

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation.

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 hjälpämnen, 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 ≥ 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:

| Toxicitets-förekomst | Modifiering av MCL-dos efter återhämtning | Modifiering av KLL/WM-dos efter återhämtning |
|-----------------------------|--|---|
| 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 (≥ 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.

Administreringsätt

IMBRUVICA ska administreras oralt en gång dagligen med ett glas vatten vid ungefär samma tid varje dag. Tablettorna 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.

Warfarin eller andra K-vitaminantagonister ska inte ges tillsammans med IMBRUVICA.

Användning av IMBRUVICA tillsammans med antingen antikoagulantia eller läkemedel som hämmar trombocytfunktionen (trombocyttaggregationshämmare) ökar risken för större blödning. En högre risk för större blödning observerades med antikoagulantia än med trombocyttaggregationshämmare. Risker och fördelar med behandling med antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmare ska övervägas vid samtidig användning av IMBRUVICA. Övervaka patienten avseende tecken och symtom på blödning.

Kosttillskott såsom fiskolja och E-vitaminpreparat ska undvikas.

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 immunosupprimerande 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 görs 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.

Cerebrovaskulära händelser

Fall av cerebrovaskulära händelser, transitorisk ischemisk attack och ischemisk stroke, inräknat fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användningen av ibrutinib, med eller utan samtidigt inträffande förmaksflimmer och/eller hypertoni. Latens från början av behandlingen med ibrutinib fram till uppkomsten av ischemiska centralnervösa kärlsjukdomar var i de flesta av fallen flera månader (över 1 månad i 78 procent av fallen och över 6 månader i 44 procent av fallen), vilket understryker behovet av regelbunden patientmonitorering (se avsnitt 4.4 Hjärtarytmi och hypertoni och avsnitt 4.8).

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 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 iakttagas 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. Djuurstudier 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[†]

| Organsystem | Frekvens (alla grader) | Biverkningar | Alla grader (%) | Grad ≥ 3 (%) |
|-------------------------------|------------------------|--|-----------------|-------------------|
| Infektioner och infestationer | Mycket vanliga | Pneumoni* [#] | 16 | 10 |
| | | Övre luftvägsinfektion | 18 | 1 |
| | | Hudinfektion* | 14 | 3 |
| | | | | |
| | Vanliga | Sepsis* [#] | 5 | 4 |
| | | Urinvägsinfektion | 10 | 2 |
| | | Sinuset* | 10 | 1 |
| | Mindre vanliga | Infektioner orsakade av kryptokocker* | < 1 | 0 |
| | | Infektioner orsakade av Pneumocystis* [#] | 1 | 1 |
| | | Infektioner orsakade av Aspergillus* | 1 | < 1 |

| | | | | |
|--|------------------------------|--|-----|-----|
| | | Reaktivering av hepatit B [@] | < 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 |
| Sällsynta | Lymfocytos | 1 | 1 | |
| | Leukostas | < 1 | < 1 | |
| Immunsystemet | Vanliga | Interstitiell lungsjukdom ^{*,#,a} | 2 | < 1 |
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Tumörllyssyndrom ^a | 1 | 1 |
| | | Hyperurikemi | 8 | 2 |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk | 13 | 1 |
| | Vanliga | Perifer neuropati ^{*, a} | 5 | < 1 |
| | | Yrsel | 9 | 0 |
| | Mindre vanliga | Cerebrovaskulär händelse ^{a,#} | < 1 | < 1 |
| Transitorisk ischemisk attack ^a | | 1 | < 1 | |
| Ischemisk stroke ^{a,#} | | < 1 | < 1 | |
| Ögon | Vanliga | Dimsyn | 7 | 0 |
| Hjärtat | Vanliga | Förmaksflimmer | 7 | 4 |
| | Mindre vanliga | Ventrikulär takyarytmi ^{*,a,b} | 1 | < 1 |
| Blodkärl | Mycket vanliga | Blödning ^{*,#} | 31 | 1 |
| | | Blåmärken [*] | 22 | 1 |
| | | Hypertoni [*] | 12 | 5 |
| | Vanliga | Epistaxis | 8 | < 1 |
| Petekier | | 7 | 0 | |
| Mindre vanliga | Subduralhematom [#] | 1 | 1 | |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Diarré | 39 | 3 |
| | | Kräkningar | 13 | < 1 |
| | | Stomatit [*] | 12 | 1 |
| | | Illamående | 25 | 1 |
| | | Förstopning | 16 | < 1 |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga | Leversvikt ^{*,a} | < 1 | < 1 |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket vanliga | Utslag [*] | 31 | 3 |
| | Vanliga | Urtikaria ^a | 1 | < 1 |
| | | Erytem ^a | 2 | 0 |
| | | Onykoklas ^a | 3 | 0 |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---------------------|---|---------------------|---------------------|
| | Mindre vanliga | Angioödem ^a Pannikulit ^{*,a} | < 1 1 | < 1 0 |
| | Ingen känd frekvens | Stevens-Johnsons syndrom ^a | Ingen känd frekvens | Ingen känd frekvens |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | Mycket vanliga | Artralgi Muskelspasmer Muskuloskeletal smärta* | 14 14 30 | 1 < 1 3 |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsställe t | Mycket vanliga | Feber Perifert ödem | 20 15 | 2 1 |
| <p>† Frekvenserna är avrundade till närmaste heltal. * Inkluderar flera biverkningstermer. # Inkluderar händelser med dödlig utgång. @ LLT (Lower Level Term) som använts för urval. ^a Spontanrapporter efter marknadsintroduktion. ^b Frekvens beräknad utifrån kliniska monoterapi studier.</p> | | | | |

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 förekommer mer frekvent hos äldre patienter behandlade med IMBRUVICA (12 % av patienterna ≥ 65 år jämfört med 7 % patienter < 65 års ålder).

Långtidssäkerhet

Långtidssäkerhetsdata under 5 år från 1 178 patienter (behandlingsnaiv KLL/SLL n = 162, recidiverande/refraktär KLL/SSL n = 646 och recidiverande/refraktärt MCL n = 370) som behandlades med IMBRUVICA analyserades. Mediantiden för behandling av KLL/SLL var 51 månader (intervall på 0,2 till 98 månader) där 70 % och 52 % av patienterna fick behandling i mer än 2 år respektive 4 år. Mediantiden för behandling av MCL var 11 månader (intervall på 0 till 87 månader) där 31 % och 17 % 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), 9 % (år 3-4) och 9 % (år 4-5). Incidensen för 5-årsperioden var 11 %.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

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 alaninaminotransferas (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 tyrosinkinase (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, diffus 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_{max} 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 (≥ 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)

| | Totalt n = 111 |
|---|---------------------------|
| 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 (<i>duration of response</i>); ORR = totalrespons (<i>overall response rate</i>); 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, oblidad 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 (≥ 5 cm), 21 % hade hög risk med förenklat MIPI score, 60 % hade extranodalt engagemang och 54 % hade benmärgsengagemang vid screening.

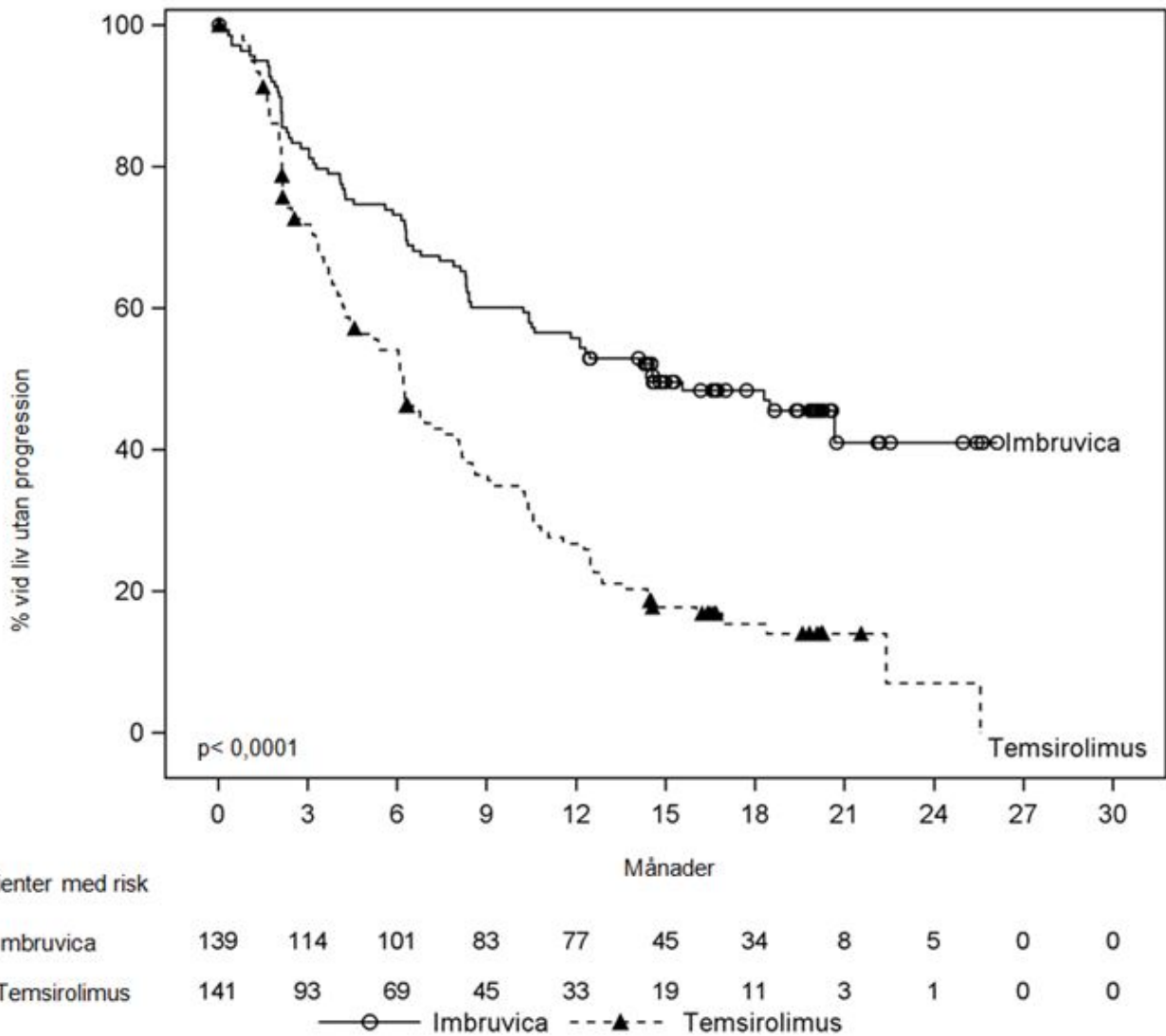
Progressionsfri överlevnad (PFS) bedömdes av IRC enligt de reviderade non-Hodgkins lymfom (NHL) kriterierna från IWG (*International Working Group*). Effekresultaten för studien MCL3001 visas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS visas i figur 1.

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

| Endpoint | IMBRUVICA N = 139 | Temsirolimus N = 141 |
|---|---------------------------------|-------------------------|
| PFS ^a | | |
| 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 (<i>overall response rate</i>); PFS = progressionsfri överlevnad (<i>progression-free survival</i>) | | |
| ^a 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, oblidad 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, cyklofosamid 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. Nittio 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 ≥ 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 immunoglobulinets 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

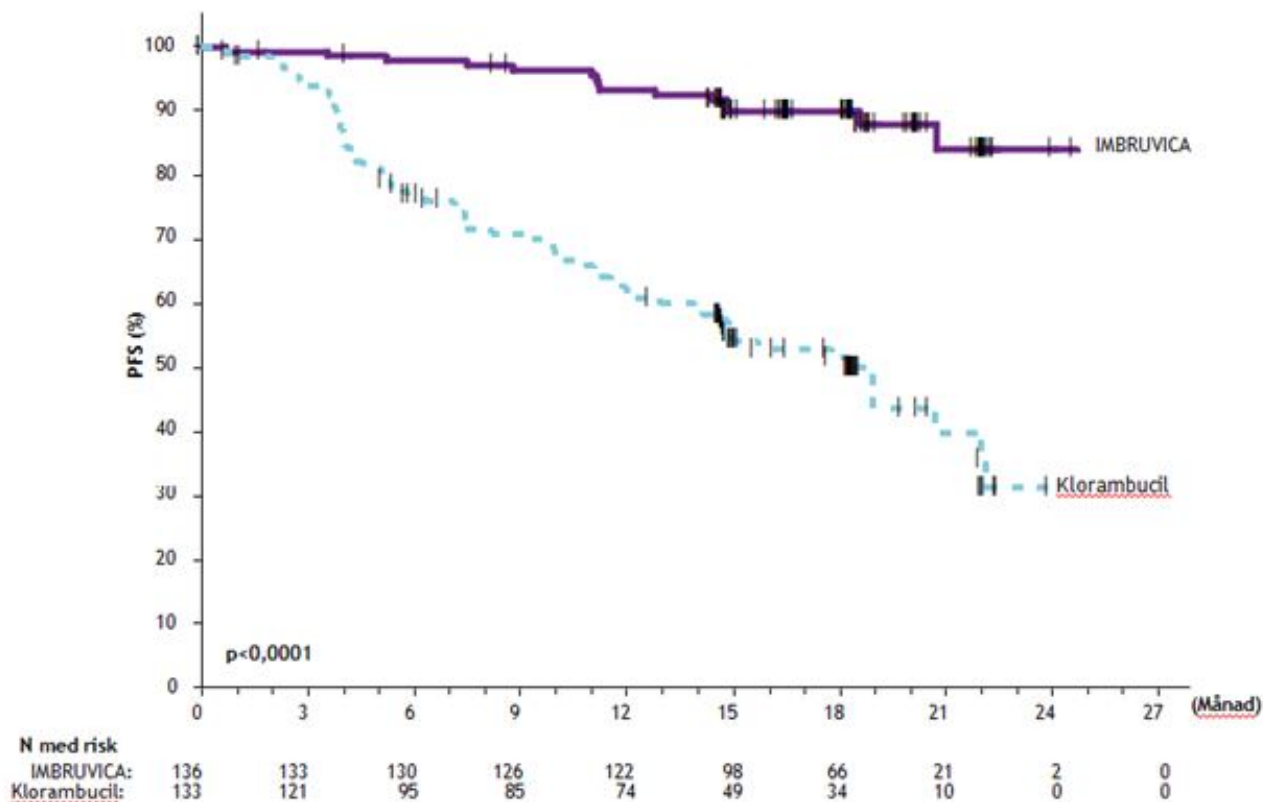
eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effektergebnaten för studie PCYC-1115-CA visas i tabell 4 och Kaplan-Meier-kurvorna för PFS och total överlevnad (*Overall Survival, OS*) visas i figur 2 respektive figur 3.

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 %.

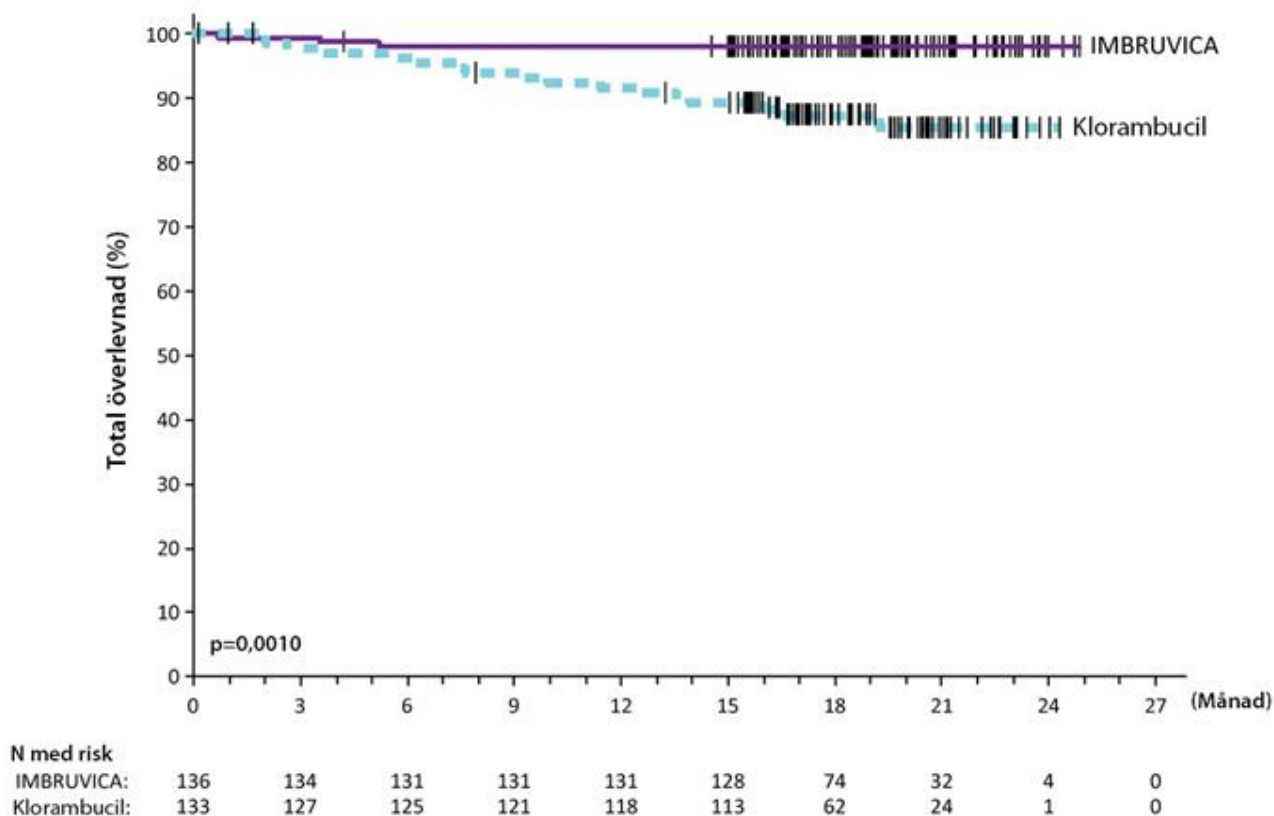
Tabell 4: Effektergebnat i studien PCYC-1115-CA

| Endpoint | IMBRUVICA N = 136 | Klorambucil N = 133 |
|---|----------------------|------------------------|
| PFS^a | | |
| 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) | |
| ORR^a (CR +PR) | 82,4 % | 35,3 % |
| P-värde | < 0,0001 | |
| OS^b | | |
| Antal dödsfall (%) | 3 (2,2) | 17 (12,8) |
| HR ^b (95 % CI) | 0,163 (0,048; 0,558) | |
| CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; ORR = total svarsfrekvens (<i>overall response rate</i>); OS = total överlevnad (<i>overall survival</i>); PFS = progressionsfri överlevnad (<i>progression-free survival</i>); PR = partiellt svar | | |
| ^a Utvärderad av IRC, mediantid uppföljning 18,4 månader. | | |
| ^b 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



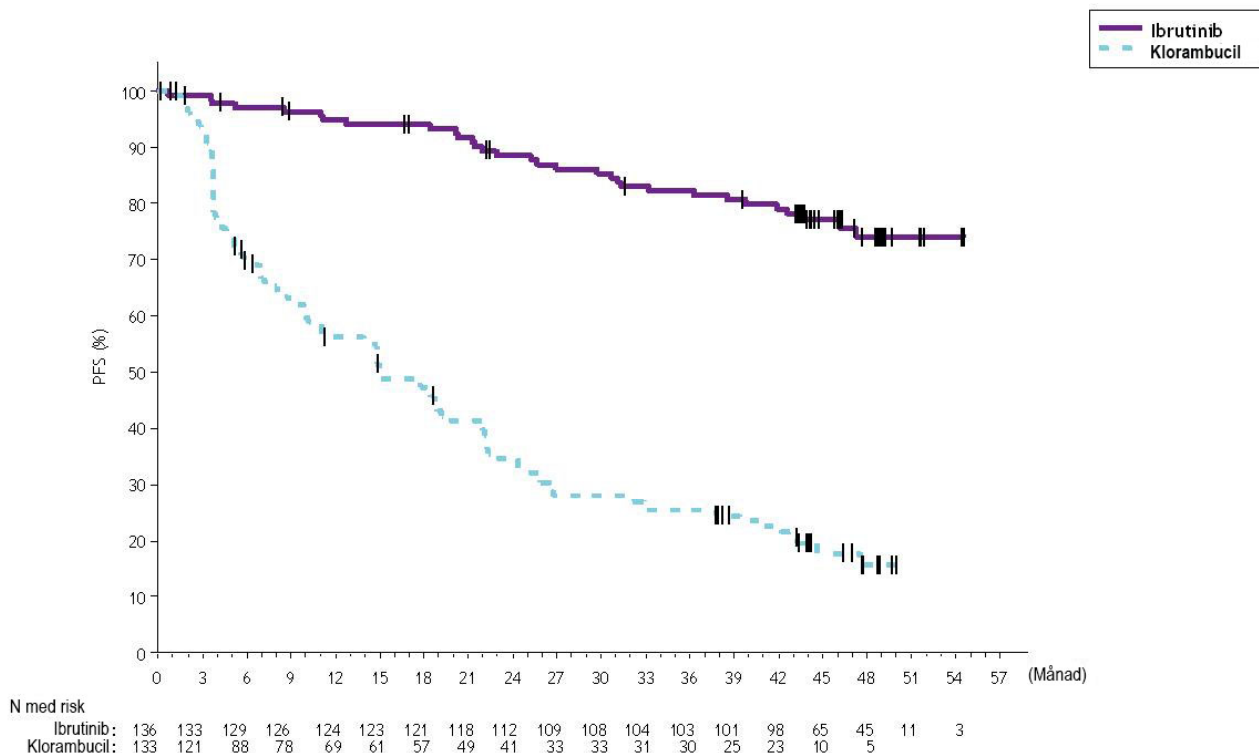
48-månaders uppföljning

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 (≥ 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 %]).

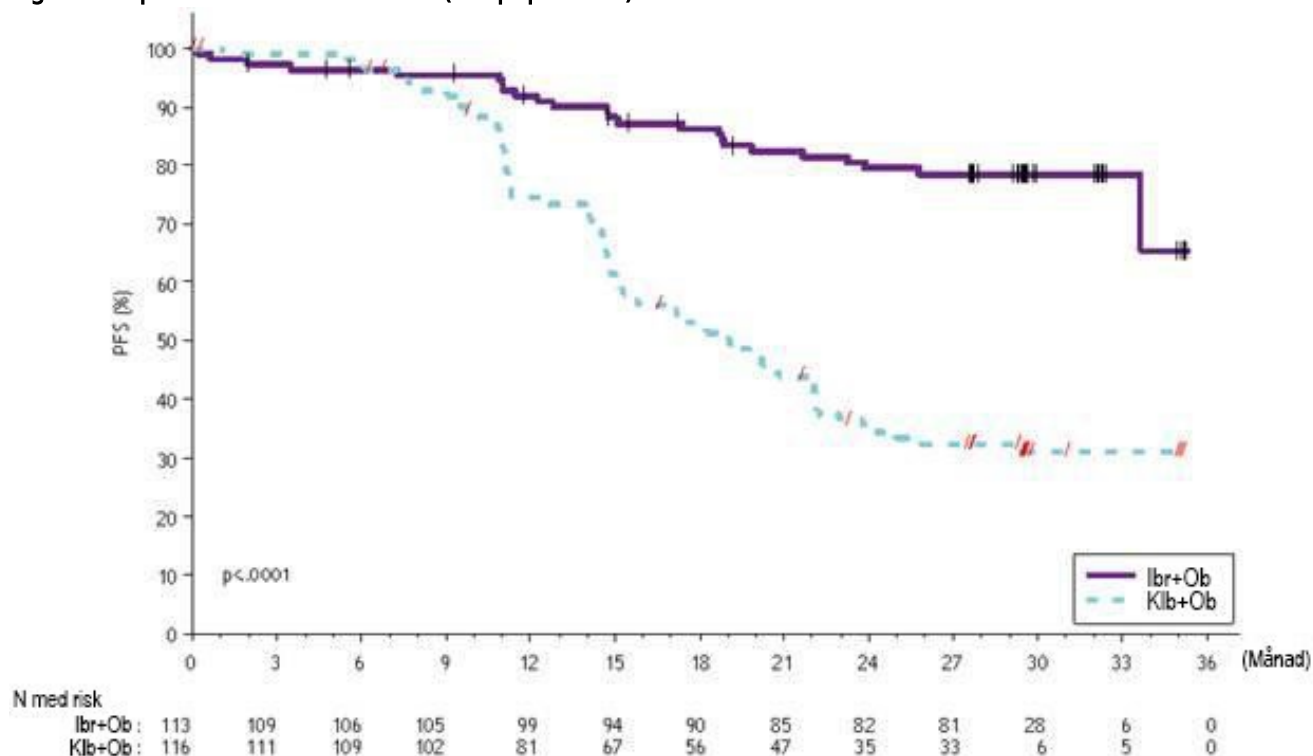
Progressionsfri överlevnad (PFS) som bedömdes av IRC enligt IWCLL-kriterierna visade på 77 % statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Med en medianuppföljningstid av studien på 31 månader uppnåddes inte medianen för PFS i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab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

Tabell 5: Effektergebnat i studie PCYC-1130-CA

| Endpoint | IMBRUVICA+obinutuzumab N = 113 | Klorambucil+obinutuzumab N = 116 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Progressionsfri överlevnad^a | | |
| 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) | |
| Total svarsfrekvens^a (%) | 88,5 | 73,3 |
| CR ^b | 19,5 | 7,8 |
| PR ^c | 69,0 | 65,5 |

CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; CR = fullständigt svar; PR = partiellt svar.
^a Utvärderad av IRC.
^b Inkluderar 1 patient i gruppen IMBRUVICA+obinutuzumab med ett fullständigt svar med ofullständig mägäterhämtning (CRi).
^c 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 |
| Hög risk (del17p/TP53/del11q/omuterad IGHV) | | | |
| Ja | 148 | 0,154 | 0,087, 0,270 |
| Nej | 81 | 0,521 | 0,221, 1,231 |
| Del17p/TP53 | | | |
| Ja | 41 | 0,109 | 0,031, 0,380 |
| Nej | 188 | 0,275 | 0,166, 0,455 |
| FISH | | | |
| Del17p | 32 | 0,141 | 0,039, 0,506 |
| Del11q | 35 | 0,131 | 0,030, 0,573 |
| Övriga | 162 | 0,302 | 0,176, 0,520 |
| Omuterad IGHV | | | |
| Ja | 123 | 0,150 | 0,084, 0,269 |
| Nej | 91 | 0,300 | 0,120, 0,749 |
| Ålder | | | |
| < 65 | 46 | 0,293 | 0,122, 0,705 |
| ≥ 65 | 183 | 0,215 | 0,125, 0,372 |
| Stor tumörbörda | | | |
| < 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 |
| 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 alkylereare, 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. Trettio två 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. Effektergebnat 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 ^a | HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c | |
| ORR ^{d,e} (%) | 42,6 | 4,1 |
| ORR inklusive PR med lymfocytos ^d (%) | 62,6 | 4,1 |
| HR = riskkvot; CI = konfidensintervall; ORR = total svarsfrekvens (<i>overall response rate</i>); OS = total överlevnad (<i>overall survival</i>); PFS = progressionsfri överlevnad (<i>progression-free survival</i>); PR = partiellt svar | | |
| ^a Mediantid för total överlevnad uppnåddes ej för båda grupperna. p < 0,005 för OS. | | |
| ^b Patienter randomiserade till att få ofatumumab censurerades bort när behandling med IMBRUVICA påbörjades om det var tillämpligt. | | |
| ^c Känslighetsanalys i vilken crossover-patienter från ofatumumab-gruppen censurerades inte bort vid datumet för första dosen av IMBRUVICA. | | |

^d Enligt oberoende granskningskommitté (IRC). Upprepade DT-undersökningar krävdes för att bekräfta svar.

^e Alla PR uppnåddes, $p < 0,0001$ för ORR.

Medianuppföljningstid av studie = 9 månader

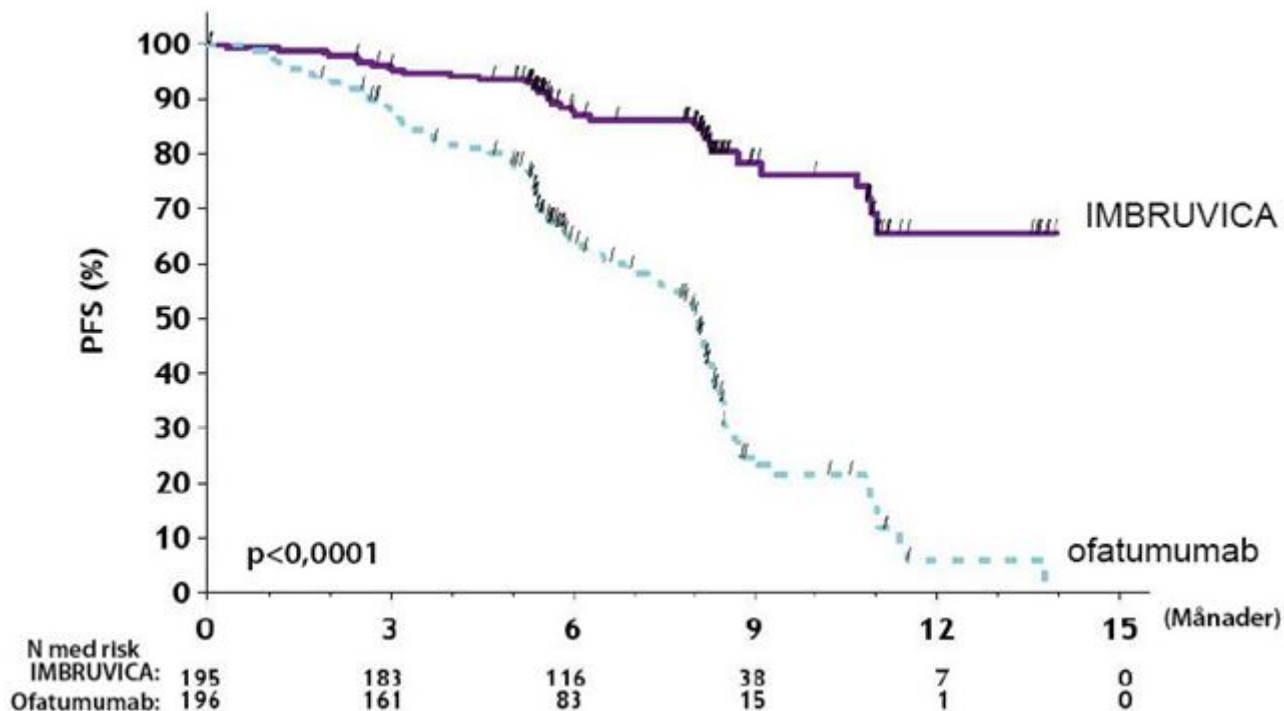
Effekten var likartad i alla undersökta subgrupper, inklusive hos patienter med och utan 17p-deletion, en fördefinierad stratifieringsfaktor (tabell 8).

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

| | N | Risikkvot | 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 purinanalogue | | | |
| 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

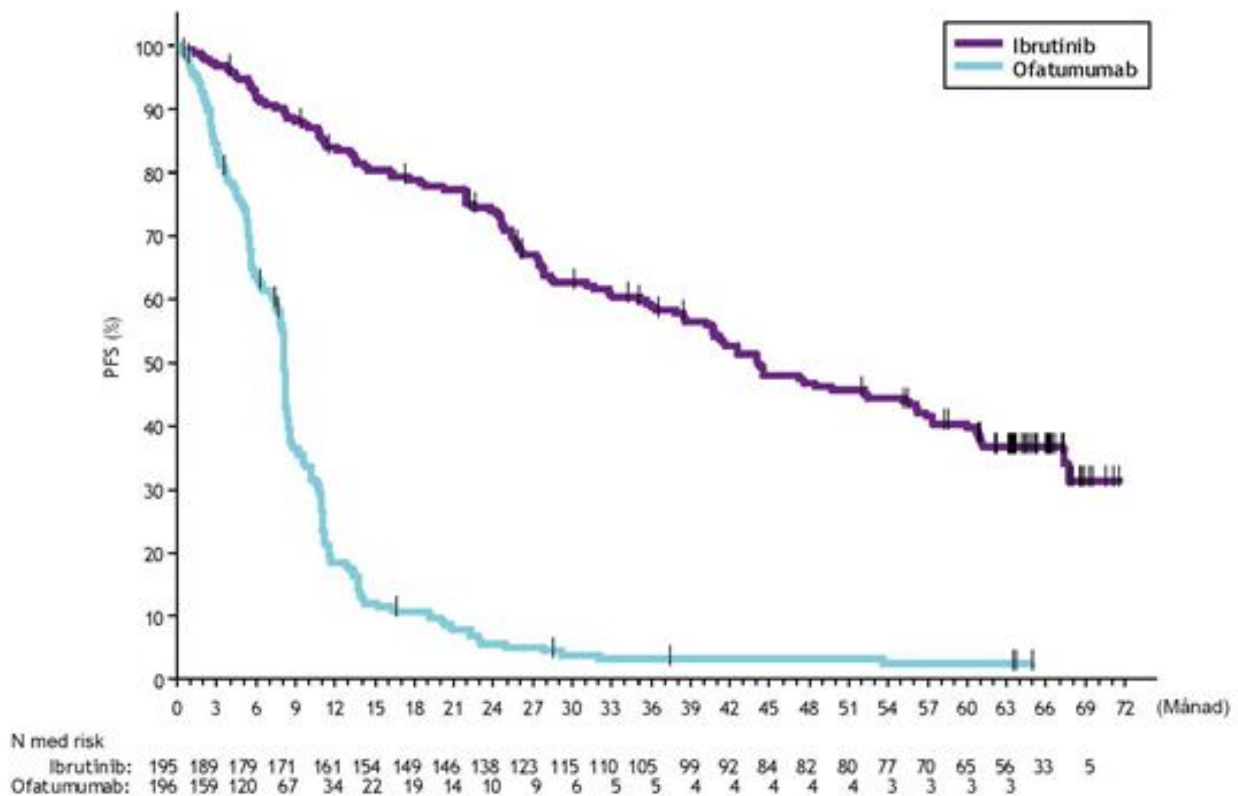


Slutlig analys vid 65-månaders uppföljning

Med en medianuppföljningstid på 65 månader i studie PCYC-1112-CA observerades en 85 % 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 (38,47; 56,18)] i IMBRUVICA-gruppen respektive 8,1 månader [95 % CI (7,79; 8,25)] i ofatumumabgruppen; HR = 0,15 [95 % CI (0,11; 0,20)]. Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 7. Prövarbedömd ORR i IMBRUVICA-gruppen var 87,7 % jämfört med 22,4 % i ofatumumabgruppen. Vid tidpunkten för den slutliga analysen hade 133 (67,9 %) av de 196 försökspersonerna som ursprungligen randomiserats till behandlingsgruppen med ofatumumab gått över till ibrutinibbehandlingen. Medianen för prövarbedömd PFS2 (tid från randomisering till PFS-händelse efter första efterföljande antineoplastiska behandlingen) enligt IWCLL kriterierna var 65,4 månader [95 % CI (51,61; kan inte uppskattas)] i IMBRUVICA-gruppen respektive 38,5 månader [95 % CI (19,98; 47,24)] i ofatumumabgruppen; HR = 0,54 [95 % CI (0,41; 0,71)]. Medianen för OS var 67,7 månader [95 % CI (61,0; kan inte uppskattas)] 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 vid slutlig analys med 65 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/m² 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/m² under den första cykeln, dag 1, och i en dos på 500 mg/m² 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. Effektnät för studie CLL3001 visas i tabell 9.

Table 9: Effektnät hos patienter med KLL (studie CLL3001)

| Endpoint | IMBRUVICA + BR N = 289 | Placebo + BR N = 289 |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| PFS ^a | | |
| Median (95 % CI), månader | Ej uppnådd | 13,3 (11,3; 13,9) |
| | HR = 0,203 [95 % CI: 0,150; 0,276] | |
| ORR ^b % | 82,7 | 67,8 |
| OS ^c | 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*)

^a Utvärderad av IRC.

^b Utvärderad av IRC, ORR (fullständigt svar, fullständigt svar med ofullständig mærgåterhämtning, nodulärt partiellt svar, partiellt svar).

^c 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

| | Totalt n = 63 |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 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 = svarsduration (*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/m² 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 eller 6,8 mmol/l) 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. Effektsresultaten 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: Effektsresultat i studie PCYC-1127-CA

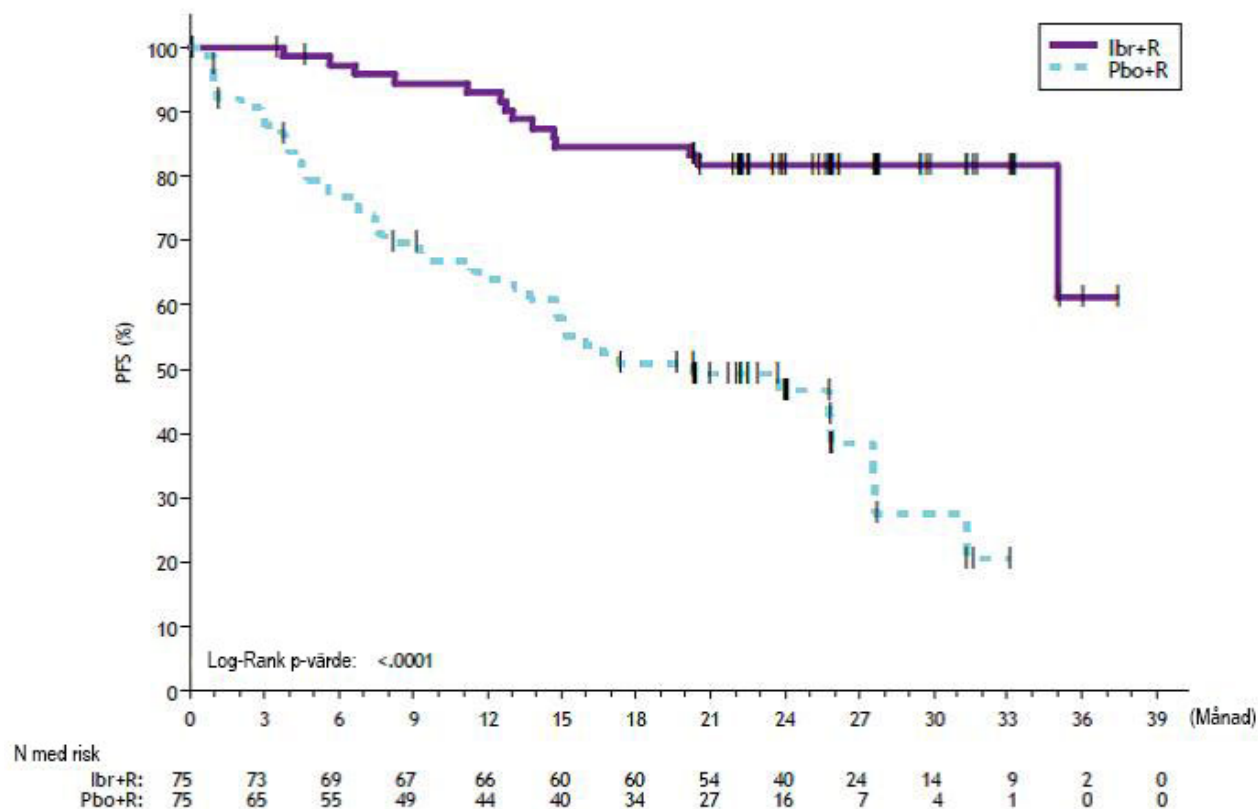
| Endpoint | IMBRUVICA+R N = 75 | Placebo+R N = 75 |
|--|--------------------------|---------------------|
| Progressionsfri överlevnad^a | | |
| Antal händelser (%) | 14 (18,7) | 42 (56,0) |
| Median (95 % CI), månader | Ej uppnådd | 20,3 (13,7, 27,6) |
| HR (95 % CI) | 0,20 (0,11, 0,38) | |
| TTnT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

^b p-värdet associerat med svarsfrekvensen var < 0,0001.

^c Definieras som en ökning på ≥ 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 ≤ 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). Svarsfrekvensen per IRC som observerades i monoterapigruppen var 71 % (0 % CR, 29 % VGPR, 42 % PR). Den totala svarsfrekvensen 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 ± 705 ng x 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.

Pediatrik 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 ($AUC_{unbound, last}$) 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 NOAEL (*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 NOAEL hos han- respektive honråttor, och 0,4 och 1,8 vid NOAEL 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 acinuscellatrofi i pankreas (ansågs vara biverkning) vid doser på ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 NOAEL 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 orsakade 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

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

Blister 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 vikförpackningar à 14)

EU/1/14/945/008 - 30 tabletter (3 vikförpackningar à 10)

IMBRUVICA 280 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/009 - 28 tabletter (2 vikförpackningar à 14)

EU/1/14/945/010 - 30 tabletter (3 vikförpackningar à 10)

IMBRUVICA 420 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/011 - 28 tabletter (2 vikförpackningar à 14)

EU/1/14/945/005 - 30 tabletter (3 vikförpackningar à 10)

IMBRUVICA 560 mg filmdragerade tabletter

EU/1/14/945/012 - 28 tabletter (2 vikförpackningar à 14)

EU/1/14/945/006 - 30 tabletter (3 vikförpackningar à 10)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 oktober 2014

Förnyat godkännande: 25 juni 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12/2019. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.