

אוקטובר 2022

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

הנדון: Imbruvica Capsules, Imbruvica 140, 280, 420, 560mg Tablets

חברת ג'יי סי הלתיק'ר בע"מ (J-C Health Care Ltd.) מבקשת להודיעכם כי העלון של התכשירים הבאים התעדכן ב-09/2022:
Imbruvica Capsules 140mg, ibrutinib 140mg 151-98-34062-00/01
Imbruvica 140mg Tablets, ibrutinib 140mg 167-61-36458-99
Imbruvica 280mg Tablets, ibrutinib 280mg 167-62-36459-99
Imbruvica 420mg Tablets, ibrutinib 420mg 167-63-36460-99
Imbruvica 560mg Tablets, ibrutinib 560mg 167-64-36461-99

העדכון נובע מאישור ההתוויות ומשטרי המינון על פי הפירוט:

- הורדת מגבלת הגיל לטיפול ב-CLL/SLL
- שינוי במשטר המינון- הוספת השילוב של ibrutinib יחד עם rituximab לטיפול ב-CLL/SLL
- עדכון משטר המינון בשילוב של איברוטיניב עם מעבבי CYP3

העלונים עברו עדכונים רבים לאורך העלון כולו ועל כן אינם מפורטים בהודעה זו.

ההתוויות העדכניות המאושרות לתכשיר בישראל:

- Mantle Cell Lymphoma:
Imbruvica is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.
- Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma :
Imbruvica is indicated for the treatment of adult patients, with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL)
- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with 17p deletion:
Imbruvica is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) /Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with 17p deletion.
- Waldenström's Macroglobulinemia
Imbruvica is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM).
- Marginal Zone Lymphoma
IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy.
- Chronic Graft versus Host Disease
IMBRUVICA is indicated for the treatment of adult patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy.

מרכיב פעיל:
ibrutinib

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://israel.drugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, מצורפים לפרסום זה וניתן לקבל העתק מודפס של באמצעות פנייה לבעל הרישום: יאנסן ישראל בע"מ, קיבוץ שפיים, 6099000, טל': 09-9591111.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן בטקסט כחול עם קו חוצה, טקסט המהווה החמרה מודגש ברקע צהוב), אך קיימים עדכונים נוספים.

בברכה,
דנית ראובני

הוקחת ממונה
ג'יי סי הלת'קר בע"מ

העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם (קיימים עדכונים נוספים לאורך העלון אשר נגזרים משינוי/תוספות ההתוויות ומשטרי המיבון):

4.2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

IMBRUVICA is indicated for the first line treatment of adult patients, with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).

).

....

5 DOSAGE AND ADMINISTRATION

5.1 Recommended Dosage

...

For CLL/SLL, IMBRUVICA can be administered as a single agent, in combination with rituximab or Obinutuzumab (BR), or in combination with bendamustine and rituximab (BR).

...

5.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Interrupt IMBRUVICA therapy for any Grade 3 or 4 non-hematological toxicities, Grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or Grade 4 hematological toxicities. Once the adverse reaction has improved to Grade 1 or baseline (recovery), IMBRUVICA may be reinitiated at the starting dose. If the adverse reaction reoccurs, reduce dose by 140 mg per day. Consider a second reduction of dose by 140 mg as needed. If these adverse reactions persist or recur following two dose reductions, discontinue IMBRUVICA.

....

5.3 Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Recommended dosage modifications are described below [see Drug Interactions (10.1)]:

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Patient Population	Coadministered Drug	Recommended IMBRUVICA Dosage
B-Cell Malignancies	<ul style="list-style-type: none"> Moderate CYP3A inhibitor 	280 mg once daily Modify dose as recommended <i>[see Dosage and Administration (5.2)].</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 200 mg twice daily Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily 	140 mg once daily Modify dose as recommended <i>[see Dosage and Administration (5.2)].</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Other strong CYP3A inhibitors 	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IMBRUVICA.
Chronic Graft versus Host Disease	<ul style="list-style-type: none"> Moderate CYP3A inhibitor 	420 mg once daily Modify dose as recommended <i>[see Dosage and Administration (5.2)].</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 200 mg twice daily Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily 	280 mg once daily Modify dose as recommended <i>[see Dosage and Administration (5.2)].</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazole suspension 200 mg three times daily or 400 mg twice daily Posaconazole intravenously 300 mg once daily Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily 	140 mg once daily Interrupt dose as recommended <i>[see Dosage and Administration (5.2)].</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Other strong CYP3A inhibitors 	Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IMBRUVICA.

After discontinuation of a CYP3A inhibitor, resume previous dose of IMBRUVICA *[see Dosage and Administration (5.1), Drug Interactions (10.1)].*

...

8.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, IMBRUVICA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of ibrutinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity including malformations at exposures that were 2-20 times higher than those reported in patients with hematologic malignancies. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMBRUVICA and for 3 months after the last dose. [see Use in Specific Populations (11.1)].

...

9.1 Clinical Trials Experience

...

E1912

Adverse reactions described below in Table 13 reflect exposure to IMBRUVICA + rituximab with a median duration of 34.3 months and exposure to FCR with a median of 4.7 months in E1912 in patients with previously untreated CLL/SLL who were 70 years or younger.

Table 2: Adverse Reactions Reported in $\geq 15\%$ of Patients
in the IMBRUVICA Arm in Patients with CLL/SLL in E1912

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	80	2	78	3
Peripheral edema	28	1	17	0
Pyrexia	27	1	27	1
Pain	23	2	8	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	61	5	35	2
Arthralgia	41	5	10	1
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	53	4	27	1
Nausea	40	1	64	1
Stomatitis*	22	1	8	1
Abdominal pain*	19	2	10	1
Vomiting	18	2	28	0
Constipation	17	0	32	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	49	4	29	5

Body System Adverse Reaction	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Higher (%)
Bruising*	36	1	4	1
Vascular disorders				
Hypertension*	42	19	22	6
Hemorrhage*	31	2	8	1
Nervous system disorders				
Headache	40	1	27	1
Dizziness	21	1	13	1
Peripheral neuropathy*	19	1	13	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	32	0	25	0
Dyspnea	22	2	21	1
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	29	1	19	2
Skin infection*	16	1	3	1
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperuricemia	19	1	4	0
Decreased appetite	15	0	20	1
Psychiatric disorders				
Insomnia	16	1	19	1

The body system and individual ADR terms are sorted in descending frequency order in the IMBRUVICA arm.

* Includes multiple ADR terms

Table 3: Select Laboratory Abnormalities ($\geq 15\%$ Any Grade), New or Worsening from Baseline in Patients Receiving IMBRUVICA (E1912)

	IMBRUVICA + Rituximab (N=352)		Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (N=158)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology abnormalities				
Neutrophils decreased	53	30	70	44
Platelets decreased	43	7	69	25
Hemoglobin decreased	26	0	51	2
Chemistry abnormalities				

Creatinine increased	38	1	17	1
Bilirubin increased	30	2	15	0
AST increased	25	3	23	<1

Based on laboratory measurements per IWCLL criteria

.....

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם (קיימים עדכונים נוספים לאורך העלון אשר נגזרים משינוי/תוספות ההתוויות ומשטרי המינון):

...

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לטיפול במחלת MCL (Mantle Cell Lymphoma) במבוגרים שקיבלו לפחות טיפול קודם אחד.
התרופה מיועדת לטיפול במחלת CLL / SLL (Small lymphocytic lymphoma) (Chronic lymphocytic leukemia) במבוגרים, שקיבלו לפחות טיפול קודם אחד.
התרופה מיועדת לטיפול בקו ראשון במחלת CLL/SLL (Small lymphocytic lymphoma) (Chronic lymphocytic leukemia) במבוגרים.

...

1. לפני השימוש בתרופה:

אין להשתמש בתכשיר אם:

...

- הנך בהריון או מתכננת להיכנס להריון. אימברוביקה עלולה להזיק לעובר. במידה ואת בגיל הפוריות הרופא המטפל יפנה אותך לבצע בדיקת הריון לפני תחילת הטיפול באימברוביקה. יש לספר לרופא המטפל אם הינך בהריון או חושבת שהינך בהריון במהלך הטיפול עם אימברוביקה-
- **נשים** בגיל הפוריות צריכות להשתמש באמצעי מניחה יעילים במהלך הטיפול עם אימברוביקה יש להימנע מכניסה להריון בזמן הטיפול ו- **3 חודשים** לאחר נטילת המנה האחרונה של אימברוביקה.
- **גברים:** עם בת זוג בגיל הפוריות צריכים להשתמש באמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול, כגון קונדומים. יש להימנע מלהכניס את בת הזוג להריון בזמן הטיפול ו- **3 חודשים** לאחר נטילת המנה האחרונה של אימברוביקה (ראה סעיף "הריון והנקה")

...

1. כיצד תשתמש בתרופה:

...

המינון המקובל הוא:

Mantle Cell Lymphoma (MCL) ו- Marginal Zone Lymphoma (MZL) - 560 מ"ג פעם ביום.
Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) ו- Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) ו- Waldenström's Macroglobulinemia (WM) – המינון המקובל של אימברוביקה עבור CLL/SLL ו- WM הינו 420 מ"ג פעם ביום.
עבור CLL/SLL, ניתן ליטול אימברוביקה כתרופה יחידה, בשילוב עם ריטוקסימאב או אובינוטוזומאב, או בשילוב של איברוטיניב, בנדמוסטין וריטוקסימאב.
עבור Waldenström's Macroglobulinemia (WM), ניתן ליטול אימברוביקה כתרופה יחידה או בשילוב עם ריטוקסימאב.
cGVHD (Chronic Graft versus Host Disease) – 420 מ"ג פעם ביום.

...

1. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי נוספות:

בעיות כבדיות: כשל כלייתי כולל אירועים חמורים ואף קטלניים, בעיות כבד (שחמת)

בעיות נשימתיות: מחלות ריאה אינטרסטיציאליות

בעיות תזונתיות ומטבוליות: Tumour lysis syndrome (TLS)

בעיות במערכת החיסון: שוק אנפילקטי, אנגיואדמה, אורטיקריה

...

תופעות לוואי על פי חלוקה לאינדיקציות:

תופעות הלוואי הנפוצות ביותר של אימברוביקה במבוגרים הסובלים ממאירויות בתאי B (MCL, CLL/SLL, WM) ו-MZL) כוללות:

תרומבוציטופניה (מיעוט טסיות בדם)

שלשול

נויטרופניה (רמת נויטרפילים נמוכה בדם)

אנמיה

כאבי שרירים ועצמות

בצקת היקפית

זיהום בדרכי נשימה עליונות

בחילות

פריחה

כאב בטן

הקאות

תיאבון ירוד

חבלות

קוצר נשימה

עצירות

עייפות

תופעות לוואי נוספות הקשורות ב-MCL - Mantle Cell Lymphoma:

תופעת הלוואי	מערכת בגוף
שלשול בחילות עצירות כאב בטן הקאות דלקת בפה קשיי עיכול	הפרעות בקיבה ובמעיים
עייפות בצקת היקפית חום גבוה	הפרעות כלליות ותנאי אזור המתן

חולשה	
כאבי שרירים ושלד התכווצויות שרירים כאבי מפרקים	הפרעות בשרירי השלד וברקמות חיבור
זיהום בדרכי נשימה עליונות זיהום בדרכי השתן דלקת ריאות זיהומים בעור סינוסיטיס	זיהומים ונגעים
חבלות פריחה דימומים קטנים בעור	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות

...

תופעות לוואי נוספות הקשורות ב- **Chronic Lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)** :

תופעת הלוואי	מערכת בגוף
שלשול בחילות עצירות דלקת בפה הקאות כאב בטן קשיי עיכול	הפרעות בקיבה ובמעיים
זיהום בדרכי נשימה עליונות סינוסיטיס זיהומים בעור דלקת ריאות זיהום בדרכי השתן דלקת האף והלוע דלקת סימפונות	זיהומים ונגעים
עייפות חום גבוה בצקת היקפית חולשה צמרמורות כאב	הפרעות כלליות ותנאי אזור המתן
דימומים פריחה דימומים קטנים בעור	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
שיעול	הפרעות נשימה, וחלל בית חזה

כאבים בלוע קוצר נשימה	
כאבי מפרקים כאבי שרירים ושלד התכווצויות שרירים	הפרעות בשרירי השלד וברקמות חיבור
סחרחורת כאב ראש נירופתיה הקפית	הפרעות במערכת העצבים
תיאבון ירוד רמה גבוהה של חומצה אורית בדם, העלולה לגרום לשיגדון	הפרעות מטבוליות ותזונתיות
גידולים ממאירים משניים*	גידולים שפירים, ממאירים או בלתי מוגדרים
יתר לחץ דם דימום	הפרעות בכלי הדם
רמת טסיות ירודה רמת נוטרופילים ירודה רמת המוגלובין ירודה	חריגות בתוצאות בדיקות המטולוגיות
תגובה הקשורה לאיזור מתן העירוני חבלות	פציעות, רעילות וסיבוכים פרודורליים
ראיה מטושטשת יובש בעיניים עליה בדמעות ירידה בחדות הראיה דלקת בלחמית העין	הפרעות עיניות

...

תופעות לוואי נוספות הקשורות ב- WM – Waldenstrom's Macroglobulinemia:

תופעת הלוואי	מערכת בגוף
שלשול בחילות דלקת בפה עצירות מחלת ריפלוקס קשיי עיכול	הפרעות בקיבה ובמעיים
חבלות פריחה	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
דימומים לחץ דם גבוה	הפרעות בכלי הדם

חום גבוה עייפות בצקת היקפית	הפרעות כלליות תנאי אזור המתן
-----------------------------------	------------------------------

...

תופעות לוואי נוספות הקשורות ב- MZL – Marginal Zone Lymphoma:

תופעת הלוואי	מערכת בגוף
שלשול בחילות קשיי עיכול דלקת בפה כאב בטן עצירות כאב בבטן עליונה הקאות	הפרעות בקיבה ובמעיים
חום גבוה עייפות בצקת היקפית	הפרעות כלליות ותנאי אזור המתן
חבלות פריחה עקצוצים	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
כאבי שרירים ושלד כאבי מפרקים התכווצויות שרירים	הפרעות בשרירי השלד וברקמות חיבור

...

תופעות לוואי הקשורות ב- Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD):

תופעות הלוואי הנפוצות ביותר של אימברוביקה במבוגרים הסובלים מ- cGVHD כוללות:

עייפות

חבלות

שלשול

תרומבוציטופניה (מיעוט טסיות בדם)

דלקת בפה (סטומטיטיס)

התכווצויות שרירים

בחילות

דימומים

אנמיה

דלקת ריאות

תופעות לוואי נוספות הקשורות ב- Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD):

Kibbutz Shefayim, 6099000

ISRAEL

Phone: 09-9591111 Fax: 09-9583636

תופעת הלואי	מערכת בגוף
עייפות חום גבוה בצקת היקפית	הפרעות כלליות ותנאי אזור המתן
חבלות פריחה	הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
שלשול דלקת בפה בחילות עצירות	הפרעות בקיבה ובמיעיים
התכווצויות שרירים כאב בשרירי השלד	הפרעות בשרירי השלד וברקמות חיבור
דימומים	הפרעות בכלי הדם
דלקת ריאות זיהום בדרכי נשימה עליונות זיהום חמור המתפשט לכל הגוף (ספסיס)	זיהומים ונגעים

...