

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 140 mg ibrutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

MCL

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

KLL og WM

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

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

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

Når IMBRUVICA gis i kombinasjon med anti-CD20-behandling, anbefales det å gi IMBRUVICA før rituksimab eller obinutuzumab når de gis på samme dag.

Dosejustering

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

Ibrutinibdosen bør reduseres til 280 mg én gang daglig (to kapsler) ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere.

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

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

Anbefalte doseendringer er beskrevet nedenfor:

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

Glemt dose

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke kliniske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med IMBRUVICA i kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance over 30 ml/minutt). Hydrering skal opprettholdes og serumkreatininnivået overvåkes periodisk.

IMBRUVICA skal kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) dersom nytten oppveier risikoen, og pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Alvorlig hjertesykdom

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrelaterte hendelser

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

Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med IMBRUVICA.

Bruk av enten antikoagulantia eller legemidler som hemmer blodplatefunksjon (plateaggregasjonshemmere) samtidig med IMBRUVICA øker risikoen for store blødninger. Det ble observert en høyere risiko for store blødninger med antikoagulantia enn med plateaggregasjonshemmere. Risiko og nytte ved behandling med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere skal vurderes ved samtidig bruk av IMBRUVICA. Det skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning.

Kosttilskudd som fiskeolje og vitamin E-preparater skal unngås.

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

Mekanismen ved blødningsrelaterte hendelser er ikke helt klarlagt. Pasienter med medfødt blødersykdom er ikke undersøkt.

Leukostase

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

Infeksjoner

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

Tilfeller av invasive soppinfeksjoner, inkludert tilfeller av aspergillose, kryptokokkose og *Pneumocystis jiroveci*-infeksjoner er rapportert etter bruk av ibrutinib. Rapporterte tilfeller av invasive soppinfeksjoner har vært forbundet med fatale utfall.

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

Cytopeni

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

Interstitiell lungesykdom (ILD)

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

Hjertearytmi

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

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

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

Tumorlysesyndrom

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

Ikke-melanom hudkreft

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

Virusreakivering

Tilfeller av hepatitt B-reakivering er rapportert hos pasienter som får IMBRUVICA. Hepatitt B-virus (HBV)-status bør fastslås før oppstart av behandling med IMBRUVICA. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales konsultasjon med en lege med ekspertise innen behandling av hepatitt B. Hvis en pasient har positiv hepatitt B-serologi, bør en ekspert på leversykdom konsulteres.

før oppstart av behandling, og pasienten bør overvåkes og behandles i henhold til lokale medisinske standarder for å forebygge hepatitt B-reakivering.

Hypertensjon

Hypertensjon har forekommet hos pasienter behandlet med IMBRUVICA (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal måles regelmessig hos pasienter som behandles med IMBRUVICA, og behandling med antihypertensiva skal startes eller justeres etter behov under behandling med IMBRUVICA.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere og IMBRUVICA kan føre til økt ibrutinibeksponering, og følgelig høyere risiko for toksisitet. På den annen side kan samtidig administrasjon av CYP3A4-induktor føre til redusert IMBRUVICA-eksponering og følgelig risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av IMBRUVICA og sterke CYP3A4-hemmere og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer skal unngås hvis mulig, og samtidig administrering skal kun vurderes hvis mulige fordeler klart oppveier potensiell risiko. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet av IMBRUVICA dersom en CYP3A4-hemmer må brukes (se pkt. 4.2 og 4.5). Hvis en CYP3A4-induktor må brukes, skal pasienten overvåkes nøye for tegn på manglende effekt av IMBRUVICA.

Fertile kvinner

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

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

Sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol, en svært sterk CYP3A4-hemmer, hos 18 fastende friske forsøkspersoner, økte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib henholdsvis 29 og 24 ganger. Simuleringsmodeller med fastende betingelser har indikert at den sterke CYP3A4-hemmeren klaritromycin kan øke AUC for ibrutinib med en faktor på 14. Hos pasienter med B-cellekreft som tok IMBRUVICA sammen med mat, økte C_{\max} 6,7 ganger og AUC 5,7 ganger ved samtidig bruk av den sterke CYP3A4-hemmeren vorikonazol. Sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol og posakonazol) bør unngås. Dersom nytten oppveier risikoen og en sterk CYP3A4-hemmer må brukes, skal dosen av IMBRUVICA reduseres til 140 mg (én kapsel) så lenge hemmeren brukes eller IMBRUVICA holdes tilbake midlertidig (i 7 dager eller mindre). Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderate CYP3A4-hemmere

Hos pasienter med B-cellekreft som tok IMBRUVICA sammen med mat, økte C_{\max} 3,4 ganger og AUC 3,0 ganger ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmeren erytromycin. Hvis en moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron og dronedaron) er indisert, skal IMBRUVICA-dosen reduseres til 280 mg (to kapsler) så lenge hemmeren brukes. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svake CYP3A4-hemmere

Simuleringsmodeller under fastende betingelser har indikert at de svake CYP3A4-hemmerne azitromycin og fluvoksamin kan øke AUC for ibrutinib < 2 ganger. Ingen dosejustering er nødvendig

ved kombinasjon med svake hemmere. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov.

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

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

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

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

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

Legemidler med plasmakonsentrasjon som kan påvirkes av ibrutinib

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IMBRUVICA har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på sammenslåtte data fra 1200 pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA i tre fase 2-studier og seks randomiserte fase 3-studier og fra erfaring etter markedsføring. Pasienter som ble behandlet for MCL i kliniske studier fikk 560 mg IMBRUVICA én gang daglig, og pasienter som ble behandlet for KLL eller WM i kliniske studier fikk 420 mg IMBRUVICA én gang daglig. Alle pasientene i kliniske studier fikk IMBRUVICA til sykdomsprogresjon eller til de ikke lenger tolererte behandlingen.

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

Bivirkningstabell

Bivirkninger hos pasienter behandlet med ibrutinib for B-cellekreft og bivirkninger observert etter markedsføring er listet opp nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Organklasser	Frekvens (alle grader)	Bivirkninger	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni* [#]	16	10
		Øvre luftveisinfeksjon	18	1
		Hudinfeksjon*	14	3
	Vanlige	Sepsis* [#]	5	4
		Urinveisinfeksjon	10	2
		Sinusitt*	10	1
	Mindre vanlige	Kryptokokkinfeksjon*	< 1	0
		Pneumocystisinfeksjon* [#]	1	1
		Aspergillusinfeksjon*	1	< 1
		Hepatitt B-reakivering [@]	< 1	< 1

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Ikke-melanom hudkreft*	6	1
		Basalcellekarsinom	3	< 1
		Plateepitelkarsinom	2	< 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni	30	26
		Trombocytopeni	21	10
	Vanlige	Febril nøytropeni	5	5
		Leukocytose	2	1
	Sjeldne	Lymfocytose	1	1
		Leukostasesyndrom	< 1	< 1
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Interstitiell lungesykdom ^{*,#,a}	2	< 1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Tumorlysesyndrom ^a	1	1
		Hyperurikemi	8	2
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine	13	1
	Vanlige	Perifer nevropati ^{*,a}	5	< 1
		Svimmelhet	9	0
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn	7	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Atrieflimmer	7	4
	Mindre vanlige	Ventrikulær takyarytmi ^{*,a,b}	1	< 1
Karsykdommer	Svært vanlige	Blødninger ^{*,#}	31	1
		Blåmerker [*]	22	1
		Hypertensjon [*]	12	5
	Vanlige	Epistakse	8	< 1
		Petekkier	7	0
	Mindre vanlige	Subduralt hematom [#]	1	1
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	39	3
		Oppkast	13	< 1
		Stomatitt [*]	12	1
		Kvalme	25	1
		Forstoppelse	16	< 1
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Leversvikt ^{*,a}	< 1	< 1
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett [*]	31	3
	Vanlige	Urtikaria ^a	1	< 1
		Erytem ^a	2	0
		Onykoklase ^a	3	0
	Mindre vanlige	Angioødem ^a	< 1	< 1
		Pannikulitt ^{*,a}	1	0
	Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom ^a	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi	14	1
		Muskelspasmer	14	< 1
		Muskel-skjelettsmerter [*]	30	3
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber	20	2
		Perifert ødem	15	1

[†] Frekvensene er avrundet til nærmeste hele tall.

^{*} Omfatter flere bivirkningsbetegnelser.

[#] Inkludert hendelser med fatalt utfall.

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

^a Spontanrapporter fra erfaring etter markedsføring.

^b Frekvens beregnet fra kliniske monoterapi studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering og dosereduksjon som følge av bivirkninger

Av de 1200 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA for B-cellekreft, avbrøt 5 % behandlingen primært på grunn av bivirkninger. Disse inkluderte pneumoni, atrieflimmer, blødninger og trombocytopeni. Bivirkninger som medførte dosereduksjon forekom hos omtrent 7 % av pasientene.

Eldre

Av de 1200 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA, var 64 % 65 år eller eldre. Pneumoni av grad 3 eller høyere forekom hyppigere blant eldre pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA (12 % av pasienter \geq 65 år mot 7 % av pasienter $<$ 65 år).

Langtidssikkerhet

Langtidssikkerhetsdata over 4 år fra 1177 pasienter (CLL/SLL n = 807 og MCL n = 370) behandlet med IMBRUVICA ble analysert. Median varighet av behandling ved CLL/SLL var 45 måneder, der 70 % av pasientene fikk behandling i mer enn 2 år og 40 % av pasientene fikk behandling i mer enn 4 år. Median varighet av behandling ved MCL var 11 måneder, der 31 % av pasientene fikk behandling i mer enn 2 år og 14 % av pasientene fikk behandling i mer enn 4 år. Samlet sikkerhetsprofil for IMBRUVICA-eksponerte pasienter forble uendret, med unntak av en økende forekomst av hypertensjon, uten nye påviste sikkerhetsproblemer. Forekomsten av hypertensjon grad 3 eller høyere var 4 % (år 0-1), 6 % (år 1-2), 8 % (år 2-3) og 8 % (år 3-4). Insidensen for 4-årsperioden var 10 %.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Lymfocytose

Ved oppstart av behandling er det observert en reversibel økning i lymfocytall (dvs. \geq 50 % økning fra baseline og et absolutt celletall $>$ 5000/mikrol), ofte forbundet med redusert lymfadenopati, hos ca. tre fjerdedeler av pasientene med KLL behandlet med IMBRUVICA. Denne effekten er også observert hos ca. en tredjedel av pasientene med residiverende eller refraktær MCL behandlet med IMBRUVICA. Den observerte lymfocytosen er en farmakodynamisk effekt, og skal ikke vurderes som progressiv sykdom i fravær av andre kliniske funn. Ved begge sykdomstyper forekommer lymfocytose vanligvis i løpet av den første behandlingsmåneden med IMBRUVICA, og forsvinner

vanligvis i løpet av en median tid på 8,0 uker hos pasienter med MCL og 14 uker hos pasienter med KLL. En stor økning i antall sirkulerende lymfocytter (f.eks. > 400 000/mikrol) er observert hos noen pasienter.

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

In vitro blodplateaggregasjon

I en *in vitro*-studie hemmet ibrutinib kollagenindusert blodplateaggregasjon. Ibrutinib hemmet ikke blodplateaggregasjon signifikant ved bruk av andre agonister av blodplateaggregasjon.

Effekter på QT/QTc-tiden og hjertets elektrofysiologi

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

Klinisk effekt og sikkerhet

MCL

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

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

Tabell 2: ORR og DOR hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL (studie PCYC-1104-CA)

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

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, DOR = varighet av respons, ORR = totalrespons, PR = delvis respons, NR = ikke nådd

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

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

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

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

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

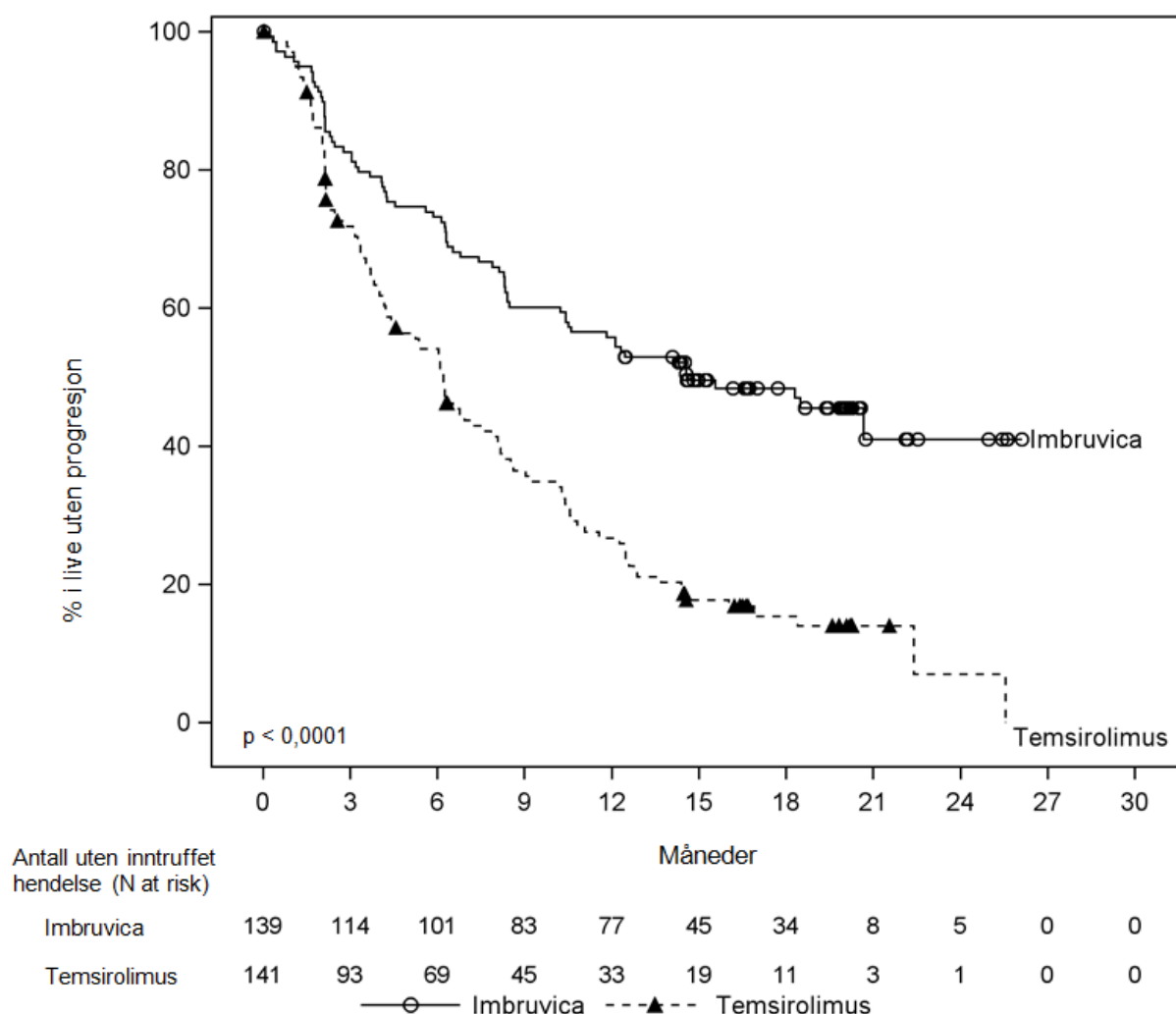
Endepunkt	IMBRUVICA n = 139	Temsirolimus n = 141
PFS ^a		
Median PFS (95 % KI), (måneder)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % KI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-verdi	p < 0,0001	

NE = kan ikke anslås, HR = hasard ratio, KI = konfidensintervall, ORR = totalrespons, PFS = progresjonsfri overlevelse

^a IRC-evaluert.

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

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



KLL

Pasienter tidligere ubehandlet for KLL

Monoterapi

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

Median alder var 73 år (65 til 90 år), 63 % var menn og 91 % var kaukasiere. Nittien prosent (91 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 9 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2. Studien inkluderte 269 pasienter med KLL. Ved baseline hadde 45 % avansert klinisk stadium (Rai-stadium III eller IV), 35 % av pasientene hadde minst én svulst ≥ 5 cm, 39 % hadde anemi ved baseline, 23 % hadde trombocytopeni ved baseline, 65 % hadde forhøyet β_2 -mikroglobulin > 3500 mikrog/l, 47 % hadde CrCL < 60 ml/minutt, 20 % av pasientene hadde 11q-delesjon, 6 % av pasientene hadde 17p-delesjon / tumorprotein p53 (TP53)-mutasjon og 44 % av pasientene hadde umutert variabel region av tung kjede i immunoglobuliner (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Progresjonsfri overlevelse (*Progression Free Survival*, PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL (*International Workshop on CLL*)-kriteriene, indikerte en 84 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Effekteresultater for studie PCYC-1115-CA er vist i tabell 4, og Kaplan-Meier-kurver for henholdsvis PFS og OS er vist i figur 2 og 3.

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

Tabell 4: Effekteresultater i studie PCYC-1115-CA

Endepunkt	IMBRUVICA n = 136	Klorambucil n = 133
PFS ^a		
Antall hendelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % KI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR +PR)	82,4 %	35,3 %
p-verdi	< 0,0001	
OS ^b		
Antall dødsfall (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % KI)	0.163 (0.048; 0.558)	

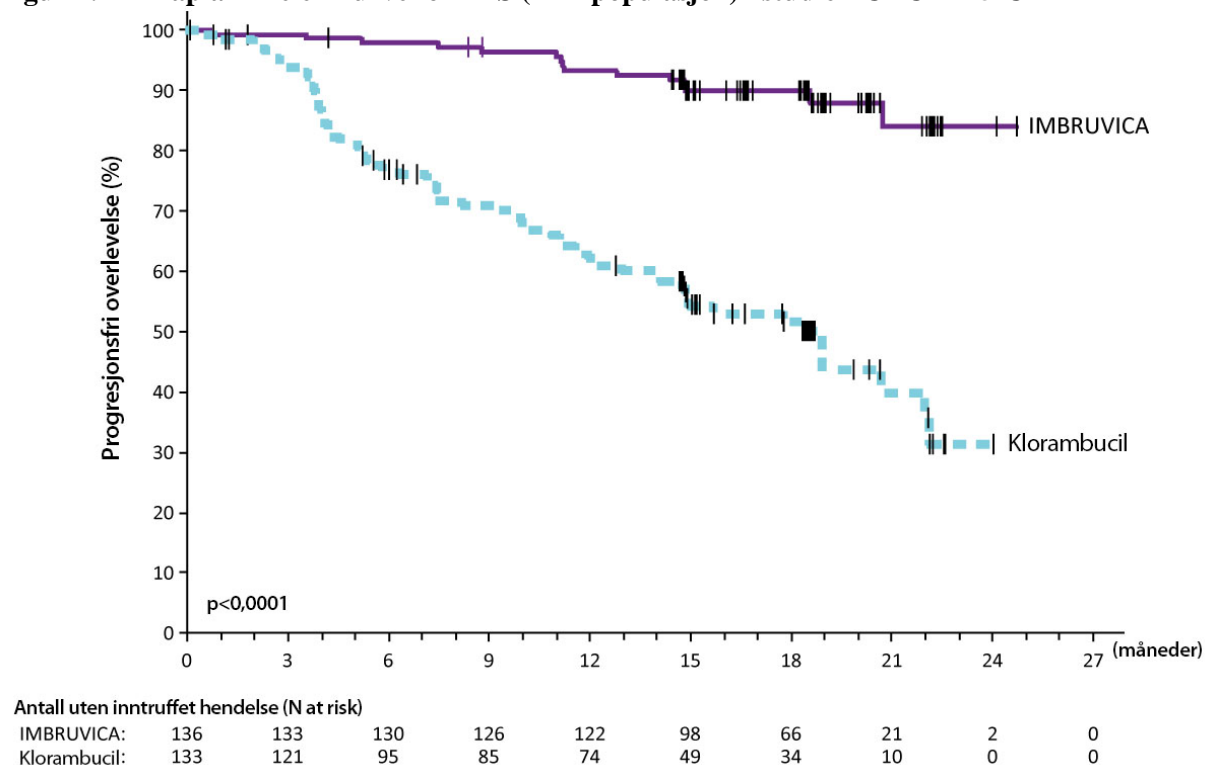
KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, CR = komplett respons, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse,

PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = delvis respons

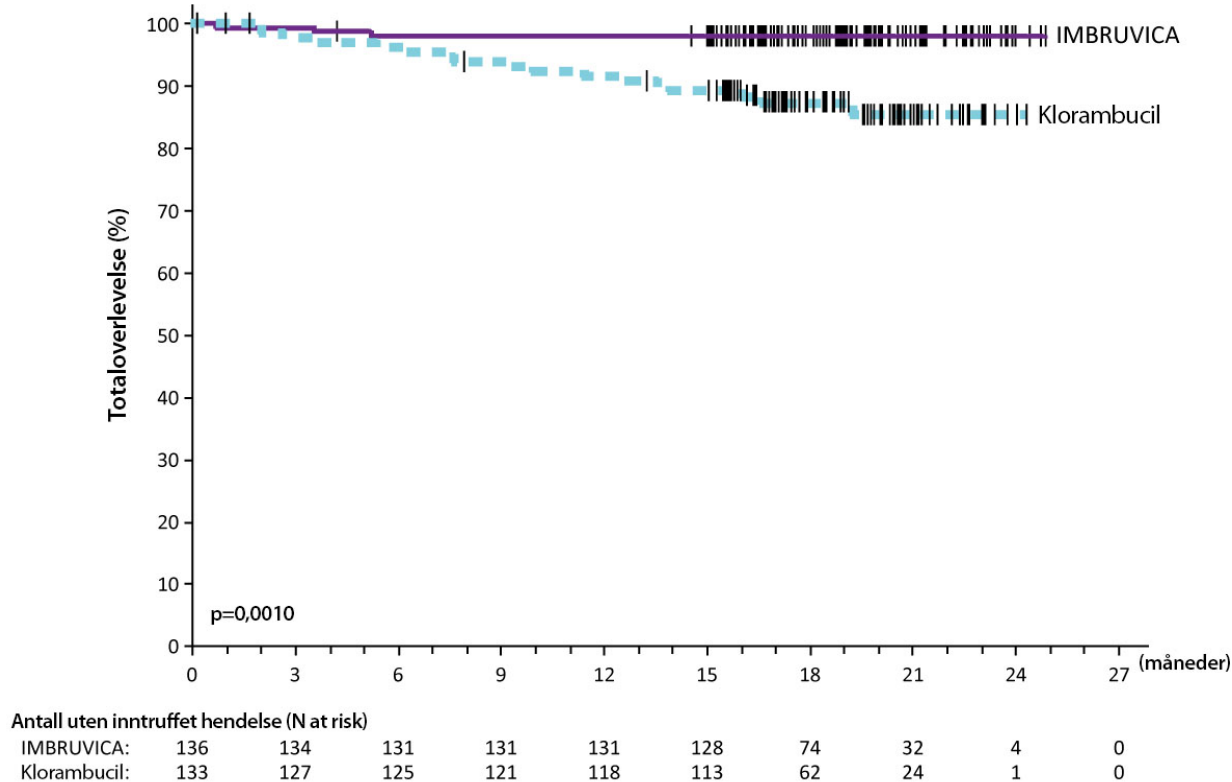
^a IRC-evaluert, median oppfølgingstid 18,4 måneder.

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

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



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

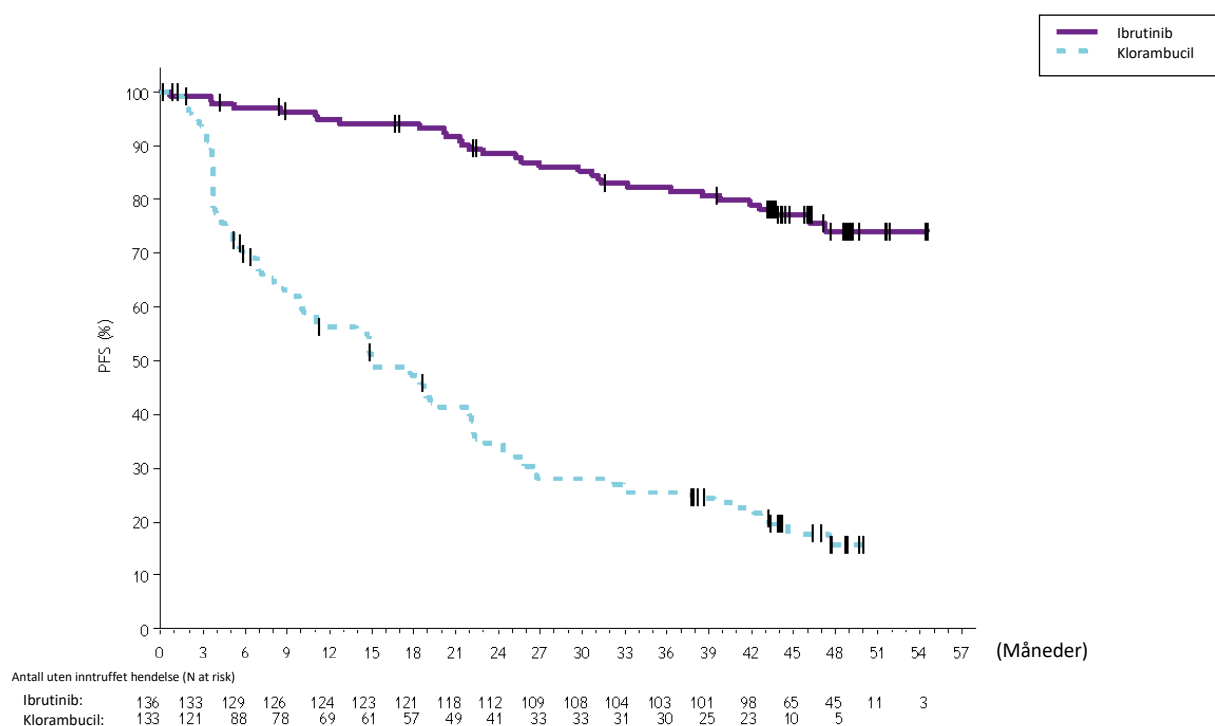


48 måneders oppfølging

Ved en median oppfølgingstid på 48 måneder i studie PCYC-1115-CA og forlengelsesstudien, ble det observert en 86 % reduksjon i risiko for død eller progresjon vurdert av utprøver hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Median PFS vurdert av utprøver var ikke nådd i IMBRUVICA-gruppen og var 15 måneder [95 % KI (10,22, 19,35)] i klorambucilgruppen (HR = 0,14 [95 % KI (0,09, 0,21)]). Fireårssestimatet for PFS var henholdsvis 73,9 % i IMBRUVICA-gruppen og 15,5 % i klorambucilgruppen. Den oppdaterte Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 4. ORR vurdert av utprøver var 91,2 % i IMBRUVICA-gruppen og 36,8 % i klorambucilgruppen. CR i henhold til IWCLL-kriteriene var 16,2 % i IMBRUVICA-gruppen og 3,0 % i klorambucilgruppen. Ved tidspunktet for langtidsoppfølging hadde totalt 73 forsøkspersoner (54,9 %) opprinnelig randomisert til klorambucilgruppen byttet over til ibrutinibbehandling. Kaplan-Meier grenseestimat for OS ved 48 måneder var 85,5 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1115-CA var lik hos alle høyrisikopasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon og/eller umutert IGHV.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1115-CA ved 48 måneders oppfølging



Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med behandlingsnaiv CLL/SLL ble ytterligere evaluert i en randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie (PCYC-1130-CA) med IMBRUVICA i kombinasjon med obinutuzumab sammenlignet med klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Studien inkluderte pasienter som var 65 år eller eldre eller < 65 år med samtidige medisinske tilstander, nedsatt nyrefunksjon målt som kreatininclearance < 70 ml/minutt eller 17p-delesjon / TP53-mutasjon. Pasienter (n = 229) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller klorambucil i en dose på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 av hver 28 dagers syklus i 6 sykluser. I begge grupper fikk pasientene 1000 mg obinutuzumab på dag 1, 8 og 15 i første syklus, etterfulgt av behandling første dag i 5 påfølgende sykluser (totalt 6 sykluser, hver på 28 dager). Første dose av obinutuzumab ble fordelt mellom dag 1 (100 mg) og dag 2 (900 mg).

Median alder var 71 år (40 til 87 år), 64 % var menn og 96 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 (48 %) eller 1-2 (52 %) ved baseline. Ved baseline hadde 52 % av pasientene avansert klinisk stadium (Rai-stadium III eller IV), 32 % av pasientene hadde utbredt sykdom (≥ 5 cm), 44 % hadde anemi, 22 % hadde trombocytopeni, 28 % hadde CrCL < 60 ml/minutt, og median CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*) var 4 (0 til 12). Ved baseline hadde 65 % av pasientene CLL/SLL med høyrisikofaktorer (17p-delesjon / TP53-mutasjon [18 %], 11q-delesjon [15 %] eller umutert IGHV [54 %]).

Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene, indikerte en 77 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Ved en median oppfølgingstid i studien på 31 måneder var median PFS ikke nådd i gruppen med IMBRUVICA + obinutuzumab og 19 måneder i gruppen med klorambucil + obinutuzumab. Effekteresultater for studie PCYC-1130-CA er vist i tabell 5 og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 5.

Tabell 5: Effektresultater i studie PCYC-1130-CA

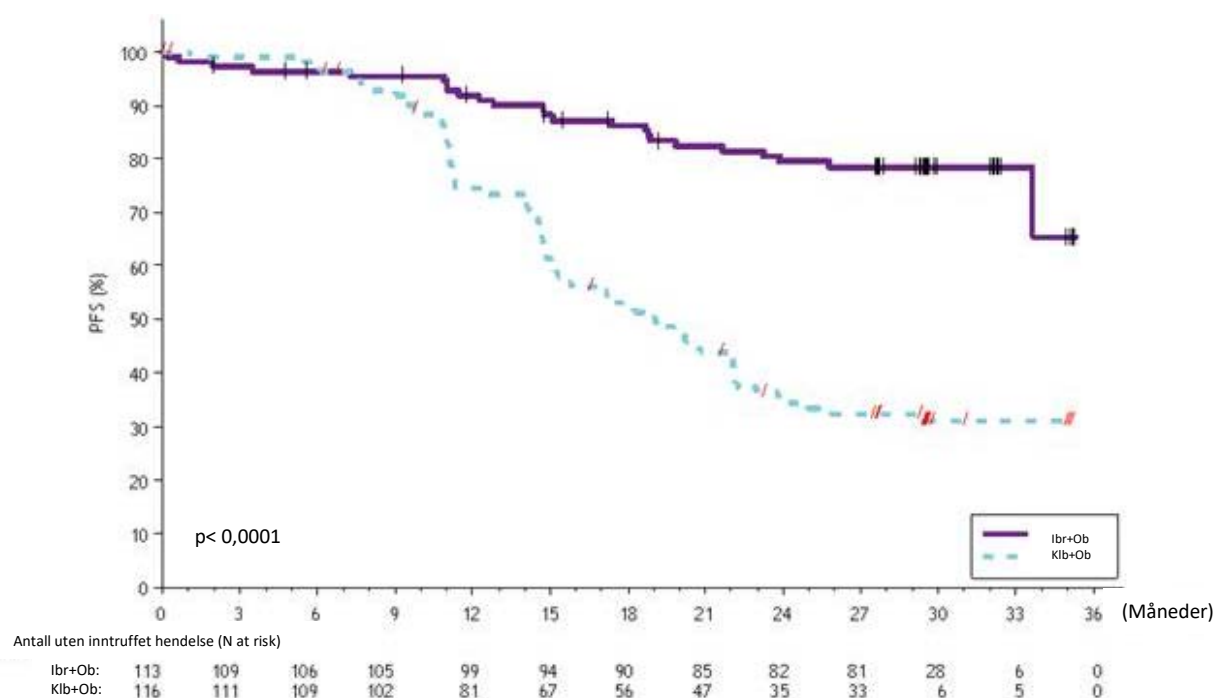
Endepunkt	IMBRUVICA + obinutuzumab N = 113	Klorambucil + obinutuzumab N = 116
Progresjonsfri overlevelse^a		
Antall hendelser (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95 % KI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Totalrespons^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

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

^a IRC-evaluert.

^b Omfatter 1 pasient i gruppen med IMBRUVICA + obinutuzumab med komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering (CRi).

^c PR = PR + nPR.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1130-CA

Behandlingseffekten av ibrutinib var lik i hele høyrisikopopulasjonen med CLL/SLL (17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon eller umutert IGHV), med en PFS HR på 0,15 [95 % KI (0,09, 0,27)], som vist i tabell 6. Toårsestimatene for PFS for høyrisikopopulasjonen med CLL/SLL var henholdsvis 78,8 % [95 % KI (67,3, 86,7)] og 15,5 % [95 % KI (8,1, 25,2)] i gruppene med IMBRUVICA + obinutuzumab og klorambucil + obinutuzumab.

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

	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle individer	229	0,231	0,145, 0,367
Høyrisiko (del17p/TP53/del11q/umutert IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087, 0,270
Nei	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031, 0,380
Nei	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573

Andre	162	0,302	0,176, 0,520
Umutert IGHV			
Ja	123	0,150	0,084, 0,269
Nei	91	0,300	0,120, 0,749
Alder			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
Utbredt sykdom			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Rai-stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG per CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

Infusjonsrelaterte reaksjoner av alle grader ble observert hos 25 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 58 % av pasientene behandlet med klorambucil + obinutuzumab. Infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller høyere eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ble observert hos 3 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 9 % av pasientene behandlet med klorambucil + obinutuzumab.

Pasienter med KLL som hadde fått minst én tidligere behandling

Monoterapi

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

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

En randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie hvor IMBRUVICA ble sammenlignet med ofatumumab (PCYC-1112-CA), ble utført hos pasienter med residiverende eller refraktær KLL. Pasientene (n = 391) ble randomisert 1:1 til å få 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller inntil 12 doser (300/2000 mg) ofatumumab. Femtisju pasienter randomisert til ofatumumab byttet etter progresjon over til IMBRUVICA. Median alder var 67 år (30 til 88 år), 68 % var menn og 90 % var kauasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Median tid fra diagnosetidspunkt var 91 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 13 behandlinger). Ved baseline hadde 58 % av pasientene minst én svulst ≥ 5 cm. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde 17p-delesjon (hvorav 50 % av pasientene hadde 17p-delesjon / TP53-mutasjon), 24 % hadde 11q-delesjon og 47 % av pasientene hadde umutert IGHV.

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

risiko for død hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Effekresultater for studie PCYC-1112-CA er vist i tabell 7.

Tabell 7: Effekresultater hos pasienter med KLL (studie PCYC-1112-CA)

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

HR = hasard ratio, KI = konfidensintervall, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = delvis respons

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

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

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

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

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

Median oppfølgingstid i studien = 9 måneder

Effekten var lik i alle undersøkte undergrupper, inkludert hos pasienter med og uten 17p-delesjon, en forhåndsdefinert stratifiseringsfaktor (tabell 8).

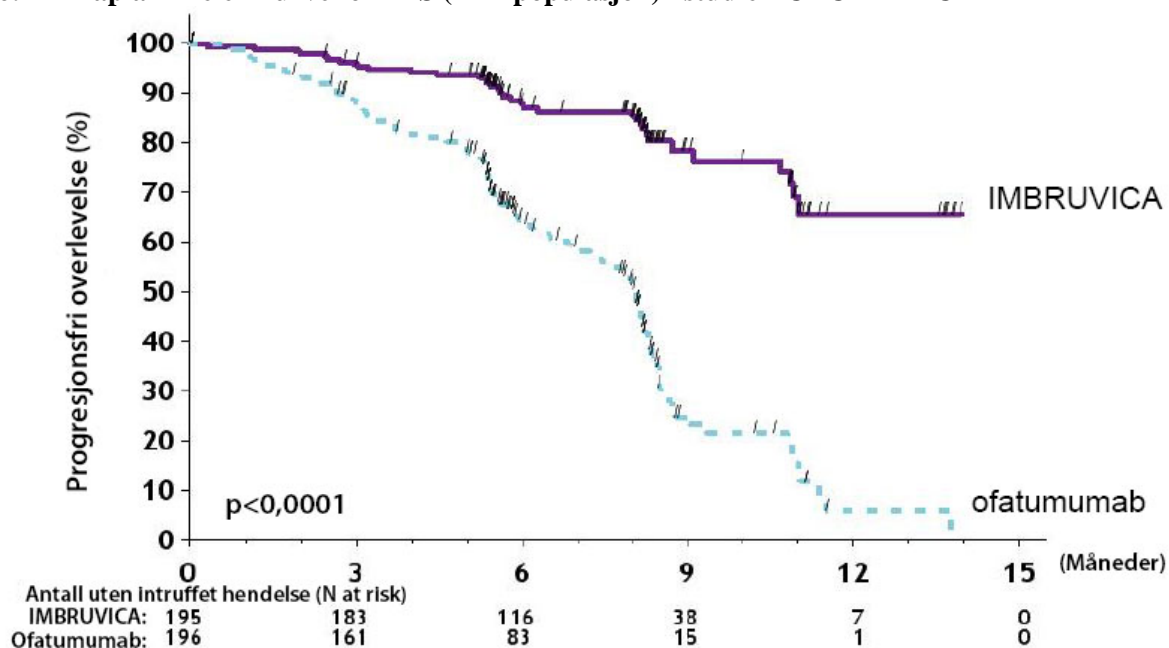
Tabell 8: Undergruppeanalyse av PFS (studie PCYC-1112-CA)

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

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 6.

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1112- CA

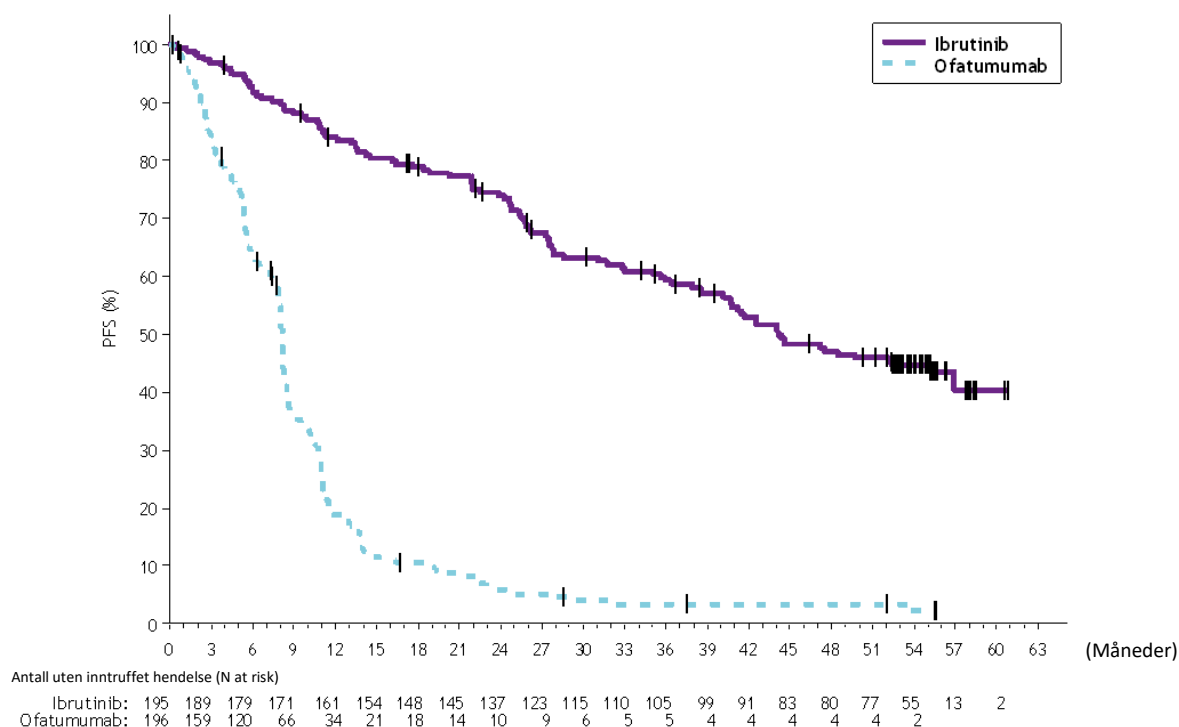


56 måneders oppfølging

Ved en median oppfølgingstid på 56 måneder i studie PCYC-1112-CA, ble det observert en 86 % reduksjon i risiko for død eller progresjon vurdert av utprøver hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Median PFS vurdert av utprøver i henhold til IWCLL-kriteriene var henholdsvis 44,1 måneder [95 % KI (38,54, 56,87)] i IMBRUVICA-gruppen og 8,1 måneder [95 % KI (7,79, 8,25)] i ofatumumabgruppen, HR = 0,14 [95 % KI (0,11, 0,19)]. Den oppdaterte Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 7. ORR vurdert av utprøver var 87,2 % i IMBRUVICA-gruppen og 22,4 % i ofatumumabgruppen. Ved tidspunktet for langtidsoppfølging hadde 133 (67,9 %) av de 196 forsøkspersonene opprinnelig randomisert til ofatumumabbehandling byttet over til ibrutinibbehandling. Kaplan-Meier grenseestimat for OS ved 60 måneder var 62,2 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1112-CA var lik hos alle høyrisikopasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon og/eller umutert IGHV.

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1112-CA ved 56 måneders oppfølging



Kombinasjonsbehandling

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

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

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene. Effekterresultater for studie CLL3001 er vist i tabell 9.

Tabell 9: Effekterresultater hos pasienter med KLL (studie CLL3001)

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

KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse

^a IRC-evaluert.

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

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

WM

Monoterapi

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

IMBRUVICA ble gitt oralt som 420 mg én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av ORR. ORR og DOR ble vurdert ved bruk av kriterier fra *the Third International Workshop of WM*. Respons på IMBRUVICA er vist i tabell 10.

Tabell 10: ORR og DOR hos pasienter med WM

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

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av respons, NR = ikke nådd, MR = liten respons, PR = delvis respons,

VGPR = svært god delvis respons, ORR = MR+PR+VGPR

Median oppfølgingstid i studien = 14,8 måneder

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

Effektresultater ble også vurdert av en IRC, og viste en ORR på 83 %, med 11 % VGPR-rate og 51 % PR-rate.

Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ved WM ble ytterligere evaluert hos pasienter med behandlingsnaiv eller tidligere behandlet WM i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet fase 3-studie med IMBRUVICA i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med placebo i kombinasjon med rituksimab (PCYC-1127-CA). Pasienter (n = 150) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig eller placebo i kombinasjon med rituksimab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Rituksimab ble gitt ukentlig i en dose på 375 mg/m² i 4 påfølgende uker (uke 1-4) etterfulgt av en ny kur med ukentlig rituksimab i 4 påfølgende uker (uke 17-20).

Median alder var 69 år (36 til 89 år), 66 % var menn og 79 % var kaukasiere. Nittitre prosent (93 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 7 % av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2 ved baseline. Førtifem prosent (45 %) av pasientene var behandlingsnaive, og 55 % av pasientene var tidligere behandlet. Median tid fra diagnosetidspunkt var 52,6 måneder (behandlingsnaive pasienter = 6,5 måneder og tidligere behandlede pasienter = 94,3 måneder). Blant tidligere behandlede pasienter var median antall tidligere behandlinger 2 (1 til 6 behandlinger). Ved baseline var median serum IgM-verdi 3,2 g/dl (0,6 til 8,3 g/dl) og 63 % av pasientene hadde anemi (hemoglobin \leq 11 g/dl), mens MYD88 L265P-mutasjoner forelå hos 77 % av pasientene, var fraværende hos 13 % av pasientene, og 9 % av pasientene kunne ikke evalueres for mutasjonsstatus.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av IRC indikerte en 80 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Effektresultater for studie PCYC-1127-CA er

vist i tabell 11 og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 8. PFS hasard ratio for behandlingsnaive pasienter, tidligere behandlede pasienter og pasienter med eller uten MYD88 L265P-mutasjoner var sammenfallende med PFS hasard ratio for ITT-populasjonen.

Tabell 11: Effekresultater i studie PCYC-1127-CA

Endepunkt	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Progresjonsfri overlevelse^a		
Antall hendelser (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	20,3 (13,7, 27,6)
HR (95 % KI)	0,20 (0,11, 0,38)	
TTnT		
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	18,1 (11,1, NE)
HR (95 % KI)	0,1 (0,04, 0,23)	
Beste totalrespons (%)		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
Totalrespons (CR, VGPR, PR, MR)^b (%)	92,0	46,7
Median varighet av totalrespons, måneder (spredning)	Ikke nådd (1,9+, 36,4+)	24,8 (1,9, 30,3+)
Respons (CR, VGPR, PR)^b (%)	72,0	32,0
Median varighet av respons, måneder (spredning)	Ikke nådd (1,9+, 36,4+)	21,2 (4,6, 25,8)
Vedvarende bedring i hemoglobin^{b, c} (%)	73,3	41,3

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, HR = hasard ratio, MR = liten respons, NE = kan ikke anslås, PR = delvis respons, R = rituksimab, TTnT = tid til neste behandling, VGPR = svært god delvis respons

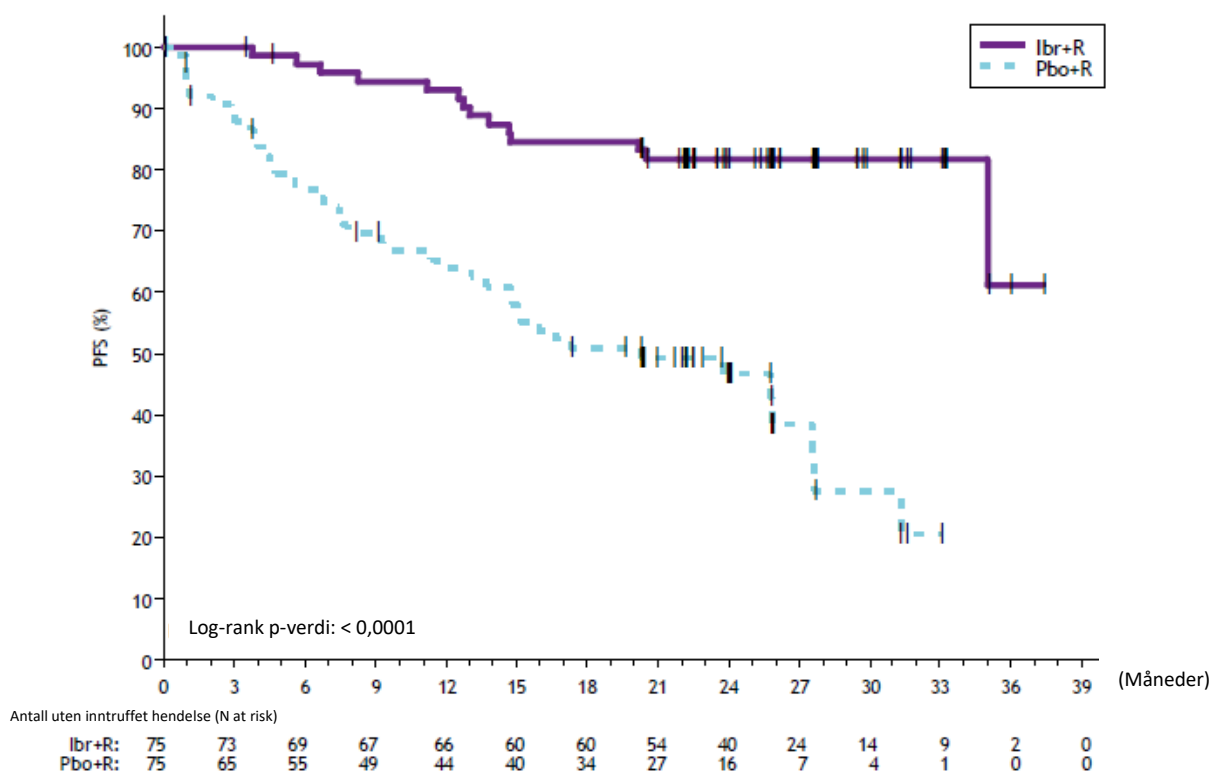
^a IRC-evaluert.

^b p-verdi forbundet med respons var < 0,0001.

^c Definert som økning ≥ 2 g/dl over baseline uavhengig av baselineverdi, eller en økning til > 11 g/dl med en bedring $\geq 0,5$ g/dl dersom baseline var ≤ 11 g/dl.

Median oppfølgingstid i studien = 26,5 måneder.

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1127-CA



Infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller 4 ble observert hos 1 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + rituksimab og 16 % av pasientene behandlet med placebo + rituksimab.

Tumoroppblussing i form av IgM-økning oppsto hos 8,0 % av forsøkspersonene i gruppen med IMBRUVICA + rituksimab og 46,7 % av forsøkspersonene i gruppen med placebo + rituksimab.

Studie PCYC-1127-CA hadde en separat monoterapigruppe med 31 pasienter med tidligere behandlet WM, som fikk behandlingssvikt ved tidligere rituksimabholdig behandling og fikk monoterapi med IMBRUVICA. Median alder var 67 år (47 til 90 år). Åttien prosent (81 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 19 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2 ved baseline. Median antall tidligere behandlinger var 4 (1 til 7 behandlinger). Respons vurdert av IRC observert i monoterapigruppen var 71 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR). Totalrespons vurdert av IRC observert i monoterapigruppen var 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR, 16 % MR). Ved en median oppfølgingstid i studien på 34 måneder (8,6+ til 37,7 måneder), er median varighet av respons ikke nådd.

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Administrasjon av ibrutinib i fastende tilstand medførte ca. 60 % eksponering (AUC_{last}) sammenlignet med 30 minutter før, 30 minutter etter (ikke-fastende tilstand) eller 2 timer etter en fettrik frokost.

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

Distribusjon

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

Metabolisme

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

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

Eliminasjon

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrik populasjon

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

Kjønn

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

Rase

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

Kroppsvekt

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ibrutinib metaboliseres i leveren. En studie av nedsatt leverfunksjon ble gjennomført hos forsøkspersoner uten kreft, som fikk en enkeltdose på 140 mg av legemidlet i fastende tilstand. Effekten av nedsatt leverfunksjon varierte betydelig mellom individer, men i gjennomsnitt ble det observert 2,7, 8,2 og 9,8 ganger økning i ibrutinibeksponering (AUC_{last}) hos forsøkspersoner med henholdsvis lett ($n = 6$, Child-Pugh klasse A), moderat ($n = 10$, Child-Pugh klasse B) og alvorlig ($n = 8$, Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Den frie fraksjonen av ibrutinib økte også med

grad av nedsatt funksjon, med 3,0, 3,8 og 4,8 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med 3,3 % i plasma fra friske kontrollpersoner i denne studien. Tilsvarende økning i eksponering av ubundet ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) anslås å være 4,1, 9,8 og 13 ganger hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av CYP-substrater

In vitro-studier har indikert at ibrutinib er en svak reversibel hemmer av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og intestinal (men ikke hepatisk) CYP3A4, og ikke viser noen klinisk relevant tidsavhengig hemming av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Ibrutinibs dihydrodiolmetabolitt er en svak hemmer av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2D6.

Dihydrodiolmetabolitten er ikke mer enn en svak induktor av CYP450-isoenzymene *in vitro*. Selv om ibrutinib er et sensitivt CYP3A4-substrat, har det ingen klinisk relevant effekt på egen eksponering.

Samtidig bruk av transportsubstrater/-hemmere

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Studier av juvenil toksisitet har ikke blitt utført.

Karsinogenitet/gentoksisitet

Ibrutinib var ikke karsinogent i en 6 måneders studie med transgene (Tg.rasH2) mus ved orale doser opptil 2000 mg/kg/døgn, som utgjør en eksponeringsmargin på ca. 23 (hanner) til 37 (hunner) ganger ibrutinibs AUC hos mennesker ved en døgndose på 560 mg.

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

Reproduksjonstoksitet

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

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

Følgelig var føtal NOAEL på 5 mg/kg/døgn (ca. 0,7 ganger AUC for ibrutinib ved en dose på 560 mg daglig) (se pkt. 4.6).

Fertilitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumlaurylsulfat (E487)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Trykkfarge

Skjellakk

Svart jernoksid (E172)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med barnesikker polypropylkork.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. oktober 2014
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

09/2019

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