnehållande WM behandling inte varit framgångsrik. Medianåldern var 67 år (intervall på 47–90 år). Åttioen procent av patienterna hade en funktionsstatus enligt EGOG på 0 eller 1 som baseline och 19 % hade en funktionsstatus enligt EGOG på 2 som baseline. Medianen för antalet tidigare behandlingar var 4 (intervall på 1–7 behandlingar). Svansfrekvensen per IRC som observerades i monoterapigruppen var 71 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR). Den totala svansfrekvensen per IRC som observerades i monoterapigruppen var 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR, 16 % MR). Med en medianuppföljningstid av studien på 34 månader (intervall på 8,6+ till 37,7 månader) uppnåddes inte mediantiden för svar.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för IMBRUVICA för alla grupper av den pediatrika populationen för MCL, KLL och lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Ibrutinib absorberas snabbt efter oral administrering med en mediantid till  $T_{max}$  på 1 till 2 timmar. Absolut biotillgänglighet vid fasteförhållande ( $n = 8$ ) var 2,9 % (90 % CI = 2,1-3,9) och fördubblades i kombination med måltid. Farmakokinetiken för ibrutinib skiljer sig inte signifikant hos patienter med olika B-cells maligniteter. Exponeringen för ibrutinib ökar med doser upp till 840 mg. Den steady state AUC som observerats hos patienter vid 560 mg är (medelvärde  $\pm$  standardavvikelse)  $953 \pm 705$  ng-tim/ml. Administrering av ibrutinib i fastande tillstånd resulterade i ca 60 % exponering ( $AUC_{last}$ ) jämfört med antingen 30 minuter före, 30 minuter efter (icke-fastande tillstånd) eller 2 timmar efter en frukost med högt fettinnehåll.

Ibrutinib har en pH-beroende löslighet, med lägre löslighet vid högre pH. Hos fastande, friska försökspersoner som fick en engångsdos ibrutinib på 560 mg efter att ha tagit 40 mg omeprazol en gång dagligen i 5 dagar, jämfört med enbart ibrutinib, var de geometriska medelkvoterna (90 % CI) 83 % (68–102 %), 92 % (78–110 %) och 38 % (26–53 %) för  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , respektive  $C_{max}$ .

#### Distribution

Den reversibla bindningen av ibrutinib till humant plasmaprotein *in vitro* var 97,3 % utan koncentrationsberoende i området 50 till 1 000 ng/ml. Den skenbara distributionsvolymen vid steady state ( $V_{d,ss}/F$ ) var ca 10 000 liter.

#### Metabolism

Ibrutinib metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och bildar en dihydrodiolmetabolit med en hämmande aktivitet mot BTK som är ca 15 gånger lägre än den hos ibrutinib. Involveringen av CYP2D6 i metabolismen av ibrutinib förefaller vara minimal.

Därför är försiktighetsåtgärder inte nödvändiga hos patienter med olika CYP2D6-genotyper.

#### Eliminering

Skenbar clearance ( $CL/F$ ) är ca 1 000 liter/timme. Halveringstiden för ibrutinib är 4 till 13 timmar. Efter en enda oral administrering av radioaktivt märkt [ $^{14}C$ ]-ibrutinib hos friska försökspersoner utsöndrades ca 90 % av radioaktiviteten inom 168 timmar, där majoriteten (80 %) utsöndrades i feces och < 10 % i urinen. Oförändrat ibrutinib utgjorde ca 1 % av den radioaktivt märkta exkretionsprodukten i feces och inget i urinen.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Populationsfarmakokinetik indikerade att ålder inte signifikant påverkar clearance av ibrutinib från cirkulationen.

##### *Pediatrisk population*

Inga farmakokinetiska studier har utförts med IMBRUVICA hos patienter under 18 års ålder.

##### *Kön*

Populationsfarmakokinetiska data indikerade att kön inte signifikant påverkar clearance av ibrutinib från cirkulationen.

##### *Ras*

Det saknas data för att utvärdera den eventuella effekten av ras på farmakokinetiken för ibrutinib.

##### *Kroppsvikt*

Populationsfarmakokinetiska data indikerade att kroppsvikten (spridning: 41-146 kg; medelvärde [SD]: 83 [19 kg]) hade en försumbar effekt på clearance av ibrutinib.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ibrutinib har minimal njurclearance, utsöndringen av metaboliter i urinen är < 10 % av dosen. Inga specifika studier har hittills utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion. Det finns inga data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som får dialys (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ibrutinib metaboliseras i levern. I en studie fick patienter med nedsatt leverfunktion, en engångsdos på 140 mg av läkemedlet under fasta. Effekten av nedsatt leverfunktion varierade mycket mellan olika personer, men i genomsnitt observerades en 2,7-, 8,2- och 9,8-faldig ökning i exponering ( $AUC_{last}$ ) av ibrutinib hos försökspersoner med lätt (n = 6; Child-Pugh class A), måttligt (n = 10; Child-Pugh class B) respektive kraftigt (n = 8; Child-Pugh class C) nedsatt leverfunktion. Den fria fraktionen av ibrutinib ökade också med graden av funktionsnedsättning med 3,0, 3,8 och 4,8 % hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med 3,3 % i plasma från matchade

friska kontroller inom denna studie. Motsvarande ökning i exponering av obundet ibrutinib ( $AUC_{\text{unbound, last}}$ ) uppskattas vara 4,1-, 9,8- och 13-faldig hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Samtidig administrering av CYP-substrat*

*In vitro*-studier indikerade att ibrutinib är en svag reversibel hämmare av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och intestinallyt (men inte hepatiskt) CYP3A4 och visar ingen kliniskt relevant tidsberoende hämning av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Dihydrodiolmetaboliten av ibrutinib är en svag hämmare av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2D6. Dihydrodiolmetaboliten är på sin höjd en svag inducerare av CYP450-isoenzymer *in vitro*. Även om ibrutinib är ett känsligt CYP3A4-substrat har det ingen kliniskt relevant effekt på sin egen exponering.

#### *Samtidig administrering av transportsubstrat/-hämmare*

*In vitro*-studier tyder på att ibrutinib inte är ett substrat för P-gp eller andra viktiga transportörer, förutom OCT2. Dihydrodiolmetaboliten och andra metaboliter är P-gp-substrat. Ibrutinib är en *in vitro*-hämmare av P-gp och BCRP (se avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Följande biverkningar observerades i studier med 13 veckors duration hos råtta och hund. Ibrutinib konstaterades inducera gastrointestinala effekter (lös avföring/diarré och/eller inflammation) och lymfoid uttömning hos råtta och hund med NOEL (*No Observed Adverse Effect Level*) på 30 mg/kg/dag hos båda arterna. Baserat på genomsnittlig exponering (AUC) vid den kliniska dosen 560 mg/dag var AUC-kvoterna 2,6 och 21 vid NOEL hos han- respektive honråttor, och 0,4 och 1,8 vid NOEL hos hanhundar respektive tikar. Marginalerna för lägsta observerade effektnivå, LOEL (*Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/dag), hos hund är 3,6 gånger (hanhundar) och 2,3 gånger (tikar) högre. Hos råtta observerades måttlig acinuscellsatrofi i pankreas (ansågs vara biverkning) vid doser på  $\geq 100$  mg/kg hos hanråttor (exponeringsmarginal 2,6 gånger AUC), men observerades inte hos honråttor vid doser upp till 300 mg/kg/dag (exponeringsmarginal 21,3 gånger AUC). Svag minskning i trabekulär och kortikal benvävnad observerades hos honråttor som fått  $\geq 100$  mg/kg/dag (exponeringsmarginal 20,3 gånger AUC). Alla gastrointestinala fynd, lymfoida fynd och benvävnadsfynd normaliserades efter återhämningsperioder på 6-13 veckor. Pankreasfynden normaliserades delvis under jämförbara återhämningsperioder.

Studier av juvenil toxicitet har inte utförts.

#### *Karcinogenicitet/gentoxicitet*

Ibrutinib var inte karcinogent i en 6-månaders studie med transgena (Tg.rasH2) möss vid orala doser upp till 2 000 mg/kg/dag med en exponeringsmarginal på cirka 23 (hanar) till 37 (honor) gånger ibrutinibs humana AUC vid en dos på 560 mg per dag.

Ibrutinib hade inga gentoxiska egenskaper när det testades på bakterier, däggdjursceller eller möss.

#### *Reproduktionstoxicitet*

Hos dräktiga råttor var ibrutinib i en dos på 80 mg/kg/dag förknippat med ökad postimplantatorisk förlust och ökade visceral (hjärta och stora kärl) missbildningar och skelettförändringar med en exponeringsmarginal som var 14 gånger AUC hos patienter med en daglig dos på 560 mg. Vid en dos på  $\geq 40$  mg/kg/dag var ibrutinib förknippat med minskad fostervikt (AUC-kvot på  $\geq 5,6$  jämfört med en daglig dos på 560 mg hos patienter). Följaktligen var NOEL hos foster 10 mg/kg/dag (ca 1,3 gånger AUC för ibrutinib vid en dos på 560 mg dagligen) (se avsnitt 4.6).

Hos dräktiga kaniner var ibrutinib i en dos på 15 mg/kg/dag eller mer förknippat med missbildningar av skelettet (sammanväxt sternbrae) och ibrutinib i en dos på 45 mg/kg/dag var förknippat med postimplantatorisk förlust. Ibrutinib orskade missbildningar hos kaniner i en dos på 15 mg/kg/dag (ungefär 2,0 gånger exponeringen (AUC) hos patienter med MCL som behandlas med 560 mg ibrutinib dagligen och 2,8 gånger exponeringen hos patienter med KLL eller WM som får ibrutinib i

en dos på 420 mg per dag). Följaktligen var NOAEL hos foster 5 mg/kg/dag (ca 0,7 gånger AUC för ibrutinib vid en dos på 560 mg dagligen) (se avsnitt 4.6).

#### *Fertilitet*

Inga effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga observerades hos han- eller honråttor upp till den maximala dosen som testades, 100 mg/kg/dag (HED16 mg/kg/day).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Natriumlaurylsulfat (E487)

#### Filmdragering

*IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter och IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter*

Makrogol  
Polyvinylalkohol  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

*IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter*

Makrogol  
Polyvinylalkohol  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

*IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter*

Makrogol  
Polyvinylalkohol  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliester av polyvinylklorid (PVC) laminerad med polyklortrifluoretylen (PCTFE)/aluminium med 14 filmdragerade tabletter i en vickförpackning. Varje kartong innehåller (28 filmdragerade tabletter) 2 vickförpackningar.

Bliester av polyvinylklorid (PVC) laminerad med polyklortrifluoretylen (PCTFE)/aluminium med 10 filmdragerade tabletter i en vickförpackning. Varje kartong innehåller (30 filmdragerade tabletter) 3 vickförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/007 – 28 tabletter (2 vickförpackningar à 14)

EU/1/14/945/008 – 30 tabletter (3 vickförpackningar à 10)

### IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/009 – 28 tabletter (2 vickförpackningar à 14)

EU/1/14/945/010 – 30 tabletter (3 vickförpackningar à 10)

### IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/011 – 28 tabletter (2 vickförpackningar à 14)

EU/1/14/945/005 – 30 tabletter (3 vickförpackningar à 10)

### IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/012 – 28 tabletter (2 vickförpackningar à 14)

EU/1/14/945/006 – 30 tabletter (3 vickförpackningar à 10)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 oktober 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

### **IMBRUVICA hårda kapslar**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

### **IMBRUVICA filmdragerade tabletter**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen,  
Loc. Borgo S. Michele,  
04100 Latina  
Italien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Skicka in årliga uppdateringar av studieresultat från studie 1112 med avseende på sjukdomsprogression och dödsfall. Kontinuerliga uppdateringar ska tillhandahållas tills ibrutinibarmen nått mognad, t.ex. 70 %, och företrädesvis också omfatta progressionsfri överlevnad (PFS2), eller åtminstone tid på nästa behandling.	2Q 2019

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG 140 MG KAPSEL**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg hårda kapslar  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 hårda kapslar  
120 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/001 (90 hårda kapslar)  
EU/1/14/945/002 (120 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 140 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT 140 MG KAPSEL**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg kapslar  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

90 kapslar  
120 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/001 (90 hårda kapslar)  
EU/1/14/945/002 (120 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 140 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/007 (28 tabletter)  
EU/1/14/945/008 (30 tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 140 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### VIKFÖRPACKNING 140 MG TABLETT (28 dagar)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg ibrutinib.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Måndag  
Tisdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lördag  
Söndag

Oral användning

#### HUR DU TAR IMBRUVICA

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.  
Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****VIKFÖRPACKNING 140 MG TABLETTER (30 dagar)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 140 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

När du tar en tablett, fyll i veckodagen eller datumet på avsedd plats.

**HUR DU TAR IMBRUVICA**

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.

Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/008

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 140 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 140 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 140 mg **tablett**  
ibrutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 280 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 280 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/009 (28 tabletter)  
EU/1/14/945/010 (30 tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 280 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### VIKFÖRPACKNING 280 MG TABLETT (28 dagar)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 280 mg ibrutinib.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Måndag  
Tisdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lördag  
Söndag

Oral användning

#### HUR DU TAR IMBRUVICA

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.  
Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/009

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 280 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### VIKFÖRPACKNING 280 MG TABLETTER (30 dagar)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 280 mg ibrutinib.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

När du tar en tablett, fyll i veckodagen eller datumet på avsedd plats.

#### HUR DU TAR IMBRUVICA

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.

Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/010

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 280 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 280 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 280 mg **tablett**  
ibrutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 420 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 420 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/011 (28 tabletter)  
EU/1/14/945/005 (30 tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 420 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****VIKFÖRPACKNING 420 MG TABLETT (28 dagar)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 420 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.

Måndag  
Tisdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lördag  
Söndag

Oral användning

**HUR DU TAR IMBRUVICA**

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.  
Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/011

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 420 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### VIKFÖRPACKNING 420 MG TABLETTER (30 dagar)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 420 mg ibrutinib.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

När du tar en tablett, fyll i veckodagen eller datumet på avsedd plats.

##### HUR DU TAR IMBRUVICA

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.

Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 420 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 420 MG TABLET**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 420 mg **tablett**  
ibrutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 560 MG TABLETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 560 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/012 (28 tabletter)  
EU/1/14/945/006 (30 tabletter)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 560 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****VIKFÖRPACKNING 560 MG TABLETT (28 dagar)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 560 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.

Måndag  
Tisdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lördag  
Söndag

Oral användning

**HUR DU TAR IMBRUVICA**

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.  
Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/012

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 560 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**VIKFÖRPACKNING 560 MG TABLETTER (30 dagar)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter  
ibrutinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 560 mg ibrutinib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

När du tar en tablett, fyll i veckodagen eller datumet på avsedd plats.

**HUR DU TAR IMBRUVICA**

Följ läkares instruktioner.

Ta IMBRUVICA-tabletten via munnen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett glas vatten.

Svälj tabletten hel. Den får inte krossas eller tuggas.

Om du glömmer en dos av IMBRUVICA, ta den så snart som möjligt samma dag. Ta inte extra doser för att kompensera för en bortglömd dos.

Vik ut förpackningen. Tryck igenom tabletten från andra sidan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/945/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Imbruvica 560 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER 560 MG TABLET**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMBRUVICA 560 mg **tablett**  
ibrutinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **IMBRUVICA 140 mg hårda kapslar** ibrutinib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IMBRUVICA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar IMBRUVICA
3. Hur du tar IMBRUVICA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMBRUVICA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad IMBRUVICA är och vad det används för**

##### **Vad IMBRUVICA är**

IMBRUVICA är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen ibrutinib. Det tillhör en läkemedelsklass som kallas proteinkinashämmare.

##### **Vad IMBRUVICA används för**

Det används för behandling av följande typer av blodcancer hos vuxna:

- Mantelcellslymfom (MCL), en typ av cancer som påverkar lymfknutorna, när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling.
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en typ av cancer som påverkar de vita blodkroppar som kallas lymfocyter och som även involverar lymfknutorna. IMBRUVICA används för patienter som inte tidigare har behandlats för KLL eller när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling.
- Waldenströms makroglobulinemi (WM), en typ av cancer som påverkar de vita blodkropparna som kallas lymfocyter. Det används när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling, eller hos patienter där kemoterapi som ges tillsammans med en antikropp inte är en lämplig behandling.

##### **Hur IMBRUVICA verkar**

Vid MCL, KLL och WM verkar IMBRUVICA genom att blockera "Brutons tyrosinkinasa", ett protein i kroppen som hjälper dessa cancerceller att växa och överleva. Genom att blockera detta protein kan IMBRUVICA hjälpa till att döda och minska antalet cancerceller. Det bromsar även försämringen av cancer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar IMBRUVICA**

##### **Ta inte IMBRUVICA**

- om du är allergisk mot ibrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du tar ett växtbaserat läkemedel som kallas johannesört, som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA:

- om du någon gång har fått onormala blåmärken eller blödningar eller behandlas med några andra läkemedel eller kosttillskott som ökar risken för blödningar (se avsnittet **Andra läkemedel och IMBRUVICA**)
- om du har oregelbundna hjärtslag eller har haft oregelbundna hjärtslag eller svår hjärtsvikt, eller om du upplever något av följande: andfåddhet, svaghet, yrsel, svimningskänsla, svimning eller nära till svimning, bröstsmärta eller svullna ben
- om du har lever- eller njurproblem
- om du har högt blodtryck
- om du nyligen har genomgått någon operation, i synnerhet om detta kan påverka upptaget av mat eller läkemedel från magsäcken eller tarmen
- om du planerar att genomgå någon operation – din läkare kan be dig att sluta ta IMBRUVICA under en kort tid (3 till 7 dagar) före och efter operationen
- om du någon gång har haft en hepatit B-infektion eller kan tänkas ha en nu. Det beror på att IMBRUVICA kan leda till att hepatit B blir aktivt igen. Patienter kommer att genomgå en noggrann läkarkontroll för att upptäcka tecken på denna infektion innan behandling påbörjas.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

När du tar IMBRUVICA ska du omedelbart tala om för din läkare om du själv eller någon annan märker följande hos dig: minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synbortfall – detta kan bero på en mycket sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kan vara dödlig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

## Prover och kontroller före och under behandling

Tumörylssyndrom (TLS): Ovanliga mängder kemiska ämnen i blodet orsakad av snabb nedbrytning av cancerceller har inträffat under cancerbehandling och ibland även utan behandling. Detta kan leda till förändringar av njurfunktion, onormala hjärtslag eller krampanfall. Din läkare eller annan vårdpersonal kan ta blodprover för att kontrollera om du har TLS.

Lymfocytos: Laborieprover kan visa en ökning av vita blodkroppar (som kallas ”lymfocyter”) i blodet under de första behandlingsveckorna. Detta är förväntat och kan kvarstå i några månader. Detta behöver inte betyda att din blodcancer förvärrats. Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden före eller under behandlingen och i sällsynta fall kan man behöva ge dig ett annat läkemedel. Tala med din läkare om vad dina provsvar betyder.

## Barn och ungdomar

IMBRUVICA ska inte användas till barn och ungdomar. Detta beror på att det inte har studerats i dessa åldersgrupper.

## Andra läkemedel och IMBRUVICA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Detta beror på att IMBRUVICA kan påverka det sätt andra läkemedel verkar. Även vissa andra läkemedel kan påverka det sätt IMBRUVICA verkar.

**IMBRUVICA kan göra att du blöder lättare.** Detta innebär att du ska berätta för din läkare om du tar andra läkemedel som ökar risken för blödning. Dessa omfattar:

- acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), såsom ibuprofen eller naproxen
- blodförtunnande medel såsom warfarin, heparin eller andra läkemedel mot blodpropp
- kosttillskott som kan öka risken för blödning såsom fiskolja, E-vitamin eller linfrö.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA.

**Tala också om för din läkare om du tar något av följande läkemedel** – Effekterna av IMBRUVICA eller andra läkemedel kan påverkas om du tar IMBRUVICA tillsammans med något av följande läkemedel:

- läkemedel som kallas antibiotika och används för behandling av bakterieinfektioner – klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacina, erytromycin eller rifampicin
- läkemedel mot svampinfektioner – posakonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol eller vorikonazol
- läkemedel mot hiv-infektion – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir eller fosamprenavir
- läkemedel som motverkar illamående och kräkningar i samband med kemoterapi – aprepitant
- läkemedel mot depression – nefazodon
- läkemedel som kallas kinashämmare och används för behandling av andra cancertyper – krizotinib eller imatinib
- läkemedel som kallas kalciumkanalblockerare och används mot högt blodtryck eller bröstsmärta – diltiazem eller verapamil
- läkemedel som kallas statiner för behandling av högt kolesterol – rosuvastatin
- hjärtläkemedel/antiarytmika – amiodaron eller dronedaron
- läkemedel som förhindrar krampanfall eller för behandling av epilepsi eller läkemedel för behandling av ett smärtsamt tillstånd i ansiktet som kallas trigeminusneuralgi – karbamazepin eller fenytoin.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA.

Om du tar digoxin, ett läkemedel mot hjärtproblem, eller metotrexat, ett läkemedel mot andra cancertyper och för att minska aktiviteten i immunsystemet (t.ex. vid reumatoid artrit eller psoriasis) bör du ta det minst 6 timmar före eller efter IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA med mat**

**Ta inte IMBRUVICA tillsammans med grapefrukt eller pomerans** – detta innebär att äta frukten, dricka saften eller ta kosttillskott som kan innehålla frukten. Detta beror på att det kan öka mängden IMBRUVICA i blodet.

### **Graviditet och amning**

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. Det finns ingen information om säkerheten för IMBRUVICA hos gravida kvinnor.

Kvinnor i barnafödande ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter att de har fått IMBRUVICA för att undvika att bli gravida medan de behandlas med IMBRUVICA. Om hormonella preventivmedel används, såsom p-piller, p-plåster eller p-ring, måste även en barriärmetod användas (t.ex. kondomer).

- Berätta omedelbart för din läkare om du blir gravid.
- Amma inte när du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig trött eller yr efter att ha tagit IMBRUVICA, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda verktyg eller maskiner.

### **IMBRUVICA innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 3. Hur du tar IMBRUVICA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

#### Hur mycket du ska ta

##### **Mantelcellslymfom (MCL)**

Rekommenderad dos av IMBRUVICA är fyra kapslar (560 mg) en gång per dag.

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

Rekommenderad dos av IMBRUVICA är tre kapslar (420 mg) en gång per dag.

Din läkare kan justera din dos.

#### Hur du tar detta läkemedel

- Ta kapslarna oralt (via munnen) med ett glas vatten.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Svälj kapslarna hela. De ska inte öppnas, krossas eller tuggas.

#### Om du har tagit för stor mängd av IMBRUVICA

Om du tar för stor mängd av IMBRUVICA ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig kapslarna och denna bipacksedel.

#### Om du har glömt att ta IMBRUVICA

- Om du missar en dos kan den tas så snart som möjligt samma dag med återgång till det normala schemat följande dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om när du ska ta nästa dos.

#### Om du slutar att ta IMBRUVICA

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

#### **Sluta att ta IMBRUVICA och tala omedelbart om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

kliande upphöjda utslag, andningssvårigheter, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg – du kan ha fått en allergisk reaktion mot läkemedlet.

#### **Tala omedelbart om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber, frossbrytningar, värk i kroppen, trötthet, förkylnings- eller influensasymtom, andfåddhet – dessa kan vara tecken på en infektion (virus, bakterier eller svamp). Dessa kan omfatta infektioner i näsa, bihålor eller hals (övre luftvägsinfektion), eller i lungor, eller i huden.
- blåmärken eller ökad benägenhet att få blåmärken
- munsår
- huvudvärk

- förstoppning
- illamående eller kräkningar
- diarré, läkaren kan behöva ge dig vätske- och saltersättning eller något annat läkemedel
- hudutslag
- smärtor i armar eller ben
- rygg- eller ledvärk
- muskelkramper, värk i musklerna eller spasmer
- lågt antal av de blodkroppar som hjälper blodet att koagulera (blodplättar), mycket lågt antal vita blodkroppar – syns i blodprover
- svullna händer, fotleder eller fötter
- högt blodtryck.

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- svåra infektioner i hela kroppen (sepsis)
- infektioner i urinvägarna
- näsblod, små röda eller lila fläckar orsakade av blödningar under huden
- blod i magsäcken, tarmarna, avföringen eller urinen, rikliga menstruationer eller blödning som du inte kan stoppa från en skada
- snabb hjärtfrekvens, överhoppade hjärtslag, svag eller ojämn puls, svimningskänsla, andfåddhet, obehag i bröstet (symtom på problem med hjärtrytmen)
- en ökning av antalet eller andelen vita blodkroppar, vilket syns i blodprover
- lågt antal vita blodkroppar och feber (febril neutropeni)
- onormala nivåer av kemiska ämnen i blodet, orsakade av snabb nedbrytning av cancerceller, har inträffat under cancerbehandling och ibland även utan behandling (tumörlyssyndrom)
- icke-melanom hudcancer, oftast skivepitelcancer eller basalcellscancer
- yrsel
- dimsyn
- hudrodnad
- hög nivå av ”urinsyra” i blodet (visas genom blodprov), vilket kan orsaka gikt
- inflammation i lungorna som kan leda till bestående skador
- naglar som bryts
- svaghet, domningar, stickande känsla eller smärta i dina händer eller fötter eller andra delar av kroppen (perifer neuropati).

#### **Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- leversvikt
- allvarliga svampinfektioner
- förvirring, huvudvärk med sluddrigt tal eller svimningskänsla – dessa kan vara tecken på allvarlig inre blödning i hjärnan
- allergisk reaktion, ibland svår, som kan inkludera svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja eller andas, kliande utslag (nässelutslag)
- inflammation i fettvävnaden under huden.

#### **Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- kraftig ökning av antalet vita blodkroppar som kan leda till att blodkropparna klumpar ihop sig.

#### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- allvarliga utslag med blåsor och flagande hud, särskilt runt mun, näsa, ögon och könsorgan (Stevens-Johnsons syndrom).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.



## 5. Hur IMBRUVICA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burkens etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibrutinib. Varje hård kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - kapselinnehåll: kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumlaurylsulfat (E487)
  - kapselskal: gelatin och titandioxid (E171)
  - märckbläck: shellack, svart järnoxid (E172) och propylenglykol (E1520).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IMBRUVICA är vita, ogenomskinliga hårda kapslar märkta med ”ibr 140 mg” i svart bläck på ena sidan.

Kapslarna levereras i en plastburk med en barnsäker polypropenförslutning. Varje burk innehåller antingen 90 eller 120 kapslar. Varje förpackning innehåller en burk.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**  
Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

**IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter**  
**IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter**  
**IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter**  
**IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter**  
ibrutinib

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IMBRUVICA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar IMBRUVICA
3. Hur du tar IMBRUVICA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IMBRUVICA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad IMBRUVICA är och vad det används för**

#### **Vad IMBRUVICA är**

IMBRUVICA är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen ibrutinib. Det tillhör en läkemedelsklass som kallas proteinkinashämmare.

#### **Vad IMBRUVICA används för**

Det används för behandling av följande typer av blodcancer hos vuxna:

- Mantelcellslymfom (MCL), en typ av cancer som påverkar lymfknutorna, när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling.
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en typ av cancer som påverkar de vita blodkroppar som kallas lymfocyter och som även involverar lymfknutorna. IMBRUVICA används för patienter som inte tidigare har behandlats för KLL eller när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling.
- Waldenströms makroglobulinemi (WM), en typ av cancer som påverkar de vita blodkropparna som kallas lymfocyter. Det används när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på behandling, eller hos patienter där kemoterapi som ges tillsammans med en antikropp inte är en lämplig behandling.

#### **Hur IMBRUVICA verkar**

Vid MCL, KLL och WM verkar IMBRUVICA genom att blockera ”Brutons tyrosinkinasa”, ett protein i kroppen som hjälper dessa cancerceller att växa och överleva. Genom att blockera detta protein kan IMBRUVICA hjälpa till att döda och minska antalet cancerceller. Det bromsar även försämringen av cancer.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar IMBRUVICA**

#### **Ta inte IMBRUVICA**

- om du är allergisk mot ibrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- om du tar ett växtbaserat läkemedel som kallas johannesört, som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro. Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA:

- om du någon gång har fått onormala blåmärken eller blödningar eller behandlas med några andra läkemedel eller kosttillskott som ökar risken för blödningar (se avsnittet **Andra läkemedel och IMBRUVICA**)
- om du har oregelbundna hjärtslag eller har haft oregelbundna hjärtslag eller svår hjärtsvikt, eller om du upplever något av följande: andfåddhet, svaghet, yrsel, svimningskänsla, svimning eller nära till svimning, bröstsmärta eller svullna ben
- om du har lever- eller njurproblem
- om du har högt blodtryck
- om du nyligen har genomgått någon operation, i synnerhet om detta kan påverka upptaget av mat eller läkemedel från magsäcken eller tarmen
- om du planerar att genomgå någon operation – din läkare kan be dig att sluta ta IMBRUVICA under en kort tid (3 till 7 dagar) före och efter operationen
- om du någon gång har haft en hepatit B-infektion eller kan tänkas ha en nu. Det beror på att IMBRUVICA kan leda till att hepatit B blir aktivt igen. Patienter kommer att genomgå en noggrann läkarkontroll för att upptäcka tecken på denna infektion innan behandling påbörjas.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

När du tar IMBRUVICA ska du omedelbart tala om för din läkare om du själv eller någon annan märker följande hos dig: minnesförlust, svårt att tänka, gångsvårigheter eller synbortfall – detta kan bero på en mycket sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kan vara dödlig (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML).

### **Prover och kontroller före och under behandling**

Tumörlyssyndrom (TLS): Ovanliga mängder kemiska ämnen i blodet orsakad av snabb nedbrytning av cancerceller har inträffat under cancerbehandling och ibland även utan behandling. Detta kan leda till förändringar av njurfunktion, onormala hjärtslag eller krampanfall. Din läkare eller annan vårdpersonal kan ta blodprover för att kontrollera om du har TLS.

Lymfocytos: Laboratorieprover kan visa en ökning av vita blodkroppar (som kallas ”lymfocyter”) i blodet under de första behandlingsveckorna. Detta är förväntat och kan kvarstå i några månader. Detta behöver inte betyda att din blodcancer förvärrats. Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden före eller under behandlingen och i sällsynta fall kan man behöva ge dig ett annat läkemedel. Tala med din läkare om vad dina provsvar betyder.

### **Barn och ungdomar**

IMBRUVICA ska inte användas till barn och ungdomar. Detta beror på att det inte har studerats i dessa åldersgrupper.

### **Andra läkemedel och IMBRUVICA**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel och kosttillskott. Detta beror på att IMBRUVICA kan påverka det sätt andra läkemedel verkar. Även vissa andra läkemedel kan påverka det sätt IMBRUVICA verkar.

**IMBRUVICA kan göra att du blöder lättare.** Detta innebär att du ska berätta för din läkare om du tar andra läkemedel som ökar risken för blödning. Dessa omfattar:

- acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), såsom ibuprofen eller naproxen

- blodförtunnande medel såsom warfarin, heparin eller andra läkemedel mot blodpropp
- kosttillskott som kan öka risken för blödning såsom fiskolja, E-vitamin eller linfrö.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA.

**Tala också om för din läkare om du tar något av följande läkemedel** – Effekterna av IMBRUVICA eller andra läkemedel kan påverkas om du tar IMBRUVICA tillsammans med något av följande läkemedel:

- läkemedel som kallas antibiotika och används för behandling av bakterieinfektioner – klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin, erytromycin eller rifampicin
- läkemedel mot svampinfektioner – posakonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol eller vorikonazol
- läkemedel mot hiv-infektion – ritonavir, kobicistat, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, amprenavir, atazanavir eller fosamprenavir
- läkemedel som motverkar illamående och kräkningar i samband med kemoterapi – aprepitant
- läkemedel mot depression – nefazodon
- läkemedel som kallas kinashämmare och används för behandling av andra cancertyper – krizotinib eller imatinib
- läkemedel som kallas kalciumkanalblockerare och används mot högt blodtryck eller bröstsmärta – diltiazem eller verapamil
- läkemedel som kallas statiner för behandling av högt kolesterol – rosuvastatin
- hjärtläkemedel/antiarytmika – amiodaron eller dronedaron
- läkemedel som förhindrar krampanfall eller för behandling av epilepsi eller läkemedel för behandling av ett smärtsamt tillstånd i ansiktet som kallas trigeminusneuralgi – karbamazepin eller fenytoin.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IMBRUVICA.

Om du tar digoxin, ett läkemedel mot hjärtproblem, eller metotrexat, ett läkemedel mot andra cancertyper och för att minska aktiviteten i immunsystemet (t.ex. vid reumatoid artrit eller psoriasis) bör du ta det minst 6 timmar före eller efter IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA med mat**

**Ta inte IMBRUVICA tillsammans med grapefrukt eller pomerans** – detta innebär att äta frukten, dricka saften eller ta kosttillskott som kan innehålla frukten. Detta beror på att det kan öka mängden IMBRUVICA i blodet.

### **Graviditet och amning**

Undvik att bli gravid när du tar detta läkemedel. IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. Det finns ingen information om säkerheten för IMBRUVICA hos gravida kvinnor.

Kvinnor i barnafödande ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter att de har fått IMBRUVICA för att undvika att bli gravida medan de behandlas med IMBRUVICA. Om hormonella preventivmedel används, såsom p-piller, p-plåster eller p-ring, måste även en barriärmetod användas (t.ex. kondomer).

- Berätta omedelbart för din läkare om du blir gravid.
- Amma inte när du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan känna dig trött eller yr efter att ha tagit IMBRUVICA, vilket kan påverka din förmåga att köra eller använda verktyg eller maskiner.

### **IMBRUVICA innehåller laktos**

IMBRUVICA innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **IMBRUVICA innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar IMBRUVICA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

#### **Mantelcellslymfom (MCL)**

Rekommenderad dos av IMBRUVICA är 560 mg en gång per dag.

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

Rekommenderad dos av IMBRUVICA är 420 mg en gång per dag.

Din läkare kan justera din dos.

### **Hur du tar detta läkemedel**

- Ta tablettorna oralt (via munnen) med ett glas vatten.
- Ta tablettorna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Svälj tablettorna hela. De ska inte krossas eller tuggas.

### **Om du har tagit för stor mängd av IMBRUVICA**

Om du tar för stor mängd av IMBRUVICA ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig tablettorna och denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att ta IMBRUVICA**

- Om du missar en dos kan den tas så snart som möjligt samma dag med återgång till det normala schemat följande dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om när du ska ta nästa dos.

### **Om du slutar att ta IMBRUVICA**

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

### **Sluta att ta IMBRUVICA och tala omedelbart om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

kliande upphöjda utslag, andningssvårigheter, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg – du kan ha fått en allergisk reaktion mot läkemedlet.

### **Tala omedelbart om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber, frossbrytningar, värk i kroppen, trötthet, förkylnings- eller influensasymtom, andfåddhet – dessa kan vara tecken på en infektion (virus, bakterier eller svamp). Dessa kan omfatta infektioner i näsa, bihålor eller hals (övre luftvägsinfektion), eller i lungor, eller i huden.
- blåmärken eller ökad benägenhet att få blåmärken
- munsår
- huvudvärk
- förstoppning
- illamående eller kräkningar
- diarré, läkaren kan behöva ge dig vätske- och saltersättning eller något annat läkemedel
- hudutslag
- smärtor i armar eller ben
- rygg- eller ledvärk
- muskelkramper, värk i musklerna eller spasmer
- lågt antal av de blodkroppar som hjälper blodet att koagulera (blodplättar), mycket lågt antal vita blodkroppar – syns i blodprover
- svullna händer, fotleder eller fötter
- högt blodtryck.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- svåra infektioner i hela kroppen (sepsis)
- infektioner i urinvägarna
- näsblod, små röda eller lila fläckar orsakade av blödningar under huden
- blod i magsäcken, tarmarna, avföringen eller urinen, rikliga menstruationer eller blödning som du inte kan stoppa från en skada
- snabb hjärtfrekvens, överhoppade hjärtslag, svag eller ojämn puls, svimningskänsla, andfåddhet, obehag i bröstet (symtom på problem med hjärtrytmen)
- en ökning av antalet eller andelen vita blodkroppar, vilket syns i blodprover
- lågt antal vita blodkroppar och feber (febril neutropeni)
- onormala nivåer av kemiska ämnen i blodet, orsakade av snabb nedbrytning av cancerceller, har inträffat under cancerbehandling och ibland även utan behandling (tumörlyssyndrom)
- icke-melanom hudcancer, oftast skivepitelcancer eller basalcellscancer
- yrsel
- dimsyn
- hudrodnad
- hög nivå av ”urinsyra” i blodet (visas genom blodprov), vilket kan orsaka gikt
- inflammation i lungorna som kan leda till bestående skador
- naglar som bryts
- svaghet, domningar, stickande känsla eller smärta i dina händer eller fötter eller andra delar av kroppen (perfier neuropati).

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- leversvikt
- allvarliga svampinfektioner
- förvirring, huvudvärk med sluddrigt tal eller svimningskänsla – dessa kan vara tecken på allvarlig inre blödning i hjärnan
- allergisk reaktion, ibland svår, som kan inkludera svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja eller andas, kliande utslag (nässelutslag)
- inflammation i fettvävnaden under huden.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- kraftig ökning av antalet vita blodkroppar som kan leda till att blodkropparna klumpar ihop sig.



### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- allvarliga utslag med blåsor och flagande hud, särskilt runt mun, näsa, ögon och könsorgan (Stevens-Johnsons syndrom).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IMBRUVICA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ibrutinib.
  - IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 140 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 280 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 420 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 560 mg ibrutinib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”**IMBRUVICA innehåller laktos**”), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumlaurylsulfat (E487).
  - Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol, talk, titandioxid (E171);  
IMBRUVICA 140 mg och IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter innehåller också svart järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172);  
IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter innehåller också svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172);  
IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter innehåller också röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

#### **IMBRUVICA 140 mg filmdragerade tabletter**

Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”140” på andra sidan. Varje 28-dagarskartong innehåller 28 filmdragerade tabletter i 2 vikförpackningar à 14 filmdragerade tabletter i varje. Varje 30-dagarskartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 vikförpackningar à 10 filmdragerade tabletter i varje.

#### **IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter**

Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”280” på andra sidan. Varje 28-dagarskartong innehåller 28 filmdragerade tabletter i 2 vikförpackningar à 14 filmdragerade tabletter i varje. Varje 30-dagarskartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 vikförpackningar à 10 filmdragerade tabletter i varje.

### IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”420” på andra sidan. Varje 28-dagarskartong innehåller 28 filmdragerade tabletter i 2 vikförpackningar à 14 filmdragerade tabletter i varje. Varje 30-dagarskartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 vikförpackningar à 10 filmdragerade tabletter i varje.

### IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

Gula till orange avlånga tabletter (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”560” på andra sidan. Varje 28-dagarskartong innehåller 28 filmdragerade tabletter i 2 vikförpackningar à 14 filmdragerade tabletter i varje. Varje 30-dagarskartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 vikförpackningar à 10 filmdragerade tabletter i varje.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen,  
Loc. Borgo S. Michele,  
04100 Latina,  
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för ibrutinib är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på en kumulativ granskning av fall som rapporterats i kliniska prövningar efter marknadsintroduktion, och med hänsyn till en publicerad rapport inkluderande 41 relevanta fall såväl som minst 6 ytterligare fall publicerade i den vetenskapliga litteraturen sedan dess, så anser PRAC att ett kausalsamband mellan ibrutinib och invasiva svampinfektioner inte kan uteslutas och rekommenderar därför uppdateringen av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén samt avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln med denna biverkning.

Utöver detta, ska frekvenskategorin för biverkningen leversvikt uppdateras från ”ingen känd frekvens” till ”mindre vanliga”.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ibrutinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ibrutinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.