

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Valkoinen, läpikuultamaton, kova kapseli, jonka pituus on 22 mm ja jonka toisella puolella on mustalla musteella merkintä ”ibr 140 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon.

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä obinututumabin kanssa aikuispotilaiden aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon (ks. kohta 5.1).

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, tai ensisijaiseksi hoidoksi potilaille, joille kemoimmunoterapia ei sovi. IMBRUVICA on tarkoitettu yhdistelmänä rituksimabin kanssa Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tällä lääkevalmisteella pitää aloittaa ja toteuttaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Manttelisolulymfooma

Suositusannos manttelisolulymfooman hoitoon on 560 mg (neljä kapselia) kerran vuorokaudessa.

Krooninen lymfaattinen leukemia ja Waldenströmin makroglobulinemia

Suositusannos kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa on 420 mg (kolme kapselia) kerran vuorokaudessa (tiedot yhdistelmähoidosta, ks. kohta 5.1).

Suositusannos Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon on 420 mg (kolme kapselia) kerran vuorokaudessa.

Hoitoa pitää jatkaa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Annettaessa IMBRUVICA-valmistetta yhdistelmänä CD20-vasta-aineiden kanssa suositellaan, että IMBRUVICA annetaan ennen rituksimabia tai obinututumabia, jos ne annetaan samana päivänä.

Annoksen muuttaminen

Kohtalaiset ja voimakkaat CYP3A4:n estäjät voivat suurentaa altistusta ibrutinibille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ibrutinibiannos pitää pienentää 280 mg:aan kerran vuorokaudessa (kahteen kapseliin), jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä.

Ibrutinibiannos pitää pienentää 140 mg:aan kerran vuorokaudessa (yhteen kapseliin) tai hoito keskeyttää enintään 7 päivän ajaksi, jos samanaikaisesti käytetään voimakkaita CYP3A4:n estäjiä.

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy tai hänellä esiintyy pahenevaa ≥ 3 . asteen ei-hematologista toksisuutta, 3. asteen tai vaikeampiasteista neutropeniaa, johon liittyy infektio tai kuumetta, tai 4. asteen hematologista toksisuutta. Kun toksisuuden oireet ovat lieventyneet asteeseen 1 tai lähtötilanteeseen (potilas toipunut), IMBRUVICA-hoitoa voidaan jatkaa aloitusannoksella. Jos toksisuus uusiutuu, kerran vuorokaudessa annettavaa annosta pitää pienentää yhdellä kapselilla (140 mg). Annoksen pienentämistä toisen kerran 140 mg:lla voidaan harkita tarvittaessa. Jos tällainen toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, kun annosta on pienennetty kaksi kertaa, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuosituksset:

Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 560 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella
Toinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
Kolmas kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
Neljäs kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	lopetta IMBRUVICA-hoito

Annoksen unohtuminen

Jos annosta ei oteta tavanomaisena ajankohtana, se voidaan ottaa mahdollisimman pian samana päivänä, ja seuraavana päivänä palataan normaaliin hoitoaikatauluun. Potilas ei saa ottaa ylimääräisiä kapseleita unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa erikseen iäkkäille potilaille (≥ 65 -vuotiaat).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia. IMBRUVICAa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 30 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaan riittävästä nesteytyksestä pitää huolehtia, ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia pitää seurata säännöllisin väliajoin. Anna IMBRUVICA-hoitoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille vain, jos hoidon hyödyt ovat sen riskejä suuremmat, ja seuraa potilasta tarkoin toksisuuden oireiden havaitsemiseksi. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tai dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ibrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa koskeneen tutkimuksen tiedot osoittivat, että altistus ibrutinibilille suureni (ks. kohta 5.2). Jos potilas sairastaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A), suositeltu annos on 280 mg (kaksi kapselia) vuorokaudessa. Jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B), suositeltu annos on 140 mg (yksi kapseli) vuorokaudessa. Seuraa potilasta IMBRUVICA-hoitoon liittyvän toksisuuden oireiden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta. IMBRUVICA-hoitoa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C).

Vaikea-asteinen sydäntauti

IMBRUVICAA koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan vaikea-asteista sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita.

Pediatriset potilaat

IMBRUVICAN turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

IMBRUVICA otetaan suun kautta vesilasillisen kanssa kerran päivässä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä. Kapselit niellään kokonaisina veden kera eikä niitä saa avata, rikkoa eikä pureskella. IMBRUVICA-kapseleita ei saa ottaa greippimehun eikä pomeranssin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö on vasta-aiheista IMBRUVICA-hoitoa saaville.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoon liittyvät tapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verenvuototapahtumia, joihin on saattanut liittyä trombosytopeniaa. Nämä ovat olleet lieviä verenvuototapahtumia, kuten ruhjeita, nenäverenvuotoa ja petekioita, sekä vakavia, jotkin kuolemaan johtaneita, verenvuototapahtumia, kuten maha-suolikanavan verenvuotoa, kallonsisäistä verenvuotoa ja verivirtsaisuutta.

Potilaita ei otettu mukaan IMBRUVICAN vaiheen 2 ja 3 tutkimuksiin, jos he tarvitsivat varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonistteja. Varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonistteja ei saa käyttää samaan aikaan IMBRUVICA-hoidon kanssa. Ravintolisä, kuten kalaöljyä ja E-vitamiinivalmisteita, pitää välttää. IMBRUVICAN käyttö potilaille, jotka tarvitsevat muita antikoagulantteja tai trombosyyttien toimintaa estäviä lääkevalmisteita, saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Mahdollisessa antikoagulanttihoitossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää vähintään 3–7 päiväksi ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen riippuen siitä, millainen leikkaus tehdään ja millainen verenvuotoriski siihen liittyy.

Verenvuotoihin liittyvien tapahtumien mekanismeista ei tunneta täysin. Potilaita, joilla on synnynnäinen verenvuototaipumus, ei ole tutkittu.

Leukostaasi

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukostaasia. Suuri lymfosyyttimäärä verenkierrossa (> 400 000/mikrol) saattaa lisätä tätä riskiä. Harkitse IMBRUVICA-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Anna potilaalle tarvittavaa elintoimintoja tukevaa hoitoa, kuten nesteytystä ja/tai solumäärää vähentävää hoitoa.

Infektiot

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu infektiota (sepsis, neutropeeninen sepsis, bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot mukaan lukien). Joidenkin tällaisten infektioiden yhteydessä potilas on joutunut sairaalahoitoon ja kuollut. Useimmilla niistä potilaista, joilla oli kuolemaan johtanut infektio, oli myös neutropenia. Potilasta pitää seurata kuumeen, neutropeenian ja infektioiden havaitsemiseksi, ja tarvittava infektion tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi opportunististen infektioiden riski, harkitse estohoitoa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Ibrutinibin käytön jälkeen on raportoitu invasiivisia sieni-infektioita, mukaan lukien aspergilloosia, kryptokokkoosia ja *Pneumocystis jirovecii* -infektioita. Raportoituihin invasiivisiin sieni-infektioihin on liittynyt kuolemia.

Ibrutinibia käyttäneillä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti tai aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, on havaittu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML), myös potilaan kuolemaan johtaneina tapauksina. Jos potilaalla on uusia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai löydöksiä tai näiden pahenemista, lääkärin on otettava PML huomioon erotusdiagnoosia tehdessään. Jos PML:aa epäillään, tarkoituksenmukaiset diagnostiset tutkimukset pitää tehdä ja keskeyttää hoito, kunnes PML on suljettu pois. Jos varmuutta ei saada, potilas on lähetettävä neurologin tutkittavaksi, ja on harkittava tarkoituksenmukaisia PML:n diagnostisia toimenpiteitä, kuten magneettikuvausta mieluiten varjoainetehosteisena, JC-viruksen DNA:n määrittämistä aivo-selkäydinnesteestä sekä toistuvia neurologisia arvioita.

Sytopeniat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hoidosta aiheutuneita 3. ja 4. asteen sytopenioita (neutropenia, trombositopenia ja anemia). Täydellinen verenkuvaa on tutkittava kuukausittain.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Seuraa potilaita interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden havaitsemiseksi. Jos oireita kehittyy, keskeytä IMBRUVICA-hoito ja hoida interstitiaalinen keuhkosairaus asianmukaisesti. Jos oireet pitkittyvät, arvioi IMBRUVICA-hoidon riskit ja hyödyt ja noudata annosmuutoksia koskevia ohjeita.

Sydämen rytmihäiriöt

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu eteisvärinää, eteislepatusta ja kammioperäistä takyarytmiaa. Eteisvärinää ja eteislepatusta on raportoitu etenkin potilailla, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä, hypertensio, akuutteja infektiota ja joilla on aiemmin ollut eteisvärinää. Kaikkia potilaita on seurattava aika ajoin kliinisesti sydämen rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy rytmihäiriöiden oireita tai ilmaantuu hengenahdistusta tai huimausta tai potilas pyörtyy, potilas on tutkittava kliinisesti ja sydänsähkökäyrä (EKG) on tutkittava, jos se osoittautuu aiheelliseksi.

Jos potilaalle kehittyy kammioperäisen takyarytmian oireita ja/tai löydöksiä, IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, ja on tehtävä perusteellinen kliininen hyöty-riskiarvio ennen kuin hoitoa voidaan mahdollisesti jatkaa.

Jos potilaalla on ennestään antikoagulanttihoitoa vaativa eteisvärinä, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja IMBRUVICAn sijasta. Jos potilaalle kehittyy eteisvärinä IMBRUVICA-hoidon aikana, tromboembolisen sairauden riski on arvioitava perusteellisesti. Jos riski on suuri ja vaihtoehtoiset hoidot eivät sovi IMBRUVICAn sijasta, on harkittava tarkkaan kontrolloitua antikoagulanttihoitoa.

Tuumorilyysioireyhtymä

IMBRUVICA-hoidon yhteydessä on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää. Tuumorilyysin suhteen riskipotilaita ovat ne, joiden kasvaintaakka on suuri ennen hoitoa. Potilaita pitää seurata tarkoin, ja tarkoituksenmukaisesti varotoimiin pitää ryhtyä.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin ei-melanoottisia ihosyöpiä yleisemmin kuin vertailuvalmisteilla hoitoa saaneilla potilailla vaiheen 3 yhdistetyissä, satunnaistetuissa vertailututkimuksissa. Potilaita pitää seurata ei-melanoottisen ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi.

Virusten reaktivaatio

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota. Potilaalta pitää ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista tutkia hepatiitti B -virusinfektio (HBV). Jos potilaan HBV-testi on positiivinen, suositellaan B-hepatiitin hoitoon perehtyneen lääkärin konsultointia. Jos potilaan serologinen hepatiitti B -testi on positiivinen, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava maksasairauksien asiantuntijaa. Potilasta pitää tällöin seurata ja hoitaa paikallisen hoitokäytännön mukaan hepatiitti B -viruksen reaktivaation estämiseksi.

Hypertensio

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hypertensiota (ks. kohta 4.8). Seuraa IMBRUVICA-hoitoa saavan potilaan verenpainetta säännöllisesti, ja aloita verenpainelääkitys tai säädä sitä IMBRUVICA-hoidon aikana tarpeen mukaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

IMBRUVICAn ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ibrutinibialtistusta ja lisätä siten toksisuusriskiä. CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa sitä vastoin pienentää IMBRUVICA-altistusta, jolloin riskinä saattaa olla tehon puuttuminen. IMBRUVICAn ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä aina kun se on mahdollista, ja samanaikaista käyttöä pitää harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat selvästi mahdollisia riskejä suuremmat. Jos CYP3A4:n estäjien käyttö on välttämätöntä, potilasta pitää seurata tarkoin IMBRUVICasta aiheutuvan toksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos CYP3A4:n induktorien käyttö on välttämätöntä, potilasta pitää seurata tarkoin IMBRUVICAn tehon puuttumisesta aiheutuvien oireiden havaitsemiseksi.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää IMBRUVICA-hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibrutinibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) välityksellä.

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICAn ja CYP3A4:ää voimakkaasti ja kohtalaisesti estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ibrutinibialtistusta, joten voimakkaita CYP3A4:n estäjiä pitää välttää.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Hyvin voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin, samanaikainen antaminen 18 paastonneelle, terveelle tutkittavalle suurensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvon 29-kertaiseksi ja AUC-arvon 24-kertaiseksi). Paastotilassa tehdyt simulaatiot viittasivat siihen, että voimakas CYP3A4:n estäjä klaritromysiini saattaa suurentaa ibrutinibin AUC-arvon 14-kertaiseksi. Voimakkaan CYP3A4:n estäjän, vorikonatsolin, samanaikainen anto IMBRUVICAn ruokailun yhteydessä ottaville B-solusyöpää sairastaville potilaille suurensi C_{max} -arvon 6,7-kertaiseksi ja AUC-arvon 5,7-kertaiseksi. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, indinaviiria, nefinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, klaritromysiiniä, telitromysiiniä, itrakonatsolia, nefatsodonia, kobisistaattia, vorikonatsolia ja posakonatsolia) on vältettävä. Jos hyöty on riskejä suurempi ja jonkin voimakkaan CYP3A4:n estäjän käyttö on välttämätöntä, pienennä IMBRUVICA-annos 140 mg:aan (yksi kapseli) estäjän käytön ajaksi tai keskeytä IMBRUVICA-hoito tilapäisesti (7 päiväksi tai lyhyemmäksi aikaa).

Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjän, erytromysiinin, samanaikainen anto IMBRUVICAn ruokailun yhteydessä ottaville B-solusyöpää sairastaville potilaille suurensi C_{max} -arvon 3,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 3,0-kertaiseksi. Jos kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. flukonatsoli, erytromysiini, amprenaviiri, aprepitantti, atatsanaviiri, siprofloksasiini, krittosotinibi, diltiatseemi, fosamprenaviiri, imatinibi, verapamiili, amiodaroni ja dronedaroni) käyttö on aiheellista, pienennä IMBRUVICA-annos 280 mg:aan (kahteen kapseliin) estäjän käytön ajaksi. Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikot CYP3A4:n estäjät

Paastotilassa tehdyt simulaatiot viittasivat siihen, että heikot CYP3A4:n estäjät atsitromysiini ja fluvoksamiini saattavat suurentaa ibrutinibin AUC-arvon alle 2-kertaiseksi. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos hoitoon yhdistetään heikkoja estäjiä. Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta.

Greippimehun (sisältää CYP3A4:n estäjiä) samanaikainen antaminen kahdeksalle terveelle tutkittavalle suurensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvon noin nelinkertaiseksi ja AUC-arvon noin kaksinkertaiseksi). Greippihedelmien ja pomeranssin syömistä IMBRUVICA-hoidon aikana pitää välttää, sillä ne sisältävät kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICAn ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää ibrutinibipitoisuutta plasmassa.

Voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin, samanaikainen antaminen 18 paastonneelle, terveelle tutkittavalle pienensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvoa 92 % ja AUC-arvoa 90 %). Vältä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenytoiinin) samanaikaista käyttöä. Mäkikuismaa sisältävät valmisteet ovat vasta-aiheisia IMBRUVICA-hoidon aikana, koska hoidon teho saattaa heikentyä. Harkitse vaihtoehtoisia lääkkeitä, jotka indusoivat CYP3A4:ää heikommin. Jos hyöty on riskejä suurempi ja jonkin voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n induktorin käyttö on välttämätöntä, seuraa potilasta tarkoin hoidon tehon puuttumisen havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Heikkoja induktoreita voi käyttää samanaikaisesti IMBRUVICAn kanssa, mutta potilaita on seurattava mahdollisen hoidon tehon puuttumisen havaitsemiseksi.

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, havaittiin pienempi huippupitoisuus (C_{max}) (ks. kohta 5.2). Siitä ei ole näyttöä, että pienemmällä huippupitoisuudella olisi kliinistä merkitystä, ja keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa mahalaukun pH:ta suurentavia lääkevalmisteita (esim. protonipumpun estäjiä) on käytetty ilman rajoituksia.

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa ibrutinibi saattaa muuttaa

Ibrutinibi on P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) estäjä *in vitro*. Koska tästä yhteisvaikutuksesta ei ole kliinisiä tietoja saatavissa, ei voida sulkea pois sitä, että ibrutinibi voi terapeuttisen annoksen jälkeen estää P-gp:tä ja BCRP:tä suolistossa. Jotta mahdollinen yhteisvaikutus maha-suolikanavassa voidaan minimoida, sellaiset suun kautta otettavat P-gp:n tai BCRP:n substraatit, joiden terapeuttinen leveys on pieni, kuten digoksiini tai metotreksaatti, on otettava vähintään 6 tuntia ennen IMBRUVICAA tai 6 tuntia sen jälkeen. Ibrutinibi saattaa estää BCRP:tä myös maksassa ja lisätä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, joihin kohdistuu maksassa BCRP-välitteinen ulospumppausvaikutus (effluksi), kuten rosuvastatiinille.

Ibrutinibi on *in vitro* -tietojen perusteella suolistossa heikko, reversiibeli CYP3A4:n estäjä, joten se saattaa siksi lisätä altistusta CYP3A4:n substraateille, jotka ovat herkkiä suolistossa tapahtuvalle

CYP3A-metabolialle. Tästä yhteisvaikutuksesta ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Hoidossa on oltava varovainen, jos ibrutinibia annetaan yhdessä suun kautta otettavien CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

Ibrutinibi on *in vitro* -tietojen perusteella heikko CYP2B6:n induktori ja se saattaa vaikuttaa muiden sellaisten entsyymien ja kuljetusproteiinien ilmentymiseen, joita säätelevät konstitutiiviset androstaanireseptorit (constitutive androstane receptor, CAR), esim. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ja MRP2. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta ibrutinibin samanaikainen käyttö saattaa vähentää altistusta CYP2B6:n substraateille (esim. efavirensille ja bupropionille) ja muille sellaisten entsyymien substraateille, joihin säätelyvaikutus samalla kohdistuu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy naisille

Eläimillä on todettu, että IMBRUVICA saattaa raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemistä IMBRUVICA-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä IMBRUVICA-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö ibrutinibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten hormonaalista ehkäisyvalmistetta käyttävien naisten pitää siksi käyttää lisäksi myös jotakin estemenetelmää.

Raskaus

IMBRUVICA on vasta-aiheista raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoja IMBRUVICAn käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ibrutinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittaviin lapsiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava IMBRUVICA-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg/vrk (ihmisen vastaava annos [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg/vrk) (ks. kohta 5.3). Ibrutinibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

IMBRUVICA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Joillakin IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uupumusta, huimausta ja voimattomuutta, mikä pitää ottaa huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu kolmessa vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa ja kuudessa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa IMBRUVICA-hoitoa saaneen 1 200 potilaan yhdistettyihin tietoihin sekä valmisteiden markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa manttelisolulymfoomaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICAA 560 mg kerran vuorokaudessa, ja kliinisissä tutkimuksissa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai Waldenströmin makroglobulinemiaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICAA 420 mg kerran vuorokaudessa. Kaikki kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat IMBRUVICAA, kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa.

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ripuli, ihottuma, verenvuodot (esim. mustelmat), neutropenia, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, pahoinvointi ja trombosytopenia. Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat neutropenia, keuhkokuume ja trombosytopenia.

Haittavaikutustaulukko

Ibrutinibihoitoa B-solusyöpien hoitoon saaneilla potilailla esiintyneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmenneet haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan ryhmiteltyinä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: B-solusyöpiä sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut haittavaikutukset[†]

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki asteet)	Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume* [#]	16	10
		Ylempien hengitysteiden infektio	18	1
		Ihoinfektio*	14	3
	Yleinen	Sepsis* [#]	5	4
		Virtsatieinfektio	10	2
		Sinuiitti*	10	1
	Melko harvinainen	Kryptokokki-infektiot*	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infektiot* [#]	1	1
		<i>Aspergillus</i> -infektiot*	1	< 1
Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio [@]		< 1	< 1	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ei-melanoottinen ihosyöpä*	6	1
		Tyvisolusyöpä	3	< 1
		Okasolusyöpä	2	< 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia	30	26
		Trombosytopenia	21	10
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	5	5
		Leukosytoosi	2	1
	Lymfocytoosi	1	1	
	Harvinainen	Leukostaasioireyhtymä	< 1	< 1
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus* ^{#,a}	2	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitus	Yleinen	Tuumorilyysioireyhtymä ^a	1	1
		Hyperurikemia	8	2
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky	13	1
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia* ^a	5	< 1
		Huimaus	9	0
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen	7	0
Sydän	Yleinen	Eteisvärinä	7	4
	Melko harvinainen	Kammioeräiden takyarytmia* ^{a,b}	1	< 1
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto* [#]	31	1
		Mustelmat*	22	1
		Hypertensio*	12	5
	Yleinen	Nenäverenvuoto	8	< 1
		Petekiat	7	0
	Melko harvinainen	Subduraalihakematooma [#]	1	1

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	39	3
		Oksentelu	13	< 1
		Stomatiitti*	12	1
		Pahoinvointi	25	1
		Ummetus	16	< 1
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{*,a}	< 1	< 1
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma*	31	3
		Yleinen	Nokkosihottuma ^a	1
	Melko harvinainen	Punoitus ^a	2	0
		Kynsien haurastuminen ^a	3	0
		Angioedeema ^a	< 1	< 1
Tuntematon	Pannikuliitti ^{*,a}	1	0	
		Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^a	Tuntematon	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu	14	1
		Lihasspasmit	14	< 1
		Tuki- ja liikuntaelimistön kipu*	30	3
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume	20	2
		Perifeerinen turvotus	15	1

† Esiintyvyydet on pyöristetty lähimpään kokonaislukuun.

* Sisältää useita hättävaiikutustermejä.

Sisältää kuolemaan johtaneita tapahtumia.

@ Valikoiduista hättävaiikutuksista käytetty alemman tason termi.

^a Spontaaniraportteja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

^b Esiintyvyys laskettu monoterapiaa koskeneista kliinisistä tutkimuksista.

Valikoitujen hättävaiikutusten kuvaus

Hoidon lopettaminen ja annoksen pienentäminen hättävaiikutusten vuoksi

B-solusyöpien hoitoon IMBRUVICAa saaneista 1 200 potilaasta 5 % lopetti hoidon pääasiassa hättävaiikutusten vuoksi. Tällaisia hättävaiikutuksia olivat keuhkokuume, eteisvärinä, verenvuodot ja trombosytopenia. Annoksen pienentämiseen johtaneita hättävaiikutuksia esiintyi noin 7 %:lla potilaista.

Iäkkäät

IMBRUVICA-hoitoa saaneista 1 200 potilaasta 64 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia.

Asteen 3 tai vaikeampiasteista keuhkokuumetta esiintyi yleisemmin iäkkäillä IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla (12 %:lla \geq 65-vuotiaista potilaista verrattuna 7 %:iin < 65-vuotiaista potilaista).

Pitkäaikaisturvallisuus

Neljän vuoden ajalta 1 177 IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta saadut pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot (krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 807 ja manttelisolulymfooma n = 370) analysoitiin. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 45 kuukautta. 70 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 40 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. Manttelisolulymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 11 kuukautta. 31 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 14 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. IMBRUVICA-valmisteelle altistuneiden potilaiden tunnettu kokonaisturvallisuusprofiili pysyi yhdenmukaisena, paitsi että hypertension vallitsevuus lisääntyi. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. 3. asteen tai vaikeampiasteisen hypertension vallitsevuus oli 4 % (vuosina 0–1), 6 % (vuosina 1–2), 8 % (vuosina 2–3) ja 8 % (vuosina 3–4). Neljän vuoden aikana sen ilmaantuvuus oli 10 %.

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

IMBRUVICA-yliannoksen vaikutuksista on vähän tietoa. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enimmillään annoksen 12,5 mg/kg/vrk (1400 mg/vrk), ei saavutettu suurinta siedettyä annosta. Eräässä toisessa tutkimuksessa yhdelle terveelle tutkittavalle, joka sai annoksen 1680 mg, ilmaantui korjautuvaa asteen 4 maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja alaniiniaminotransferaasi [ALAT]). IMBRUVICAlle ei ole spesifistä vasta-ainetta. Jos potilas nielee suositeltua annosta suuremman määrän lääkettä, häntä on tarkkailtava ja hänelle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE27.

Vaikutusmekanismi

Ibrutinibi on voimakas Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) pienimolekyylinen estäjä. Ibrutinibi muodostaa kovalenttisen sidoksen BTK:n aktiivisen kohdan kysteiniinitähteeseen (Cys481), mikä johtaa BTK:n entsyymäattisen aktiivisuuden pitkäkestoiseen estymiseen. BTK kuuluu Tec-kinaasiryhmään ja on B-soluantigeenireseptori- (BCR) ja sytokiiniireseptorireittien tärkeä signalointimolekyylä. BCR-reitti liittyy useiden B-solusyöpien, kuten manttelisolulymfooman, diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, follikulaarisen lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian, patogeneesiin. BTK:n keskeinen rooli signaalinvälityksessä B-solujen pinnalla sijaitsevien reseptorien kautta johtaa B-soluliikenteelle, kemotaksikselle ja adheesiolle välttämättömien reittien aktivoitumiseen. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibrutinibi estää tehokkaasti pahanlaatuisten B-solujen proliferaation ja eloonjäynnin *in vivo* sekä solujen migraation ja substraattien adheesion *in vitro*.

Lymfosytoosi

Noin kolmella potilaalla neljästä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavasta IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen palautuva lymfosyyttimäärän lisääntyminen (eli ≥ 50 %:n lisääntyminen hoitoa edeltävästä tilanteesta ja absoluuttinen määrä > 5000 /mikrol), mihin liittyi usein lymfadenopatian väheneminen. Tällainen vaikutus on havaittu myös noin kolmanneksella uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavista IMBRUVICA-hoitoa saaneista potilaista. Havaittu lymfosytoosi on farmakodynaaminen vaikutus eikä sitä pidä katsoa taudin etenemiseksi, jos potilaalla ei ole muita kliinisiä löydöksiä. Lymfosytoosi ilmaantuu kummassakin tautityypissä tyypillisesti ensimmäisen IMBRUVICA-hoitokuukauden aikana ja häviää manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tyypillisesti 8,0 viikon (mediaani) kuluessa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 14 viikon kuluessa. Joidenkin potilaiden verenkierrossa on havaittu lymfosyyttimäärän huomattavaa suurenemista (esim. $> 400\,000$ /mikrol).

Lymfosytoosia ei havaittu IMBRUVICA-hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla.

Trombosyyttiaggregaatio *in vitro*

Ibrutinibilla todettiin *in vitro* -tutkimuksessa kollageenin indusoiman trombosyyttiaggregaation estymistä. Ibrutinibilla ei todettu merkittävää trombosyyttiaggregaation estymistä käytettäessä muita trombosyyttiaggregaation aktivaattoreita.

Vaikutus QT/QTc-aikaan ja sydämen sähköfysiologiaan

Ibrutinibin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin 20 terveellä miehellä ja naisella tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat

lumevalmistetta tai vaikuttavaa hoitoa. Terapeuttisia annoksia suuremmat 1680 mg:n ibrutinibiannokset eivät pidentäneet QTc-aikaa kliinisesti oleellisesti. Ibrutinibin ja lumelääkkeen lähtötilanteen suhteen korjatun keskimääräisen eron kaksitahoisen 90 %:n luottamusvälin suurin yläraja oli alle 10 ms. Samassa tutkimuksessa havaittiin pitoisuudesta riippuvaista QTc-ajan lyhenemistä (-5,3 ms [90 %:n luottamusväli: -9,4; -1,1], kun huippupitoisuus [C_{max}] oli terapeuttista annosta suuremman 1680 mg:n annoksen yhteydessä 719 ng/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Manttelisolulymfooma

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla arvioitiin 111 potilaalla yhdessä avoimessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1104-CA). Potilaiden iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 40–84 vuotta), ja miehiä oli 77 % potilaista ja valkoihoisia 92 %. Potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka oli 3 tai suurempi. Ajan mediaani diagnoosista oli 42 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–5 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat suuriannoksinen solunsalpaajahoito 35 %:lla, bortetsomibihoito 43 %:lla, lenalidomidihoito 24 %:lla ja autologinen tai allogeeninen kantasolusiirto 11 %:lla potilaista. Lähtötilanteen seulonnassa 39 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 49 %:lla oli suuren riskin tautia osoittavat MIPI-pisteet (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) ja 72 %:lla oli pitkälle edennyt tauti (tauti levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ja/tai luuytimeen).

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 560 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kasvaimessa todettua vastetta arvioitiin muokattujen non-Hodgkin-lymfoomaa koskevien International Working Group (IWG) -kriteerien perusteella. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR). Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kesto aika (duration of response, DOR) (tutkimus PCYC-1104-CA)

	Yhteensä N = 111
ORR (%)	67,6
95 %:n luottamusväli (%)	(58,0; 76,1)
Täydellinen vaste (CR) (%)	20,7
Osittainen vaste (PR) (%)	46,8
Vasteen kestoajan mediaani (CR+PR) (kuukautta)	17,5 (15,8; NR)
Ajan mediaani vasteen alkamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	1,9 (1,4–13,7)
Ajan mediaani täydellisen vasteen (CR) saavuttamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	5,5 (1,7–11,5)

CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response); NR = ei saavutettu (not reached)

Riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioidessa tehon tietoja edelleen kokonaisvasteluvuksi todettiin 69 %, jolloin täydellisen vasteen osuus oli 21 % ja osittaisen vasteen osuus 48 %. IRC:n arvioima vasteen kestoajan mediaani oli 19,6 kuukautta.

IMBRUVICAn kokonaisvaste oli riippumaton aiemmasta hoidosta, bortetsomibi ja lenalidomidi mukaan lukien, tai taustalla olevista riski-/ennustetekijöistä, kasvaimen suurikokoisuudesta, sukupuolesta tai iästä.

IMBRUVICAn turvallisuus ja teho osoitettiin satunnaistetussa vaiheen 3 avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana 280 manttelisolulymfoomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (tutkimus MCL3001). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICA-hoitoa suun kautta 560 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan tai temsirolimuusia laskimoon 175 mg:n annoksina ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1,

8 ja 15, ja sen jälkeen 75 mg:n annoksina jokaisen seuraavan 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaiden iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 34; 88 vuotta), ja miehiä oli 74 % potilaista ja valkoihoisia 87 %. Ajan mediaani diagnoosista oli 43 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–9 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat suuriannoksinen solunsalpaajahoito 51 %:lla, bortetsomibihoito 18 %:lla, lenalidomidihoito 5 %:lla ja kantasolusiirto 24 %:lla. Lähtötilanteen seulonnassa 53 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 21 %:lla oli suuren riskin tautia osoittavat MIPI-pisteet (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI), 60 %:lla tauti oli levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ja 54 %:lla luuytimeen.

Riippumaton arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) muokattujen non-Hodgkin-lymfoomaa koskevien International Working Group (IWG) -kriteerien perusteella. Tutkimuksen MCL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 3 ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 1.

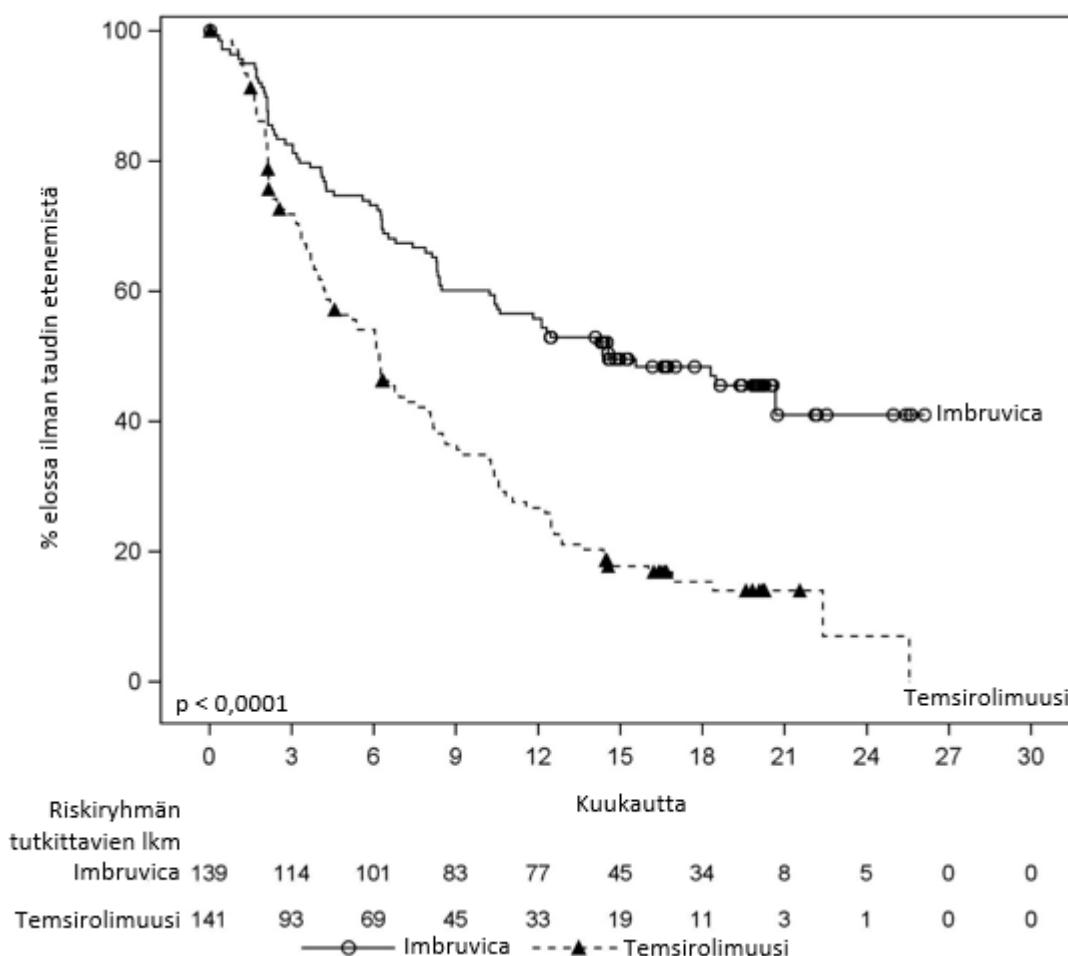
Taulukko 3: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus MCL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimuusi N = 141
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Taudin etenemättömyysajan mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	14,6 (10,4; ei arvioitavissa)	6,2 (4,2; 7,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,43 [95 %:n luottamusväli: 0,32; 0,58]	
Kokonaisvasteluku (%)	71,9	40,4
p-arvo	p < 0,0001	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

Lymfooman oireet pahenivat kliinisesti merkityksellisesti pienemmällä osalla ibrutinibihoitoa saaneista potilaista verrattuna temsirolimuusia saaneisiin potilaisiin (27 % versus 52 %), ja aika oireiden pahenemiseen oli ibrutinibiryhmässä pidempi kuin temsirolimuusiryhmässä (riskisuhde [HR] 0,27, p < 0,0001).

Kuva 1: Tutkimuksen MCL3001 taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Krooninen lymfaattinen leukemia

Aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat

Monoterapia

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (PCYC-1115-CA) IMBRUVICAA verrattiin klorambusiiliin aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien 65-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden hoidossa. Iältään 65–70-vuotiailla potilailla piti olla vähintään yksi samanaikainen sairaus, joka sulki pois ensilinjan kemoimmunoterapian fludarabiinilla, syklofosamidilla ja rituksimabilla. Potilaat (n = 269) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICAA 420 mg päivittäin, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia enintään 12 hoitosykliä aloitusannoksella 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15. Annosta voitiin suurentaa siedettävyyden perusteella annokseen 0,8 mg/kg saakka. Kun sairauden eteneminen oli varmistunut, klorambusiilia saaneiden potilaiden oli mahdollista siirtyä ibrutinibihoitoon.

Potilaiden iän mediaani oli 73 vuotta (vaihteluväli: 65–90 vuotta), ja miehiä oli 63 % ja valkoihoisia 91 % potilaista. Yhdeksälläkymmenellä yhdellä prosentilla potilaista lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1, ja 9 %:lla ECOG-suorituskykyluokka oli 2. Tutkimukseen otettiin mukaan 269 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta. Potilaista 45 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 35 %:lla potilaista oli vähintään yksi kasvain (≥ 5 cm), 39 %:lla oli lähtötilanteessa anemia, 23 %:lla oli lähtötilanteessa trombosytopenia, 65 %:n β2-mikroglobuliinipitoisuus oli yli 3,5 mg/l, 47 %:n CrCL oli < 60 ml/min, 20 %:lla potilaista oli 11q-deleetio, 6 %:lla potilaista oli 17p-deleetio/kasvainproteiinin 53 (TP53) mutaatio, ja 44 %:lla potilaista oli mutatoitumaton immunoglobuliinigeenin raskaan ketjun vaihtuva alue (IGHV-geeni).

Riippumaton arviointikomitea (IRC) arvioi taudin etenemättömyyttä IWCLL (International Workshop on CLL) -kriteerien mukaisesti. Arviointi osoitti, että kuoleman ja taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 84 %. Tutkimuksen PCYC-1115-CA hoidon tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 4, taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 2 ja kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 3.

Hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon trombosyytti- tai hemoglobiinipitoisuudet paranivat ibrutinibihoidossa pitkäkestoisesti ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna klorambusiilihoitoon. Jos potilaalla oli sytopenioita lähtötilanteessa, seuraavat hematologiset arvot paranivat pitkäkestoisesti: trombosyytit 77,1 % (ibrutinibi) versus 42,9 % (klorambusiili); hemoglobiini 84,3 % (ibrutinibi) versus 45,5 % (klorambusiili).

Taulukko 4: Tutkimuksen PCYC-1115-CA tehoa koskevat tulokset

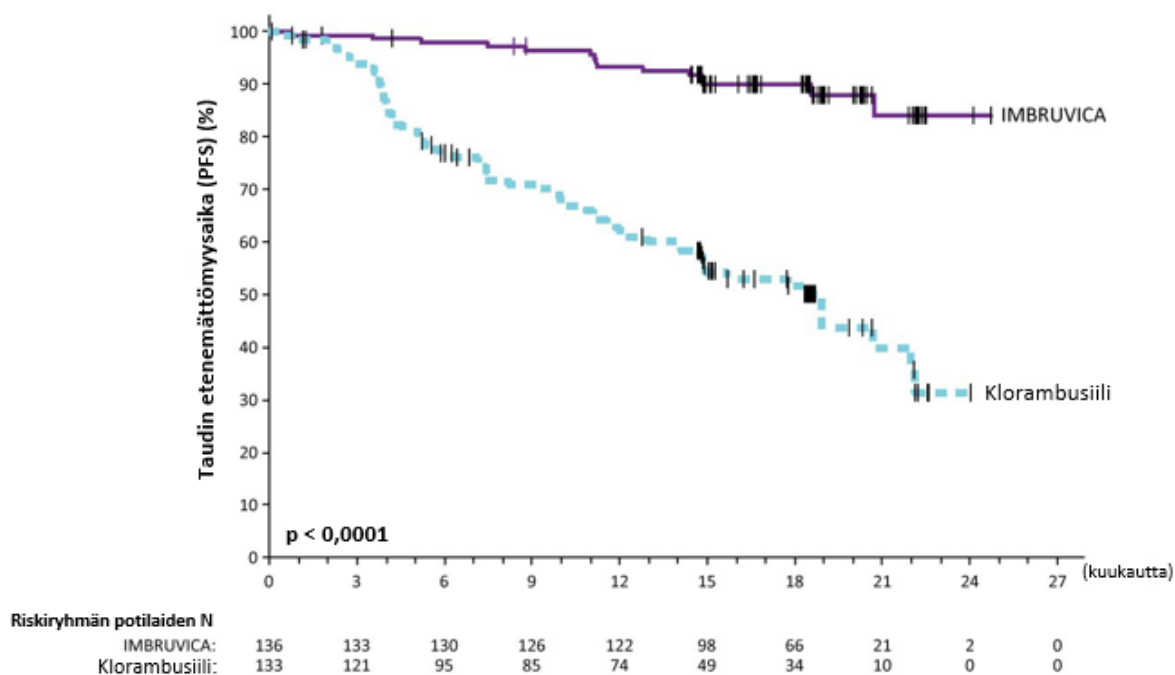
Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 136	Klorambusiili N = 133
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,9 (14,1; 22,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,161 (0,091; 0,283)	
Kokonaisvasteluku^a (CR + PR)	82,4 %	35,3 %
P-arvo	< 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika^b		
Kuolemien lukumäärä (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,163 (0,048; 0,558)	

CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response)

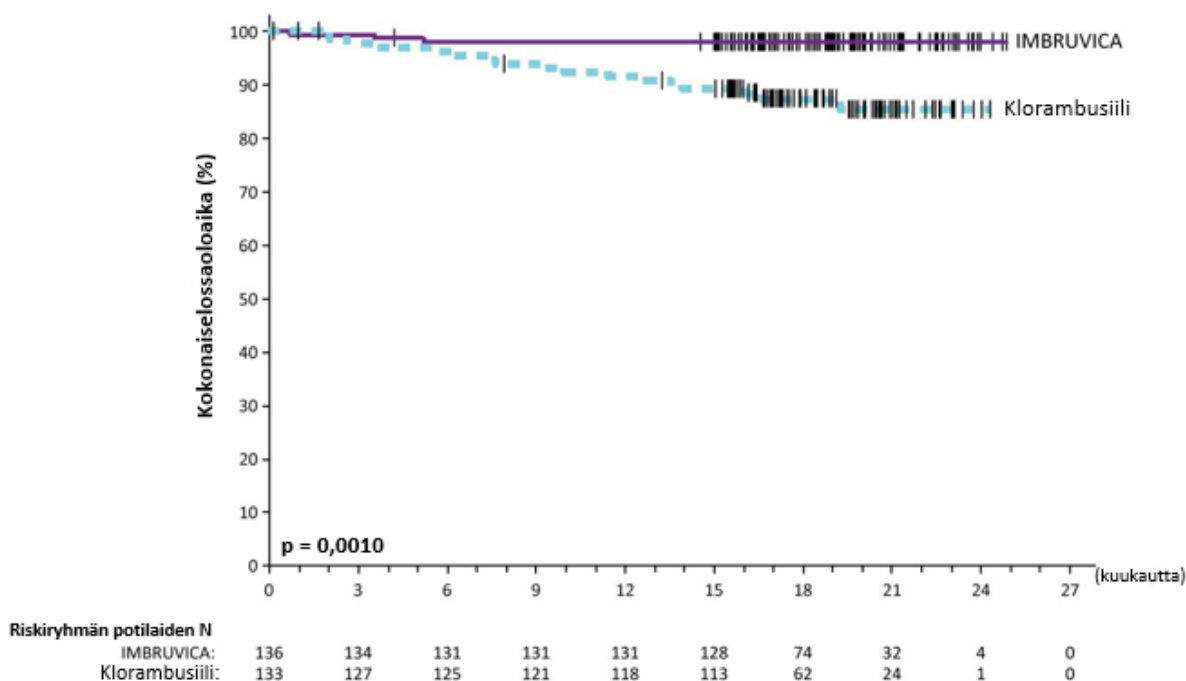
^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, seuranta-ajan mediaani 18,4 kuukautta.

^b Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä, kokonaiselossaoloajan p < 0,005.

Kuva 2: Tutkimuksen PCYC-1115-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Kuva 3: Tutkimuksen PCYC-1115-CA kokonaiselossaoloajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan-Meier-käyrä

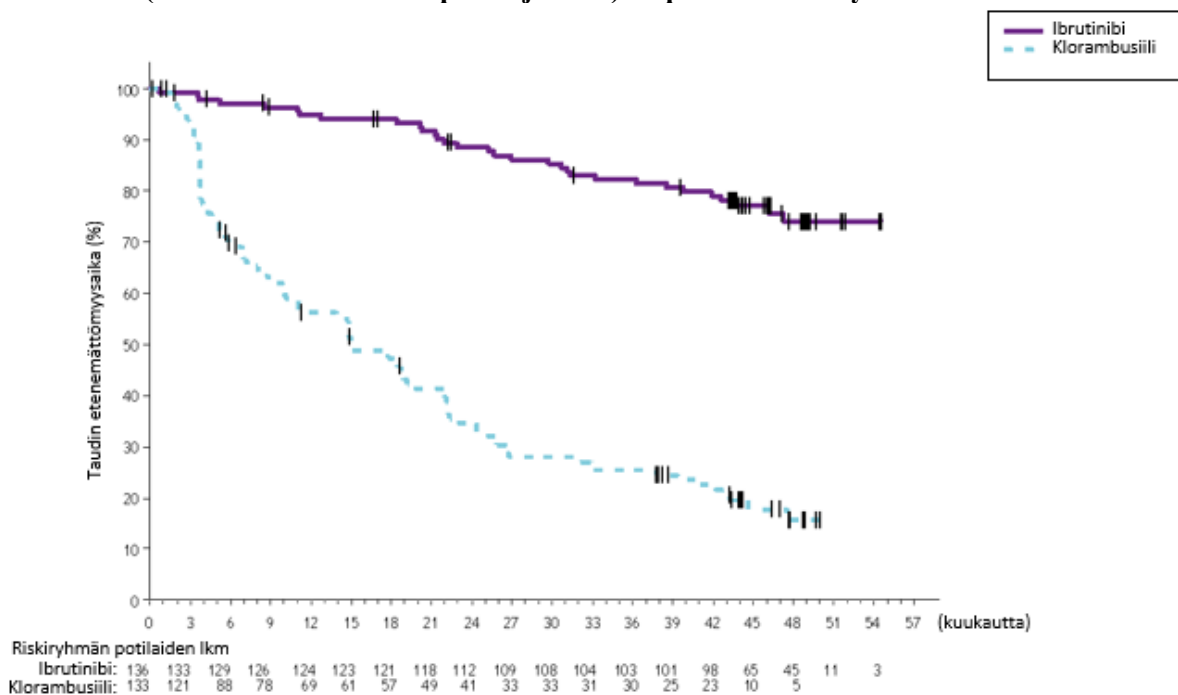


48 kuukauden seuranta

Tutkimuksen PCYC-1115-CA ja sen jatkotutkimuksen tutkimusenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 48 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvion perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 86 %:n vähenemä. Tutkijan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu IMBRUVICA-ryhmässä, ja klorambusiiliryhmässä se oli 15 kuukautta (95 %:n luottamusväli [10,22; 19,35]); (riskisuhde [HR] = 0,14 [95 %:n luottamusväli (0,09; 0,21)]). Taudin etenemättömyysajan neljän vuoden estimaatti oli IMBRUVICA-ryhmässä 73,9 % ja klorambusiiliryhmässä 15,5 %. Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 4. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 91,2 % verrattuna 36,8 %:iin klorambusiiliryhmässä. IWCLL-kriteerien mukaisen täydellisen vasteen (CR) luku oli IMBRUVICA-ryhmässä 16,2 % verrattuna 3,0 %:iin klorambusiiliryhmässä. Pitkäaikaisseurannan aikana yhteensä 73 tutkittavaa (54,9 %), jotka satunnaistettiin alun perin klorambusiiliryhmään, sai myöhemmin ristikkäishoitona ibrutinibia. 48 kuukauden hoidon jälkeen kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin kiintopiste-estimaatti IMBRUVICA-ryhmässä oli 85,5 %.

Tutkimuksessa PCYC-1115-CA ibrutinibin hoitoteho oli yhdenmukainen kaikilla suuren riskin potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio ja/tai mutatoitumaton IGHV-geeni.

Kuva 4: Tutkimuksen PCYC-1115-CA taudin etenemättömyysajan 48 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1130-CA), jossa IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää verrattiin klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmään.

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 65-vuotiaita tai vanhempia tai < 65-vuotiaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, heikentynyt munuaisten toiminta (osoitettu kreatiniinipuhdistumana < 70 ml/min) tai 17p-deleetio/TP53-mutaatio. Potilaat (n = 229) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia annoksina 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 kuuden hoitosyklin ajan. Kummankin ryhmän potilaat saivat 1000 mg obinututsumabia ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen viiden seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä (yhteensä kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin ajan). Ensimmäinen obinututsumabiannos jaettiin päivälle 1 (100 mg) ja päivälle 2 (900 mg).

Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli: 40–87 vuotta), ja miehiä oli 64 % potilaista ja valkoihoisia 96 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 (48 %) tai 1–2 (52 %). Potilaista 52 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 32 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 44 %:lla oli lähtötilanteessa anemia, 22 %:lla oli lähtötilanteessa trombosytopenia, 28 %:n kreatiniinipuhdistuma (CrCL) oli < 60 ml/min ja vanhusten sairauksien kasautumisasteikon (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G) mediaani oli 4 (vaihteluväli: 0–12). Lähtötilanteessa 65 %:lla potilaista oli krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma, johon liittyi suuren riskin tekijöitä (17p-deleetio/TP53-mutaatio [18 %], 11q-deleetio [15 %] tai mutatoitumaton IGHV-geeni [54 %]).

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti tekemä arvio taudin etenemättömyysajasta osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 77 %. Tutkimusenaikaisen seuranta-ajan ollessa 31 kuukautta (mediaani) taudin etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, ja se oli 19 kuukautta klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Tutkimuksen PCYC-1130-CA tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 5, ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 5.

Taulukko 5: Tutkimuksen PCYC-1130-CA tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + obinututsumabi N = 113	Klorambusiili + obinututsumabi N = 116
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	19,0 (15,1; 22,1)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,23 (0,15; 0,37)	
Kokonaisvasteluku^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

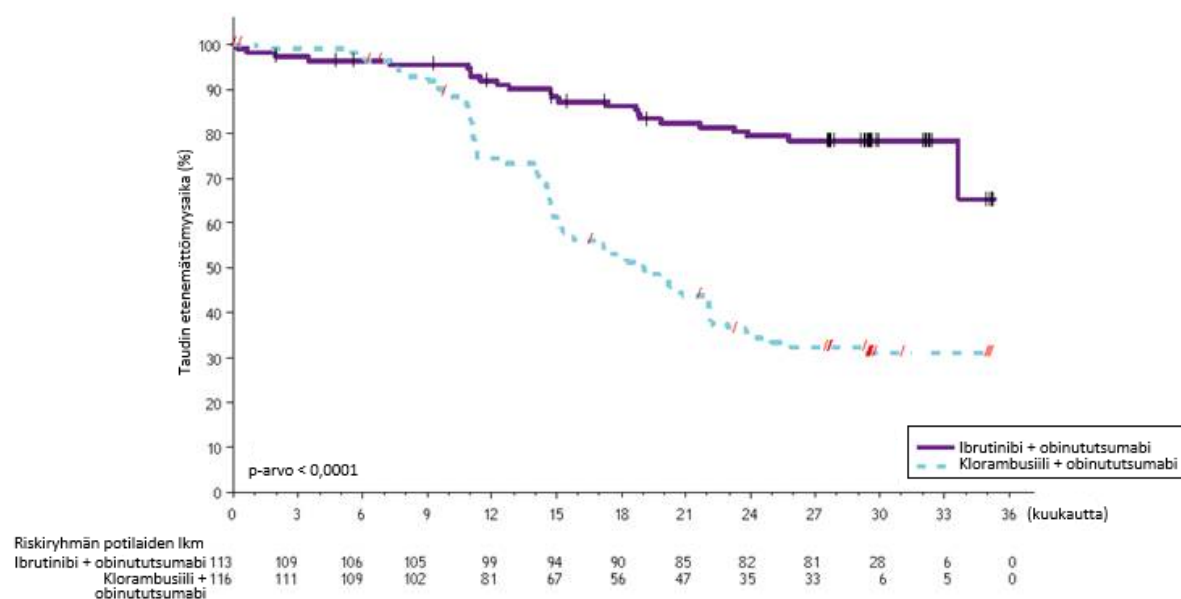
CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response).

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Mukana IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneesta ryhmästä 1 potilas, jolla täydellinen vaste, mutta luuydin toipui epätäydellisesti (incomplete marrow recovery, CRi).

^c PR = PR + nPR.

Kuva 5: Tutkimuksen PCYC-1130-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Ibrutinibihoidon teho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa (17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), jossa taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,15 (95 %:n luottamusväli [0,09; 0,27]), kuten taulukossa 6 esitetään. Taudin etenemättömyysajan 2 vuoden estimaatit suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa olivat IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneilla 78,8 % (95 %:n luottamusväli [67,3; 86,7]) ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneilla 15,5 % (95 %:n luottamusväli [8,1; 25,2]).

Taulukko 6: Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (tutkimus PCYC-1130-CA)

	N	Riskisuhde (HR)	95 %:n luottamusväli
Kaikki tutkittavat	229	0,231	0,145; 0,367
Suuri riski (17p-deleetio/TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)			
Kyllä	148	0,154	0,087; 0,270

Ei	81	0,521	0,221; 1,231
17p-deleetio/TP53-mutaatio			
Kyllä	41	0,109	0,031; 0,380
Ei	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
17p-deleetio	32	0,141	0,039; 0,506
11q-deleetio	35	0,131	0,030; 0,573
Muut	162	0,302	0,176; 0,520
Mutatoitumaton IGHV-geeni			
Kyllä	123	0,150	0,084; 0,269
Ei	91	0,300	0,120; 0,749
Ikä			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai-luokituksen aste			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvä ECOG-toimintakykyluokka			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1–2	119	0,239	0,130; 0,438

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

Kaikkien vaikeusasteiden infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 25 %:lla IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 58 %:lla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista. 3. asteen tai vaikeampiasteisia tai vakavia infuusioon liittyneitä reaktioita havaittiin 3 %:lla IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 9 %:lla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista.

Vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneet kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat *Monoterapia*

IMBRUVICAn turvallisuus ja teho kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla osoitettiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa ja yhdessä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa. Avoimessa monikeskustutkimuksessa (PCYC-1102-CA) oli mukana 51 uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta, jotka saivat lääkettä 420 mg kerran vuorokaudessa. IMBRUVICAA annettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 37–82 vuotta), ajan mediaani diagnoosista oli 80 kuukautta ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–12 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat nukleosidianalogihoito 92,2 %:lla, rituksimabihoito 98,0 %:lla, hoito alkyloivilla aineilla 86,3 %:lla, bendamustiinihoito 39,2 %:lla ja ofatumumabihoito 19,6 %:lla potilaista. Lähtötilanteessa 39,2 %:lla potilaista oli Rai-luokituksen mukaan asteen 4 tauti, 45,1 %:lla oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 35,3 %:lla oli 17p-deleetio ja 31,4 %:lla oli 11q-deleetio.

Tutkijat ja riippumaton arviointikomitea arvioivat kokonaisvasteluvun IWCLL 2008 -kriteereiden mukaisesti. Riippumaton arviointikomitea arvioi, että 51:n uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta tautia sairastavan potilaan kokonaisvasteluku 16,4 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen oli 64,7 % (95 %:n luottamusväli: 50,1 %; 77,6 %), joista kaikki olivat osittaisia vasteita. Kokonaisvasteluku, mihin sisältyy osittainen vaste, johon liittyy lymfosytoosi, oli 70,6 %. Ajan mediaani vasteen alkamiseen oli 1,9 kuukautta. Vasteen kesto aika oli 3,9 – yli 24,2 kuukautta. Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu.

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAA verrattiin ofatumumabiin (PCYC-1112-CA), oli mukana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita. Potilaat (n = 391) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan

joko IMBRUVICAa 420 mg päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai enintään 12 annosta ofatumumabia (300/2000 mg). Taudin edettyä 57 ofatumumabiryhmään satunnaistettua potilasta siirtyi IMBRUVICA-hoitoon taudin edettyä. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 30–88 vuotta), ja miehiä oli 68 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 91 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–13 hoitoa). Lähtötilanteessa 58 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain. Kolmellakymmenellä kahdella prosentilla potilaista oli 17p-deleetio (näistä potilaista 50 %:lla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio), 24 %:lla oli 11q-deleetio, ja 47 %:lla oli mutatoitumaton IGHV-geeni.

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) osoitti kuoleman riskin tai taudin etenemisriskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 78 %. Kokonaiselossaoloajan (overall survival, OS) analyysi osoitti kuoleman riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 57 %. Tutkimuksen PCYC-1112-CA tehon tulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tehon tulokset (tutkimus PCYC-1112-CA)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumabi N = 196
Taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) mediaani	Ei saavutettu	8,1 kuukautta
Kokonaiselossaoloaika ^a	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,215 [95 %:n luottamusväli: 0,146; 0,317]	
	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,434 [95 %:n luottamusväli: 0,238; 0,789] ^b	
	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,387 [95 %:n luottamusväli: 0,216; 0,695] ^c	
Kokonaisvasteluku ^{d, e} (%)	42,6	4,1
Kokonaisvasteluku, mukaan lukien osittainen vaste, johon liittyy lymfositosi (%)	62,6	4,1

PR = osittainen vaste (partial response)

^a Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, kokonaiselossaoloajan $p < 0,005$.

^b Potilaat, jotka oli satunnaistettu saamaan ofatumumabia, arvioitiin tällöin IMBRUVICA-hoitoa aloitettaessa.

^c Herkkyysanalyysi, jossa ofatumumabihoidosta pois siirtyneitä potilaita ei arvioitu ensimmäisen IMBRUVICA-annoksen ottamispäivänä.

^d IRC:n mukaan. Vasteen varmistaminen edellytti TT-kuvauksen uusimista.

^e Kaikki saavutetut osittaiset vasteet; $p < 0,0001$ kokonaisvasteluvun suhteen.

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 9 kuukautta

Teho oli samankaltainen potilaiden kaikissa tutkituissa osajoukoissa, mukaan lukien potilaat, joilla oli tai ei ollut 17p-deleetio, joka oli ennalta määritelty ositustekijä (taulukko 8).

Taulukko 8: Etenemättömyysajan analyysi osajoukoittain (tutkimus PCYC-1112-CA)

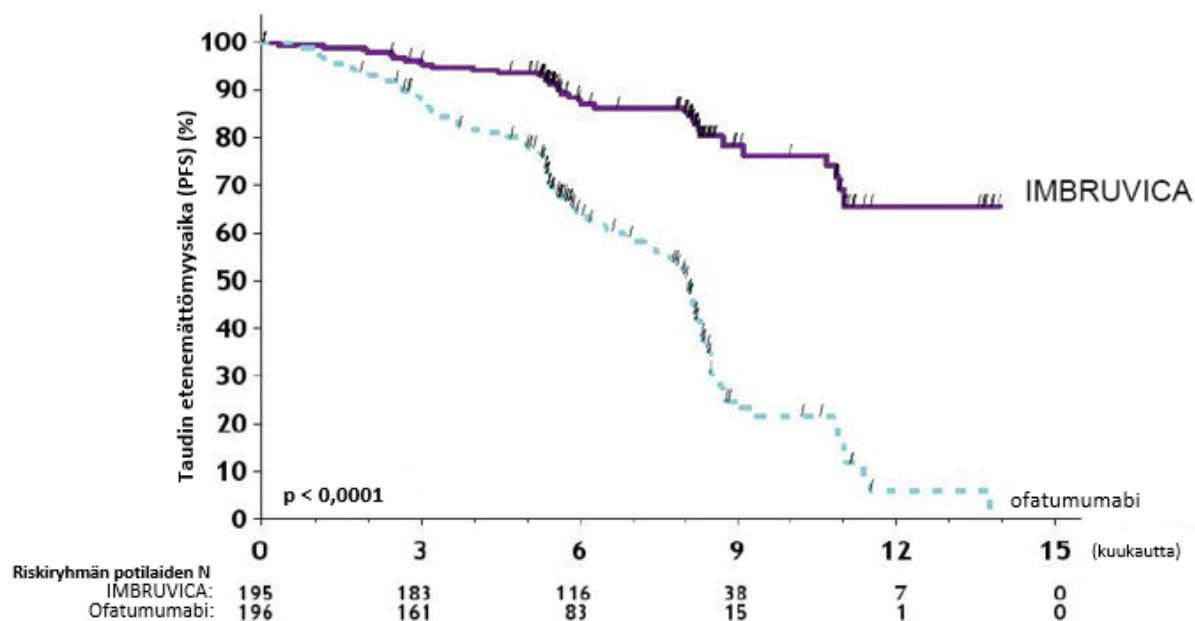
	N	Riskisuhde	95 % CI
Kaikki tutkittavat	391	0,210	(0,143; 0,308)
17P-deleetio			
Kyllä	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriinianalogihoitoon reagoimaton sairaus			
Kyllä	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ikä			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)

Aikaisempien hoitojen lukumäärä			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskisuhde perustuu osittamattomaan analyysiin

Taudin etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 6.

Kuva 6: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä, ITT) Kaplan-Meier-käyrä

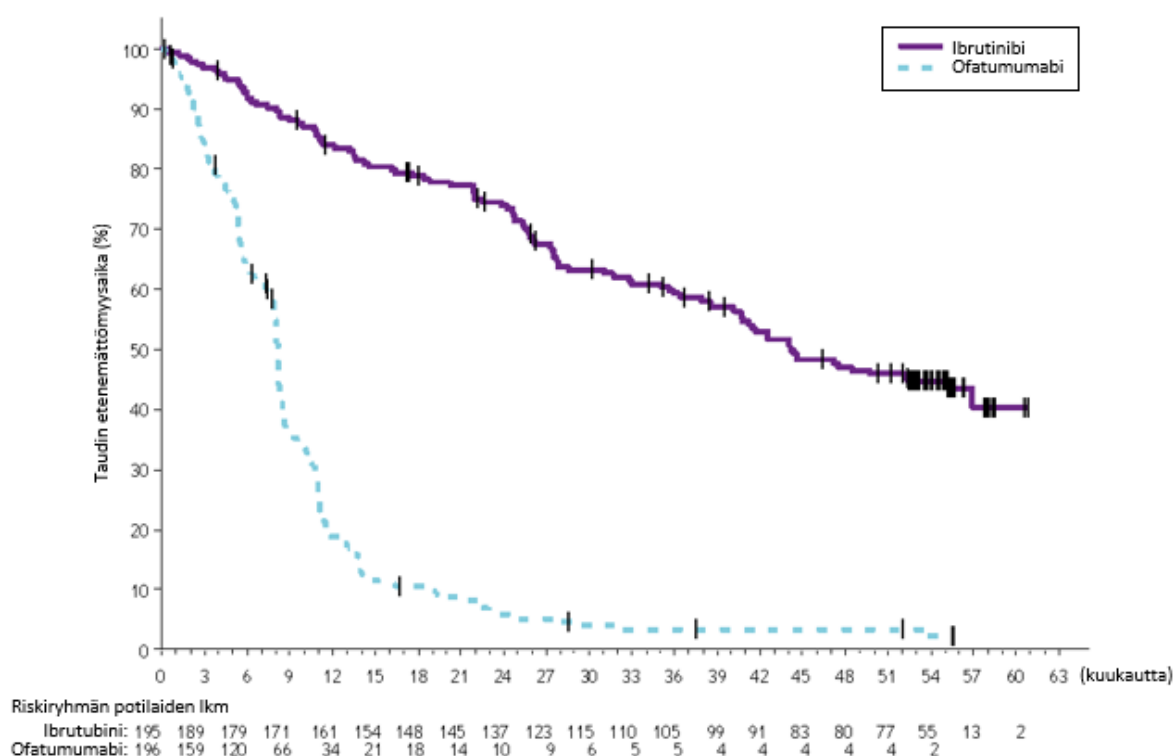


56 kuukauden seuranta

Tutkimuksen PCYC-1112-CA tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 56 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvion perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 86 %:n vähenemä. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaani oli IMBRUVICA-ryhmässä 44,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [38,54; 56,87]) ja ofatumumabiryhmässä 8,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [7,79; 8,25]); riskisuhde (HR) = 0,14 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,19]). Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan-Meier-käyrä on kuvassa 7. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 87,2 % verrattuna 22,4 %:iin ofatumumabiryhmässä. Pitkäaikaisseurannan aikana yhteensä 196 ofatumumabihoito-ryhmään alun perin satunnaistetuista tutkittavista 133 tutkittavaa (67,9 %) siirtyi ibrutinibistikkäishoitoon. IMBRUVICA-ryhmässä 60 kuukauden kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin kiintopiste-estimaatti oli 62,2 %.

Tutkimuksessa PCYC-1112-CA ibrutinibin hoitoteho oli yhdenmukainen kaikilla suuren riskin potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio ja/tai mutatoitumaton IGHV-geeni.

Kuva 7: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan 56 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan aiemmin hoitoa saaneille potilaille arvioitiin edelleen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAA yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin (BR) kanssa verrattiin lumevalmisteen, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmään (tutkimus CLL3001). Potilaat (n = 578) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICAA 420 mg:n annoksina päivittäin tai lumevalmistettä yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikki potilaat saivat bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää enintään kuusi 28 päivän pituisia hoitosykliä. Bendamustiinia annettiin annoksina 70 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisina infuusioina hoitosyklin 1 päivinä 2 ja 3 sekä hoitosyklien 2–6 päivinä 1 ja 2. Hoitosykliä annettiin enintään 6. Rituksimabia annettiin annoksena 375 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1 ja annoksena 500 mg/m² hoitosyklien 2–6 päivänä 1. Yhdeksänkymmentä potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmisteen, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää, siirtyi IMBRUVICA-hoitoon sen jälkeen, kun riippumaton arviointikomitea oli vahvistanut taudin etenevän. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 31–86 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 91 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 6 vuotta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–11 hoitoa). Lähtötilanteessa 56 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain, ja 26 %:lla potilaista oli 11q-deleetio.

Riippumaton arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaikaa (progression free survival, PFS) IWCLL-kriteerien mukaisesti. Tutkimuksen CLL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus CLL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + BR N = 289	Lumevalmiste + BR N = 289
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	Ei saavutettu	13,3 (11,3; 13,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,203 [95 %:n luottamusväli: 0,150; 0,276]	

Kokonaisvasteluku ^b %	82,7	67,8
Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) ^c	Riskisuhde (HR) = 0,628 [95 %:n luottamusväli: 0,385; 1,024]	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, kokonaisvasteluku (ORR) (täydellinen vaste, täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti, nodulaarinen osittainen vaste, osittainen vaste).

^c Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania.

Waldenströmin makroglobulinemia

Monoterapia

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian (IgM-immunoglobuliinia tuottava lymfoplasmasyyttinen lymfooma) hoidossa arvioitiin 63 aiempaa hoitoa saaneella potilaalla avoimessa, yhden ryhmän monikeskustutkimuksessa. Potilaiden iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 44–86 vuotta), ja miehiä oli 76 % potilaista ja valkoihoisia 95 %. Kaikkein potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 74 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–11 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 35 g/l, ja 60 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiini \leq 110 g/l eli 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 420 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR).

Kokonaisvastelukua ja vasteen kestoaikaa (duration of response, DOR) arvioitiin kolmannessa Waldenströmin makroglobulinemiaa käsitelleessä kansainvälisessä työryhmässä (the Third International Workshop of Waldenström's Macroglobulinaemia) käyttöön otettujen kriteerien mukaisesti. Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10: Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kesto aika (duration of response, DOR)

	Yhteensä (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 %:n luottamusväli (%)	(76,5; 94,4)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) (%)	14,3
Osittainen vaste (PR) (%)	55,6
Vähäinen vaste (MR) (%)	17,5
Vasteen kestoajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NR (0,03+, 18,8+)

NR = ei saavutettu (not reached); MR = vähäinen vaste (minor response); PR = osittainen vaste (partial response);

VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response); ORR = MR+PR+VGPR

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 14,8 kuukautta

Ajan mediaani vasteen alkamiseen oli 1,0 kuukausi (vaihteluväli: 0,7–13,4 kuukautta).

Myös riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee, IRC) arvioi tehoa koskevat tulokset, ja kokonaisvasteluvuksi todettiin 83 %, jolloin erittäin hyvän osittaisen vasteen osuus oli 11 % ja osittaisen vasteen osuus 51 %.

Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa arvioitiin lisäksi aiemmin hoitamattomilla tai aiempaa hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmään (PCYC-1127-CA). Potilaat (n = 150) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin tai lumelääkettä yhdistelmänä rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Rituksimabia annettiin viikoittain annos 375 mg/m² neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 1–4). Tämän jälkeen jälkeä annettiin toinen hoitajakso, jossa rituksimabia annettiin viikoittain neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 17–20).

Potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 36–89 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 79 %. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 7 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Neljäkymmentäviisi prosenttia potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja 55 % potilaista oli saanut aiempaa hoitoa. Ajan mediaani diagnoosista oli 52,6 kuukautta (aiemmin hoitamattomat potilaat = 6,5 kuukautta, ja aiempaa hoitoa saaneet potilaat = 94,3 kuukautta). Aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–6 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 32 g/l (vaihteluväli: 6–83 g/l), ja 63 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiiniarvo \leq 110 g/l). MYD88 L265P -mutaatioita oli 77 %:lla potilaista, niitä ei ollut 13 %:lla potilaista, ja 9 %:lla mutaatiostatus ei ollut arvioitavissa.

Riippumattoman arviointikomitean taudin etenemättömyysajasta (PFS) tekemä arvio osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 80 %. Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 11, ja taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä on kuvassa 8. Taudin etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomilla potilailla, aiempaa hoitoa saaneilla potilailla sekä potilailla, joilla oli tai ei ollut MYD88 L265P -mutaatioita, olivat yhdenmukaiset hoitoaikeen mukaiselle potilasjoukolle raportoidun taudin etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

Taulukko 11: Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + rituksimabi N = 75	Lumelääke + rituksimabi N = 75
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	20,3 (13,7; 27,6)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,20 (0,11; 0,38)	
Aika seuraavaan hoitoon		
Mediaani (95 % :n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,1 (11,1; NE)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,1 (0,04; 0,23)	
Paras kokonaisvasteluku (%)		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
Kokonaisvasteluku (CR, VGPR, PR, MR)^b (%)	92,0	46,7
Kokonaisvasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 36,4+)	24,8 (1,9; 30,3+)
Vasteluku (CR, VGPR, PR)^b (%)	72,0	32,0
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Hemoglobiiniarvon pitkäkestoinen paraneminen^{b, c} (%)	73,3	41,3

CR = täydellinen vaste (complete response); MR = vähäinen vaste (minor response); NE = ei arvioitavissa (not estimable); PR = osittainen vaste (partial response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

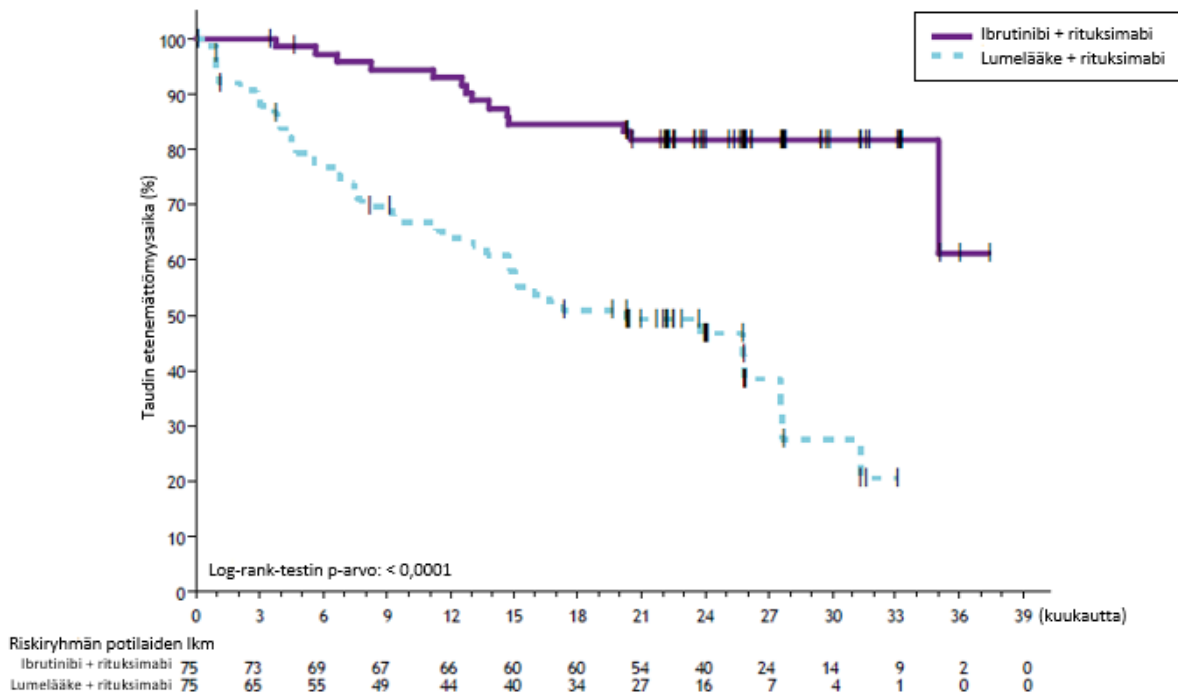
^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Vastelukuun liittyvä p-arvo oli $< 0,0001$.

^c Määriteltä ≥ 20 g/l lisäykseksi lähtötilanteesta lähtötilanteen arvosta riippumatta tai suurenemiseksi arvoon > 110 g/l sekä ≥ 5 g/l lisäykseksi, jos lähtötilanteen arvo oli ≤ 110 g/l.

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 26,5 kuukautta.

Kuva 8: Tutkimuksen PCYC-1127-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



3. tai 4. asteen infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 1 %:lla IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 16 %:lla lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista.

Kasvainsolujen äkillistä lisääntymistä, joka oli havaittavissa IgM-pitoisuuden suurenemisena, esiintyi 8,0 %:lla tutkittavista IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 46,7 %:lla tutkittavista lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksessa PCYC-1127-CA oli erillinen monoterapiaryhmä, jossa oli 31 Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavaa potilasta. Nämä potilaat olivat saaneet aiempaa hoitoa, heille aiemmin annettu rituksimabia sisältänyt hoito oli epäonnistunut, ja he saivat IMBRUVICA-monoterapiaa. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 47–90 vuotta). Kahdeksallakymmenellä prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 19 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Monoterapiaryhmässä havaittu vasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 71 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 42 %). Monoterapiaryhmässä havaittu kokonaisvasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 87 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 42 %, vähäinen vaste 16 %). Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana oli 34 kuukautta (vaihteluväli: 8,6+ – 37,7 kuukautta), vasteen keston mediaania ei ole saavutettu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset IMBRUVICA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien manttelisolulymfooman, kroonisen lymfaattisen leukemian ja lymfoplasmasyyttisen lymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibrutinibi imeytyy nopeasti, ja T_{max} :n mediaani on 1–2 tuntia. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus paastotilassa ($n = 8$) oli 2,9 % (90 %:n luottamusväli = 2,1–3,9), ja se

kaksinkertaistui, kun lääke otettiin aterian yhteydessä. Ibrutinibin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi erilainen erilaisia B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Ibrutinibialtistus suurenee annoksilla 840 mg:aan saakka. 560 mg:n annoksia käyttäneillä potilailla havaittu vakaan tilan AUC on (keskiarvo ± keskihajonta) 953 ± 705 ng·h/ml. Paastotilassa otetun ibrutinibin altistus oli noin 60 % (AUC_{last}) verrattuna altistukseen, kun lääke otettiin 30 minuuttia ennen runsasrasvaista aamiaista tai 30 minuuttia (ei paastotilassa) tai 2 tuntia tällaisen aamiaisen jälkeen.

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) pelkän ibrutinibin käyttöön verrattuna olivat AUC_{0-24} -arvon osalta 83 % (68–102 %), AUC_{last} -arvon osalta 92 % (78–110 %) ja C_{max} -arvon osalta 38 % (26–53 %).

Jakautuminen

Ibrutinibista 97,3 % sitoutui palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*, mikä ei ollut pitoisuuksilla 50–1000 ng/ml konsentraatiosta riippuvainen. Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,ss}/F$) oli noin 10000 l.

Metabolia

Ibrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, jolloin muodostuu dihydrodiolimetaboliitti, jolla on noin 15 kertaa heikompi BTK:ta estävä vaikutus ibrutinibiin verrattuna. CYP2D6:n osallistuminen ibrutinibin metaboliaan vaikuttaa olevan hyvin vähäistä.

Näin ollen varotoimet eri CYP2D6-genotyyppien suhteen eivät ole tarpeen.

Eliminaatio

Näennäinen puhdistuma (CL/F) on noin 1000 l/h. Ibrutinibin puoliintumisaika on 4–13 tuntia. Terveille tutkittaville annetusta radioaktiivisesti merkitystä [^{14}C]-ibrutinibikerta-annoksesta noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi 168 tunnin kuluessa, jolloin suurin osa (80 %) erittyi ulosteisiin ja < 10 % virtsaan. Radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta noin 1 % erittyi muuttumattomana ibrutinibina ulosteisiin, mutta ei yhtään virtsaan.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikka osoitti, että ikä ei vaikuta merkittävästi ibrutinibin puhdistumaan verenkierrosta.

Pediatriset potilaat

IMBRUVICAlla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 18-vuotiailla potilailla.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettiset tiedot osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta merkittävästi ibrutinibin puhdistumaan verenkierrosta.

Rotu

Tiedot ovat riittämättömiä, jotta voitaisiin arvioida rodun mahdollista vaikutusta ibrutinibin farmakokinetiikkaan.

Paino

Populaatiofarmakokineettiset tiedot osoittivat, että painolla (vaihteluväli: 41–146 kg; keskiarvo [keskihajonta]: 83 [19] kg) oli vähäinen vaikutus ibrutinibin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Ibrutinibin munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä, sillä virtsaan erittyy metaboliitteina < 10 % annoksesta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ei ole tähän mennessä tehty spesifisiä

tutkimuksia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tai dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Ibrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa koskenut tutkimus tehtiin syöpää sairastamattomilla tutkittavilla, joille annettiin paastotilassa 140 mg:n kerta-annos lääkevalmistetta. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksessa oli huomattavia yksilöllisiä eroja, mutta ibrutinibialtistuksen (AUC_{last} -arvon) havaittiin suurentuneen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ($n = 6$, Child–Pugh-luokka A) keskimäärin 2,7-kertaiseksi, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ($n = 10$, Child–Pugh-luokka B) keskimäärin 8,2-kertaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ($n = 8$, Child–Pugh-luokka C) keskimäärin 9,8-kertaiseksi. Myös vapaan ibrutinibin osuus plasmassa suureni vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä, jolloin lisäys oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,0 %, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,8 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 4,8 % verrattuna 3,3 %:iin tässä tutkimuksessa kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Altistuksen ($AUC_{unbound, last}$ -arvon) sitoutumattomalle ibrutinibilille arvioidaan suurenevan vastaavasti lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 4,1-kertaiseksi, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 9,8-kertaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 13-kertaiseksi (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö CYP:n substraattien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ibrutinibi on CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n sekä suolistossa (mutta ei maksassa) CYP3A4:n heikko, reversiibeli estäjä ja että sillä ei ole kliinisesti oleellista aikariippuvaista CYP1A2:ta, CYP2B6:tta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää ja CYP2D6:tta estävää vaikutusta. Ibrutinibin dihydrodiolimetaboliitti on CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2D6:n heikko estäjä. Dihydrodiolimetaboliitti on enintään heikko CYP450-isoentsyymien induktori *in vitro*. Ibrutinibi on herkkä CYP3A4:n substraatti, mutta sillä ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta omaan altistukseensa.

Samanaikainen käyttö kuljetusproteiinien substraattien/estäjien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ibrutinibi ei ole P-gp:n eikä OCT2:ta lukuun ottamatta muiden merkittävien kuljetusproteiinien substraatti. Dihydrodiolimetaboliitti ja muut metaboliitit ovat P-gp:n substraatteja. Ibrutinibi on P-gp:n ja BCRP:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja koiralla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia. Ibrutinibin todettiin aiheuttavan sekä rotille että koirille kummallekin lajille haittavaikutuksettomina (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) annoksina 30 mg/kg/vrk maha-suolikanavan vaikutuksia (pehmeät ulosteet/ripuli ja/tai tulehdus) ja lymfoidista vajetta. Kliinisen annoksen 560 mg/vrk keskialtistuksen (AUC) perusteella AUC-suhteet NOAEL-annoksilla olivat urosrotilla 2,6 ja naarasrotilla 21, ja uroskoirilla 0,4 ja naaraskoirilla 1,8. Pienimmän havaittavan vaikutuksen (Lowest Observed Effect Level, LOEL) aiheuttavan annoksen (60 mg/kg/vrk) marginaali on koiralla 3,6-kertainen (urokset) ja 2,3-kertainen (naaraat). Rottakokeissa urosrotalla havaittiin keskivaikeaa haiman rauhasrakkulasoluatrofiaa (katsotaan haitalliseksi) annoksilla ≥ 100 mg/kg (AUC-altistusmarginaali 2,6-kertainen), mutta sitä ei havaittu naarailta annoksiin 300 mg/kg/vrk saakka tutkittuna (AUC-altistusmarginaali 21,3-kertainen). Kun naarasrotat saivat annoksia ≥ 100 mg/kg/vrk (AUC-altistusmarginaali 20,3-kertainen), niillä havaittiin hohkaluun ja tiivisluun lievää vähenemistä. Kaikki maha-suolikanavan, lymfoidiset ja luuston löydökset korjautuivat 6–13 viikon palautumisjakson aikana. Haiman löydökset korjautuivat osittain vastaavan palautumisjakson aikana.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty toksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus/geenitoksisuus

Ibrutinibi ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä siirtogeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa suun kautta annetut annokset olivat enintään 2000 mg/kg/vrk. Altistusmarginaali

oli tällöin noin 23-kertainen (urokset) – 37-kertainen (naaraat) ibrutinibiannoksia 560 mg/vrk käyttäneiden ihmisten AUC:hen verrattuna. Ibrutinibilla ei ole bakteeri-, nisäkässolu- tai hiirikokeiden perusteella geenitoksisia ominaisuuksia.

Lisääntymistoksisuus

Tiineille rotille annettuna ibrutinibiin liittyi annoksella 80 mg/kg/vrk lisääntynyttä implantaation jälkeistä alkiokuolleisuutta ja viskeraalisten (sydämen ja suurten verisuonten) epämuodostumien ja luustomuutosten lisääntymistä altistusmarginaalilla, joka oli 14-kertainen 560 mg:n vuorokausiannoksia käyttäneiden potilaiden AUC:hen verrattuna. Ibrutinibiin liittyi annoksilla ≥ 40 mg/kg/vrk sikiön painon vähenemistä (AUC-suhde $\geq 5,6$ verrattuna potilaiden käyttämään 560 mg:n vuorokausiannokseen). Sikiön NOAEL oli näin ollen 10 mg/kg/vrk (noin 1,3 kertaa ibrutinibin AUC annoksella 560 mg vuorokaudessa) (ks. kohta 4.6).

Tiineille kaniineille annettuna ibrutinibiin liittyi annoksella 15 mg/kg/vrk tai enemmän luuston epämuodostumia (yhteensulautuneet kehittyvän rintalastan osat), ja annoksella 45 mg/kg/vrk lisääntynyttä implantaation jälkeistä alkiokuolleisuutta. Ibrutinibi aiheutti kaniineille epämuodostumia annoksella 15 mg/kg/vrk (noin 2,0-kertainen altistus [AUC] manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille annettaviin ibrutinibiannoksiin 560 mg/vrk nähden ja 2,8-kertainen altistus kroonista lymfaattista leukemiaa tai Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden ibrutinibiannoksiin 420 mg/vrk nähden). Sikiön NOAEL oli näin ollen 5 mg/kg/vrk (noin 0,7 kertaa ibrutinibin AUC annoksella 560 mg vuorokaudessa) (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg/vrk (ihmisen vastaava annos [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg/vrk).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa polypropeeninen turvasuljin.

Jokainen kotelo sisältää yhden joko 90 tai 120 kovaa kapselia sisältävän purkin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/001 (90 kovaa kapselia)
EU/1/14/945/002 (120 kovaa kapselia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. lokakuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 140 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia.

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 280 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56 mg laktoosimonohydraattia.

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 420 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 84 mg laktoosimonohydraattia.

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 560 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 112 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisenvihreä tai vihreä pyöreä tabletti (9 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”140”.

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen pitkänomainen tabletti (pituus 15 mm ja leveys 7 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”280”.

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisenvihreä tai vihreä pitkänomainen tabletti (pituus 17,5 mm ja leveys 7,4 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”420”.

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen tai oranssi pitkänomainen tabletti (pituus 19 mm ja leveys 8,1 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”560”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon.

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä obinututsumabin kanssa aikuispotilaiden aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon (ks. kohta 5.1).

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana tai yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa.

IMBRUVICA on tarkoitettu monoterapiana Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa, tai ensisijaiseksi hoidoksi potilaille, joille kemoimmunoterapia ei sovi. IMBRUVICA on tarkoitettu yhdistelmänä rituksimabin kanssa Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tällä lääkevalmisteella pitää aloittaa ja toteuttaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Manttelisolulymfooma

Suositusannos manttelisolulymfooman hoitoon on 560 mg kerran vuorokaudessa.

Krooninen lymfaattinen leukemia ja Waldenströmin makroglobulinemia

Suositusannos kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa on 420 mg kerran vuorokaudessa (tiedot yhdistelmähoidosta, ks. kohta 5.1).

Suositusannos Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon on 420 mg kerran vuorokaudessa.

Hoitoa pitää jatkaa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Annettaessa IMBRUVICA-valmistetta yhdistelmänä CD20-vasta-aineiden kanssa suositellaan, että IMBRUVICA annetaan ennen rituksimabia tai obinututsumabia, jos ne annetaan samana päivänä.

Annoksen muuttaminen

Kohtalaiset ja voimakkaat CYP3A4:n estäjät voivat suurentaa altistusta ibrutinibille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ibrutinibiannos pitää pienentää 280 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä.

Ibrutinibiannos pitää pienentää 140 mg:aan kerran vuorokaudessa tai hoito keskeyttää enintään 7 päivän ajaksi, jos samanaikaisesti käytetään voimakkaita CYP3A4:n estäjiä.

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy tai hänellä esiintyy pahenevaa ≥ 3 . asteen ei-hematologista toksisuutta, 3. asteen tai vaikeampiasteista neutropeniaa, johon liittyy infektio tai kuumetta, tai 4. asteen hematologista toksisuutta. Kun toksisuuden oireet ovat lieventyneet asteeseen 1 tai lähtötilanteeseen (potilas toipunut), IMBRUVICA-hoitoa voidaan jatkaa aloitusannoksella. Jos toksisuus uusiutuu, kerran vuorokaudessa annettavaa annosta pitää pienentää 140 mg:lla. Annoksen pienentämistä toisen kerran 140 mg:lla voidaan harkita tarvittaessa. Jos tällainen toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, kun annosta on pienennetty kaksi kertaa, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuosituksen:

Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 560 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella
Toinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
Kolmas kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
Neljäs kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	lopetta IMBRUVICA-hoito

Annoksen unohtuminen

Jos annosta ei oteta tavanomaisena ajankohtana, se voidaan ottaa mahdollisimman pian samana päivänä, ja seuraavana päivänä palataan normaaliin hoitoaikatauluun. Potilas ei saa ottaa ylimääräisiä tabletteja unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa erikseen iäkkäille potilaille (≥ 65 -vuotiaat).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty spesifisiä kliinisiä tutkimuksia. IMBRUVICAa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa oli mukana lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 30 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaan riittävästä nesteytyksestä pitää huolehtia, ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia pitää seurata säännöllisin väliajoin. Anna IMBRUVICA-hoitoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille vain, jos hoidon hyödyt ovat sen riskejä suuremmat, ja seuraa potilasta tarkoin toksisuuden oireiden havaitsemiseksi. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tai dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ibrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa koskeneen tutkimuksen tiedot osoittivat, että altistus ibrutinibilille suureni (ks. kohta 5.2). Jos potilas sairastaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A), suositeltu annos on 280 mg vuorokaudessa. Jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B), suositeltu annos on 140 mg vuorokaudessa. Seuraa potilasta IMBRUVICA-hoitoon liittyvän toksisuuden oireiden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta. IMBRUVICA-hoitoa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C).

Vaikea-asteinen sydäntauti

IMBRUVICAa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan vaikea-asteista sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita.

Pediatriset potilaat

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

IMBRUVICA otetaan suun kautta vesilasillisen kanssa kerran päivässä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä. Tabletit niellään kokonaisina veden kera eikä niitä saa rikkoa eikä pureskella. IMBRUVICA-tabletteja ei saa ottaa greippimehun eikä pomeranssin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö on vasta-aiheista IMBRUVICA-hoitoa saaville.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoon liittyvät tapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verenvuototapahtumia, joihin on saattanut liittyä trombosytopeniaa. Nämä ovat olleet lieviä verenvuototapahtumia, kuten ruhjeita, nenäverenvuotoa ja petekioita, sekä vakavia, jotkin kuolemaan johtaneita, verenvuototapahtumia, kuten maha-suolikanavan verenvuotoa, kallonsisäistä verenvuotoa ja verivirtsaisuutta.

Potilaita ei otettu mukaan IMBRUVICAn vaiheen 2 ja 3 tutkimuksiin, jos he tarvitsivat varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonistia. Varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonistia ei saa käyttää samaan aikaan IMBRUVICA-hoidon kanssa. Ravintolisä, kuten kalaöljyä ja E-vitamiinivalmisteita, pitää välttää. IMBRUVICAn käyttö potilaille, jotka tarvitsevat muita antikoagulantteja tai trombosyyttien toimintaa estäviä lääkevalmisteita, saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Mahdollisessa antikoagulanttihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää vähintään 3–7 päiväksi ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen riippuen siitä, millainen leikkaus tehdään ja millainen verenvuotoriski siihen liittyy.

Verenvuotoihin liittyvien tapahtumien mekanisme ei tunneta täysin. Potilaita, joilla on synnynnäinen verenvuototaipumus, ei ole tutkittu.

Leukostaasi

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukostaasia. Suuri lymfosyyttimäärä verenkierrossa (> 400 000/mikrol) saattaa lisätä tätä riskiä. Harkitse IMBRUVICA-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin. Anna potilaalle tarvittavaa elintoimintoja tukevaa hoitoa, kuten nesteytystä ja/tai solumäärää vähentävää hoitoa.

Infektiot

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu infektiota (sepsis, neutropeeninen sepsis, bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot mukaan lukien). Joidenkin tällaisten infektioiden yhteydessä potilas on joutunut sairaalahoitoon ja kuollut. Useimmilla niistä potilaista, joilla oli kuolemaan johtanut infektio, oli myös neutropenia. Potilasta pitää seurata kuumeen, neutropenian ja infektioiden havaitsemiseksi, ja tarvittava infektion tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi opportunististen infektioiden riski, harkitse estohoitoa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Ibrutinibin käytön jälkeen on raportoitu invasiivisia sieni-infektioita, mukaan lukien aspergilloosia, kryptokokkoosia ja *Pneumocystis jirovecii* -infektioita. Raportoituihin invasiivisiin sieni-infektioihin on liittynyt kuolemia.

Ibrutinibia käyttäneillä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti tai aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, on havaittu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML), myös potilaan kuolemaan johtaneina tapauksina. Jos potilaalla on uusia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai löydöksiä tai näiden pahenemista, lääkärin on otettava PML huomioon erotusdiagnoosia tehdessään. Jos PML:aa epäillään, tarkoituksenmukaiset diagnostiset tutkimukset pitää tehdä ja keskeyttää hoito, kunnes PML on suljettu pois. Jos varmuutta ei saada, potilas on lähetettävä neurologin tutkittavaksi, ja on harkittava tarkoituksenmukaisia PML:n diagnostisia toimenpiteitä, kuten magneettikuvausta mieluiten varjoainetehosteisena, JC-viruksen DNA:n määrittämistä aivo-selkäydinnesteestä sekä toistuvia neurologisia arvioita.

Sytopeniat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hoidosta aiheutuneita 3. ja 4. asteen sytopenioita (neutropenia, trombosytopenia ja anemia). Täydellinen verenkuvat on tutkittava kuukausittain.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Seuraa potilaita interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden havaitsemiseksi. Jos oireita kehittyy, keskeytä IMBRUVICA-hoito ja hoida interstitiaalinen keuhkosairaus asianmukaisesti. Jos oireet pitkittyvät, arvioi IMBRUVICA-hoidon riskit ja hyödyt ja noudata annosmuutoksia koskevia ohjeita.

Sydämen rytmihäiriöt

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu eteisvärinää, eteislepatusta ja kammioperäistä takyarytmiaa. Eteisvärinää ja eteislepatusta on raportoitu etenkin potilailla, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä, hypertensio, akuutteja infektioita ja joilla on aiemmin ollut eteisvärinää. Kaikkia potilaita on seurattava aika ajoin kliinisesti sydämen rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle kehittyy rytmihäiriöiden oireita tai ilmaantuu hengenahdistusta tai huimausta tai potilas pyörtyy, potilas on tutkittava kliinisesti ja sydänsähkökäyrä (EKG) on tutkittava, jos se osoittautuu aiheelliseksi.

Jos potilaalle kehittyy kammioperäisen takyarytmian oireita ja/tai löydöksiä, IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, ja on tehtävä perusteellinen kliininen hyöty-riskiarvio ennen kuin hoitoa voidaan mahdollisesti jatkaa.

Jos potilaalla on ennestään antikoagulanttihoitoa vaativa eteisvärinä, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja IMBRUVICAn sijasta. Jos potilaalle kehittyy eteisvärinä IMBRUVICA-hoidon aikana, tromboembolisen sairauden riski on arvioitava perusteellisesti. Jos riski on suuri ja vaihtoehtoiset hoidot eivät sovi IMBRUVICAn sijasta, on harkittava tarkkaan kontrolloitua antikoagulanttihoitoa.

Tuumorilyysioireyhtymä

IMBRUVICA-hoidon yhteydessä on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää. Tuumorilyysin suhteen riskipotilaita ovat ne, joiden kasvaintaakka on suuri ennen hoitoa. Potilaita pitää seurata tarkoin, ja tarkoituksenmukaisesti varotoimiin pitää ryhtyä.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin ei-melanoottisia ihosyöpiä yleisemmin kuin vertailuvalmisteilla hoitoa saaneilla potilailla vaiheen 3 yhdistetyissä, satunnaistetuissa vertailututkimuksissa. Potilaita pitää seurata ei-melanoottisen ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi.

Virusten reaktivaatio

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota. Potilaalta pitää ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista tutkia hepatiitti B -virusinfektio (HBV). Jos potilaan HBV-testi on positiivinen, suositellaan B-hepatiitin hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista. Jos potilaan serologinen hepatiitti B -testi on positiivinen, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava maksasairauksien asiantuntijaa. Potilasta pitää tällöin seurata ja hoitaa paikallisen hoitokäytännön mukaan hepatiitti B -viruksen reaktivaation estämiseksi.

Hypertensio

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt hypertensiota (ks. kohta 4.8). Seuraa IMBRUVICA-hoitoa saavan potilaan verenpainetta säännöllisesti, ja aloita verenpainelääkitys tai säädä sitä IMBRUVICA-hoidon aikana tarpeen mukaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

IMBRUVICAn ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ibrutinibialtistusta ja lisätä siten toksisuusriskiä. CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa sitä vastoin pienentää IMBRUVICA-altistusta, jolloin riskinä saattaa olla tehon

puuttuminen. IMBRUVICAn ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä aina kun se on mahdollista, ja samanaikaista käyttöä pitää harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat selvästi mahdollisia riskejä suuremmat. Jos CYP3A4:n estäjien käyttö on välttämätöntä, potilasta pitää seurata tarkoin IMBRUVICasta aiheutuvan toksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos CYP3A4:n induktorien käyttö on välttämätöntä, potilasta pitää seurata tarkoin IMBRUVICAn tehon puuttumisesta aiheutuvien oireiden havaitsemiseksi.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää IMBRUVICA-hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Apuaineintoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ibrutinibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) välityksellä.

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICAn ja CYP3A4:ää voimakkaasti ja kohtalaisesti estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ibrutinibialtistusta, joten voimakkaita CYP3A4:n estäjiä pitää välttää.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Hyvin voimakkaan CYP3A4:n estäjän, ketokonatsolin, samanaikainen antaminen 18 paastonnelles, terveelle tutkittavalle suurensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvon 29-kertaiseksi ja AUC-arvon 24-kertaiseksi). Paastotilassa tehdyt simulaatiot viittasivat siihen, että voimakas CYP3A4:n estäjä klaritromysiini saattaa suurentaa ibrutinibin AUC-arvon 14-kertaiseksi. Voimakkaan CYP3A4:n estäjän, vorikonatsolin, samanaikainen anto IMBRUVICAn ruokailun yhteydessä ottaville B-solusyöpää sairastaville potilaille suurensi C_{max} -arvon 6,7-kertaiseksi ja AUC-arvon 5,7-kertaiseksi. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, indinaviiria, nefinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, klaritromysiiniä, telitromysiiniä, itrakonatsolia, nefatsodonia, kobisistaattia, vorikonatsolia ja posakonatsolia) on vältettävä. Jos hyöty on riskejä suurempi ja jonkin voimakkaan CYP3A4:n estäjän käyttö on välttämätöntä, pienennä IMBRUVICA-annos 140 mg:aan estäjän käytön ajaksi tai keskeytä IMBRUVICA-hoito tilapäisesti (7 päiväksi tai lyhyemmäksi aikaa). Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjän, erytromysiinin, samanaikainen anto IMBRUVICAn ruokailun yhteydessä ottaville B-solusyöpää sairastaville potilaille suurensi C_{max} -arvon 3,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 3,0-kertaiseksi. Jos kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. flukonatsoli, erytromysiini, amprenaviiri, aprepitantti, atatsanaviiri, siprofloksasiini, kritsotinibi, diltiatseemi, fosamprenaviiri, imatinibi, verapamiili, amiodaroni ja dronedaroni) käyttö on aiheellista, pienennä IMBRUVICA-annos 280 mg:aan estäjän käytön ajaksi. Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikot CYP3A4:n estäjät

Paastotilassa tehdyt simulaatiot viittasivat siihen, että heikot CYP3A4:n estäjät atsitromysiini ja fluvoksamiini saattavat suurentaa ibrutinibin AUC-arvon alle 2-kertaiseksi. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos hoitoon yhdistetään heikkoja estäjiä. Seuraa potilasta tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi ja noudata tarvittaessa annosmuutoksista annettua ohjetta.

Greippimehun (sisältää CYP3A4:n estäjiä) samanaikainen antaminen kahdeksalle terveelle tutkittavalle suurensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvon noin nelinkertaiseksi ja AUC-arvon noin

kaksinkertaiseksi). Greippihedelmien ja pomeranssin syömistä IMBRUVICA-hoidon aikana pitää välttää, sillä ne sisältävät kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICAn ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää ibrutinibipitoisuutta plasmassa.

Voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin, samanaikainen antaminen 18 paastonneelle, terveelle tutkittavalle pienensi altistusta ibrutinibille (C_{max} -arvoa 92 % ja AUC -arvoa 90 %). Vältä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenytoiinin) samanaikaista käyttöä. Mäkikuismaa sisältävät valmisteet ovat vasta-aiheisia IMBRUVICA-hoidon aikana, koska hoidon teho saattaa heikentyä. Harkitse vaihtoehtoisia lääkkeitä, jotka indusoivat CYP3A4:ää heikommin. Jos hyöty on riskejä suurempi ja jonkin voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n induktorin käyttö on välttämätöntä, seuraa potilasta tarkoin hoidon tehon puuttumisen havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Heikkoja induktoreita voi käyttää samanaikaisesti IMBRUVICAn kanssa, mutta potilaita on seurattava mahdollisen hoidon tehon puuttumisen havaitsemiseksi.

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, havaittiin pienempi huippupitoisuus (C_{max}) (ks. kohta 5.2). Siitä ei ole näyttöä, että pienemmällä huippupitoisuudella olisi kliinistä merkitystä, ja keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa mahalaukun pH:ta suurentavia lääkevalmisteita (esim. protonipumpun estäjiä) on käytetty ilman rajoituksia.

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa ibrutinibi saattaa muuttaa

Ibrutinibi on P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) estäjä *in vitro*. Koska tästä yhteisvaikutuksesta ei ole kliinisiä tietoja saatavissa, ei voida sulkea pois sitä, että ibrutinibi voi terapeuttisen annoksen jälkeen estää P-gp:tä ja BCRP:tä suolistossa. Jotta mahdollinen yhteisvaikutus maha-suolikanavassa voidaan minimoida, sellaiset suun kautta otettavat P-gp:n tai BCRP:n substraattit, joiden terapeuttinen leveys on pieni, kuten digoksiini tai metotreksaatti, on otettava vähintään 6 tuntia ennen IMBRUVICAA tai 6 tuntia sen jälkeen. Ibrutinibi saattaa estää BCRP:tä myös maksassa ja lisätä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, joihin kohdistuu maksassa BCRP-välitteinen ulospumppausvaikutus (effluksi), kuten rosuvastatiinille.

Ibrutinibi on *in vitro* -tietojen perusteella suolistossa heikko, reversiibeli CYP3A4:n estäjä, joten se saattaa siksi lisätä altistusta CYP3A4:n substraateille, jotka ovat herkkiä suolistossa tapahtuvalle CYP3A-metabolialle. Tästä yhteisvaikutuksesta ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Hoidossa on oltava varovainen, jos ibrutinibia annetaan yhdessä suun kautta otettavien CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

Ibrutinibi on *in vitro* -tietojen perusteella heikko CYP2B6:n induktori ja se saattaa vaikuttaa muiden sellaisten entsyymien ja kuljetusproteiinien ilmentymiseen, joita säätelevät konstitutiiviset androstaanireseptorit (constitutive androstane receptor, CAR), esim. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ja MRP2. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta ibrutinibin samanaikainen käyttö saattaa vähentää altistusta CYP2B6:n substraateille (esim. efavirensille ja bupropionille) ja muille sellaisten entsyymien substraateille, joihin säätelyvaikutus samalla kohdistuu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy naisille

Eläimillä on todettu, että IMBRUVICA saattaa raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemistä IMBRUVICA-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä IMBRUVICA-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö ibrutinibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten

hormonaalista ehkäisyvalmistetta käyttävien naisten pitää siksi käyttää lisäksi myös jotakin estemenetelmää.

Raskaus

IMBRUVICA on vasta-aiheista raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoja IMBRUVICAn käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ibrutinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittaviin lapsiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava IMBRUVICA-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg/vrk (ihmisen vastaava annos [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg/vrk) (ks. kohta 5.3). Ibrutinibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

IMBRUVICA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Joillakin IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uupumusta, huimausta ja voimattomuutta, mikä pitää ottaa huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu kolmessa vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa ja kuudessa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa IMBRUVICA-hoitoa saaneen 1 200 potilaan yhdistettyihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa manttelisolulymfoomaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICAA 560 mg kerran vuorokaudessa, ja kliinisissä tutkimuksissa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai Waldenströmin makroglobulinemiaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICAA 420 mg kerran vuorokaudessa. Kaikki kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat IMBRUVICAA, kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa.

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ripuli, ihottuma, verenvuodot (esim. mustelmat), neutropenia, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, pahoinvointi ja trombosytopenia. Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat neutropenia, keuhkokuume ja trombosytopenia.

Haittavaikutustaulukko

Ibrutinibihoitoa B-solusyöpien hoitoon saaneilla potilailla esiintyneet ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmenneet haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan ryhmiteltyinä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: B-solusyöpiä sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut haittavaikutukset[†]

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyys (kaikki asteet)	Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume* [#]	16	10
		Ylempien hengitysteiden infektio	18	1
		Ihoinfektio*	14	3

	Yleinen	Sepsis* [#] Virtsatieinfektio Sinuiitti*	5 10 10	4 2 1
	Melko harvinainen	Kryptokokki-infektiot* <i>Pneumocystis</i> -infektiot* [#] <i>Aspergillus</i> -infektiot* Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio [@]	< 1 1 1 < 1	0 1 < 1 < 1
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ei-melanootin ihosyöpä* Tyvisolusyöpä Okasolusyöpä	6 3 2	1 < 1 < 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia Trombosytopenia	30 21	26 10
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia Leukosytoosi Lymfosytoosi	5 2 1	5 1 1
	Harvinainen	Leukostaasioireyhtymä	< 1	< 1
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus* ^{#,a}	2	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Tuumorilyysioireyhtymä ^a Hyperurikemia	1 8	1 2
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky	13	1
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia* ^{,a} Huimaus	5 9	< 1 0
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen	7	0
Sydän	Yleinen	Eteisvärinä	7	4
	Melko harvinainen	Kammiooperäinen takyarytmia ^{*,a,b}	1	< 1
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto* [#] Mustelmat* Hypertensio*	31 22 12	1 1 5
	Yleinen	Nenäverenvuoto Petekiat	8 7	< 1 0
	Melko harvinainen	Subduraalihakematooma [#]	1	1
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	39	3
		Oksentelu	13	< 1
		Stomatiitti*	12	1
		Pahoinvointi	25	1
		Ummetus	16	< 1
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta* ^{,a}	< 1	< 1
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma*	31	3
	Yleinen	Nokkosihottuma ^a	1	< 1
		Punoitus ^a	2	0
		Kynsien haurastuminen ^a	3	0
Melko harvinainen	Angioedeema ^a Pannikuliitti* ^{,a}	< 1 1	< 1 0	
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^a	Tuntematon	Tuntematon	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu Lihasspasmit Tuki- ja liikuntaelimestön kipu*	14 14 30	1 < 1 3

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume Perifeerinen turvotus	20 15	2 1
--	---------------	--------------------------------	----------	--------

- † Esiintyvyydet on pyöristetty lähimpään kokonaislukuun.
* Sisältää useita haittavaikutustermejä.
Sisältää kuolemaan johtaneita tapahtumia.
@ Valikoiduista haittavaikutuksista käytetty alemman tason termi.
a Spontaaniraportteja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.
b Esiintyvyys laskettu monoterapiaa koskeneista kliinisistä tutkimuksista.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon lopettaminen ja annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

B-solusyöpien hoitoon IMBRUVICAA saaneista 1 200 potilaasta 5 % lopetti hoidon pääasiassa haittavaikutusten vuoksi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, eteisvärinä, verenvuodot ja trombosytopenia. Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi noin 7 %:lla potilaista.

Iäkkäät

IMBRUVICA-hoitoa saaneista 1 200 potilaasta 64 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Asteen 3 tai vaikeampiasteista keuhkokuumetta esiintyi yleisemmin iäkkäillä IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla (12 %:lla \geq 65-vuotiaista potilaista verrattuna 7 %:iin $<$ 65-vuotiaista potilaista).

Pitkäaikaisturvallisuus

Neljän vuoden ajalta 1 177 IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta saadut pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot (krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 807 ja manttelisolulymfooma n = 370) analysoitiin. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 45 kuukautta. 70 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 40 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. Manttelisolulymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 11 kuukautta. 31 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 14 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. IMBRUVICA-valmisteelle altistuneiden potilaiden tunnettu kokonaisturvallisuusprofiili pysyi yhdenmukaisena, paitsi että hypertension vallitsevuus lisääntyi. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. 3. asteen tai vaikeampiasteisen hypertension vallitsevuus oli 4 % (vuosina 0–1), 6 % (vuosina 1–2), 8 % (vuosina 2–3) ja 8 % (vuosina 3–4). Neljän vuoden aikana sen ilmaantuvuus oli 10 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

IMBRUVICA-yliannoksen vaikutuksista on vähän tietoa. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enimmillään annoksen 12,5 mg/kg/vrk (1400 mg/vrk), ei saavutettu suurinta siedettyä annosta. Eräässä toisessa tutkimuksessa yhdelle terveelle tutkittavalle, joka sai annoksen 1680 mg, ilmaantui korjautuvaa asteen 4 maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja alaniiniaminotransferaasi [ALAT]). IMBRUVICAlle ei ole spesifistä vasta-ainetta. Jos potilas nielee suositeltua annosta suuremman määrän lääkettä, häntä on tarkkailtava ja hänelle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE27.

Vaikutusmekanismi

Ibrutinibi on voimakas Brutonin tyrosiinkininaasin (BTK) pienimolekyylinen estäjä. Ibrutinibi muodostaa kovalenttisen sidoksen BTK:n aktiivisen kohdan kysteiniinitähteeseen (Cys481), mikä johtaa BTK:n entsyymaattisen aktiivisuuden pitkäkestoiseen estymiseen. BTK kuuluu Tec-kinaasiryhmään ja on B-soluantigeenireseptori- (BCR) ja sytokiinireseptorireittien tärkeä signaalintimolekyylä. BCR-reitti liittyy useiden B-solusyöpien, kuten manttelisolulymfooman, diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, follikulaarisen lymfooman ja kroonisen lymfaattisen leukemian, patogeneesiin. BTK:n keskeinen rooli signaalinvälityksessä B-solujen pinnalla sijaitsevien reseptorien kautta johtaa B-soluliikenteelle, kemotaksikselle ja adheesiolle välttämättömien reittien aktivoitumiseen. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibrutinibi estää tehokkaasti pahanlaatuisten B-solujen proliferaation ja eloonjäännin *in vivo* sekä solujen migraation ja substraattien adheesion *in vitro*.

Lymfocytoosi

Noin kolmella potilaalla neljästä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavasta IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen palautuva lymfocyttimäärän lisääntyminen (eli ≥ 50 %:n lisääntyminen hoitoa edeltävästä tilanteesta ja absoluuttinen määrä > 5000 /mikrol), mihin liittyi usein lymfadenopatian väheneminen. Tällainen vaikutus on havaittu myös noin kolmanneksella uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavista IMBRUVICA-hoitoa saaneista potilaista. Havaittu lymfocytoosi on farmakodynaaminen vaikutus eikä sitä pidä katsoa taudin etenemiseksi, jos potilaalla ei ole muita kliinisiä löydöksiä. Lymfocytoosi ilmaantuu kummassakin tautityypissä tyypillisesti ensimmäisen IMBRUVICA-hoitokuukauden aikana ja häviää manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tyypillisesti 8,0 viikon (mediaani) kuluessa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 14 viikon kuluessa. Joidenkin potilaiden verenkierrossa on havaittu lymfocyttimäärän huomattavaa suurenemista (esim. $> 400\,000$ /mikrol).

Lymfocytoosia ei havaittu IMBRUVICA-hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla.

Trombosyyttiaggregaatio *in vitro*

Ibrutinibilla todettiin *in vitro* -tutkimuksessa kollageenin indusoiman trombosyyttiaggregaation estymistä. Ibrutinibilla ei todettu merkittävää trombosyyttiaggregaation estymistä käytettäessä muita trombosyyttiaggregaation aktivaattoreita.

Vaikutus QT/QTc-aikaan ja sydämen sähköfysiologiaan

Ibrutinibin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin 20 terveellä miehellä ja naisella tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat lumevalmistetta tai vaikuttavaa hoitoa. Terapeuttisia annoksia suuremmat 1680 mg:n ibrutinibiannokset eivät pidentäneet QTc-aikaa kliinisesti oleellisesti. Ibrutinibin ja lumelääkkeen lähtötilanteen suhteen korjatun keskimääräisen eron kaksitahoisen 90 %:n luottamusvälin suurin yläraja oli alle 10 ms. Samassa tutkimuksessa havaittiin pitoisuudesta riippuvaista QTc-ajan lyhenemistä (-5,3 ms [90 %:n luottamusväli: -9,4; -1,1], kun huippupitoisuus [C_{max}] oli terapeuttista annosta suuremman 1680 mg:n annoksen yhteydessä 719 ng/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Manttelisolulymfooma

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla arvioitiin 111 potilaalla yhdessä avoimessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1104-CA). Potilaiden iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 40–84 vuotta), ja miehiä oli 77 % potilaista ja valkoihoisia 92 %. Potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka oli 3 tai suurempi. Ajan mediaani diagnoosista oli 42 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–5 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat suuriannoksinen solunsalpaajahoito 35 %:lla, bortetsomibihoito 43 %:lla, lenalidomidihoito 24 %:lla ja autologinen tai allogeeninen kantasolusiirto 11 %:lla potilaista. Lähtötilanteen seulonnassa 39 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 49 %:lla oli suuren

riskin tautia osoittavat MIPI-pisteet (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) ja 72 %:lla oli pitkälle edennyt tauti (tauti levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ja/tai luuytimeen).

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 560 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kasvaimessa todettua vastetta arvioitiin muokattujen non-Hodgkin-lymfoomaa koskevien International Working Group (IWG) -kriteerien perusteella. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR). Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kesto aika (duration of response, DOR) (tutkimus PCYC-1104-CA)

	Yhteensä N = 111
ORR (%)	67,6
95 %:n luottamusväli (%)	(58,0; 76,1)
Täydellinen vaste (CR) (%)	20,7
Osittainen vaste (PR) (%)	46,8
Vasteen kestoajan mediaani (CR+PR) (kuukautta)	17,5 (15,8; NR)
Ajan mediaani vasteen alkamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	1,9 (1,4–13,7)
Ajan mediaani täydellisen vasteen (CR) saavuttamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	5,5 (1,7–11,5)

CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response); NR = ei saavutettu (not reached)

Riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioidessa tehon tietoja edelleen kokonaisvasteluvuksi todettiin 69 %, jolloin täydellisen vasteen osuus oli 21 % ja osittaisen vasteen osuus 48 %. IRC:n arvioima vasteen kestoajan mediaani oli 19,6 kuukautta.

IMBRUVICAn kokonaisvaste oli riippumaton aiemmasta hoidosta, bortetsomibi ja lenalidomidi mukaan lukien, tai taustalla olevista riski-/ennustetekijöistä, kasvaimen suurikokoisuudesta, sukupuolesta tai iästä.

IMBRUVICAn turvallisuus ja teho osoitettiin satunnaistetussa vaiheen 3 avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa oli mukana 280 manttelisolulyymfoomaa sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (tutkimus MCL3001). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICA-hoitoa suun kautta 560 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan tai temsirolimuusia laskimoon 175 mg:n annoksina ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen 75 mg:n annoksina jokaisen seuraavan 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaiden iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 34; 88 vuotta), ja miehiä oli 74 % potilaista ja valkoihoisia 87 %. Ajan mediaani diagnoosista oli 43 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–9 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat suuriannoksinen solunsalpaajahoito 51 %:lla, bortetsomibihoito 18 %:lla, lenalidomidihoito 5 %:lla ja kantasolusiirto 24 %:lla. Lähtötilanteen seulonnassa 53 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 21 %:lla oli suuren riskin tautia osoittavat MIPI-pisteet (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI), 60 %:lla tauti oli levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ja 54 %:lla luuytimeen.

Riippumattoman arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) muokattujen non-Hodgkin-lymfoomaa koskevien International Working Group (IWG) -kriteerien perusteella. Tutkimuksen MCL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 3 ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 1.

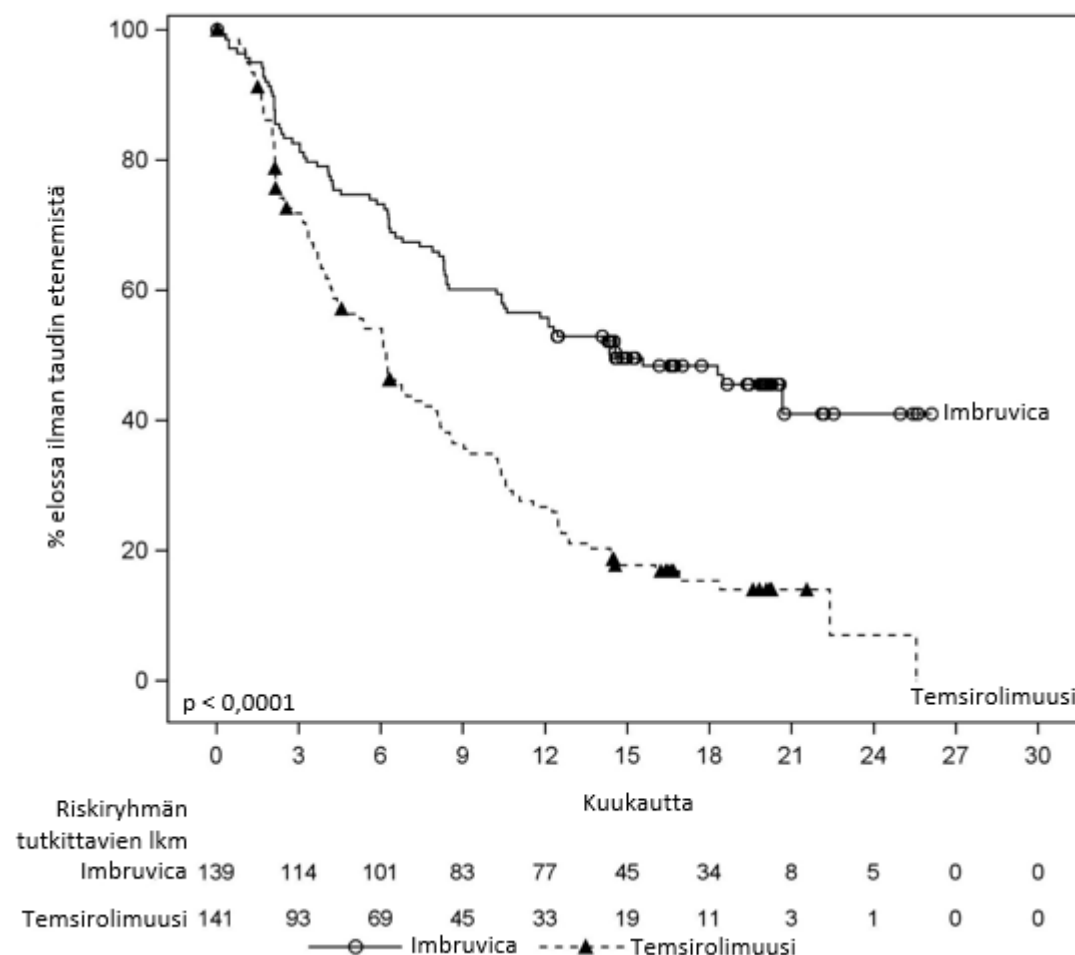
Taulukko 3: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus MCL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimuusi N = 141
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Taudin etenemättömyysajan mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	14,6 (10,4; ei arvioitavissa)	6,2 (4,2; 7,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,43 [95 %:n luottamusväli: 0,32; 0,58]	
Kokonaisvasteluku (%)	71,9	40,4
p-arvo	p < 0,0001	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

Lymfooman oireet pahenivat kliinisesti merkityksellisesti pienemmällä osalla ibrutinibihoitoa saaneista potilaista verrattuna temsirolimuusia saaneisiin potilaisiin (27 % versus 52 %), ja aika oireiden pahenemiseen oli ibrutinibiryhmässä pidempi kuin temsirolimuusiryhmässä (riskisuhde [HR] 0,27, p < 0,0001).

Kuva 1: Tutkimuksen MCL3001 taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Krooninen lymfaattinen leukemia

Aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat

Monoterapia

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (PCYC-1115-CA) IMBRUVICAA verrattiin klorambusiiliin aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien 65-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden hoidossa. Iältään 65–70-vuotiailla potilailla piti olla vähintään yksi samanaikainen sairaus, joka sulki pois ensilinjan kemoimmunoterapian fludarabiinilla, syklofosamidilla ja rituksimabilla. Potilaat (n = 269) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko

IMBRUVICAA 420 mg päivittäin, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia enintään 12 hoitosykliä aloitusannoksella 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15. Annosta voitiin suurentaa siedettävyyden perusteella annokseen 0,8 mg/kg saakka. Kun sairauden eteneminen oli varmistunut, klorambusiilia saaneiden potilaiden oli mahdollista siirtyä ibrutinibihoitoon.

Potilaiden iän mediaani oli 73 vuotta (vaihteluväli: 65–90 vuotta), ja miehiä oli 63 % ja valkoihoisia 91 % potilaista. Yhdeksälläkymmenelläyhdeksällä prosentilla potilaista lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1, ja 9 %:lla ECOG-suorituskykyluokka oli 2. Tutkimukseen otettiin mukaan 269 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta. Potilaista 45 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 35 %:lla potilaista oli vähintään yksi kasvain (≥ 5 cm), 39 %:lla oli lähtötilanteessa anemia, 23 %:lla oli lähtötilanteessa trombosytopenia, 65 %:n $\beta 2$ -mikroglobuliinipitoisuus oli yli 3,5 mg/l, 47 %:n CrCL oli < 60 ml/min, 20 %:lla potilaista oli 11q-deleetio, 6 %:lla potilaista oli 17p-deleetio/kasvainproteiinin 53 (TP53) mutaatio, ja 44 %:lla potilaista oli mutatoitumaton immunoglobuliinigeenin raskaan ketjun vaihtuva alue (IGHV-geeni).

Riippumaton arviointikomitea (IRC) arvioi taudin etenemättömyyttä IWCLL (International Workshop on CLL) -kriteerien mukaisesti. Arviointi osoitti, että kuoleman ja taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 84 %. Tutkimuksen PCYC-1115-CA hoidon tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 4, taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 2 ja kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 3.

Hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon trombosyytti- tai hemoglobiinipitoisuudet paranivat ibrutinibihoitossa pitkäkestoisesti ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna klorambusiilihoitoon. Jos potilaalla oli sytopenioita lähtötilanteessa, seuraavat hematologiset arvot paranivat pitkäkestoisesti: trombosyytit 77,1 % (ibrutinibi) versus 42,9 % (klorambusiili); hemoglobiini 84,3 % (ibrutinibi) versus 45,5 % (klorambusiili).

Taulukko 4: Tutkimuksen PCYC-1115-CA tehoa koskevat tulokset

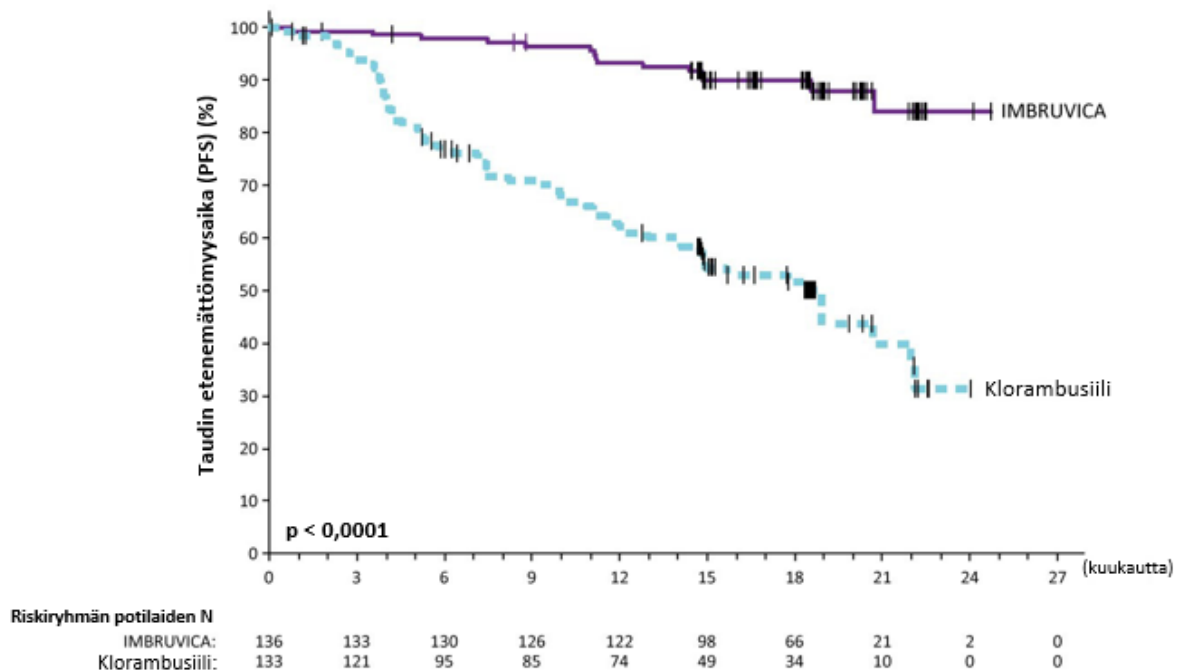
Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 136	Klorambusiili N = 133
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,9 (14,1; 22,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,161 (0,091; 0,283)	
Kokonaisvasteluku^a (CR + PR)	82,4 %	35,3 %
P-arvo	$< 0,0001$	
Kokonaiselossaoloaika^b		
Kuolemien lukumäärä (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,163 (0,048; 0,558)	

CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response)

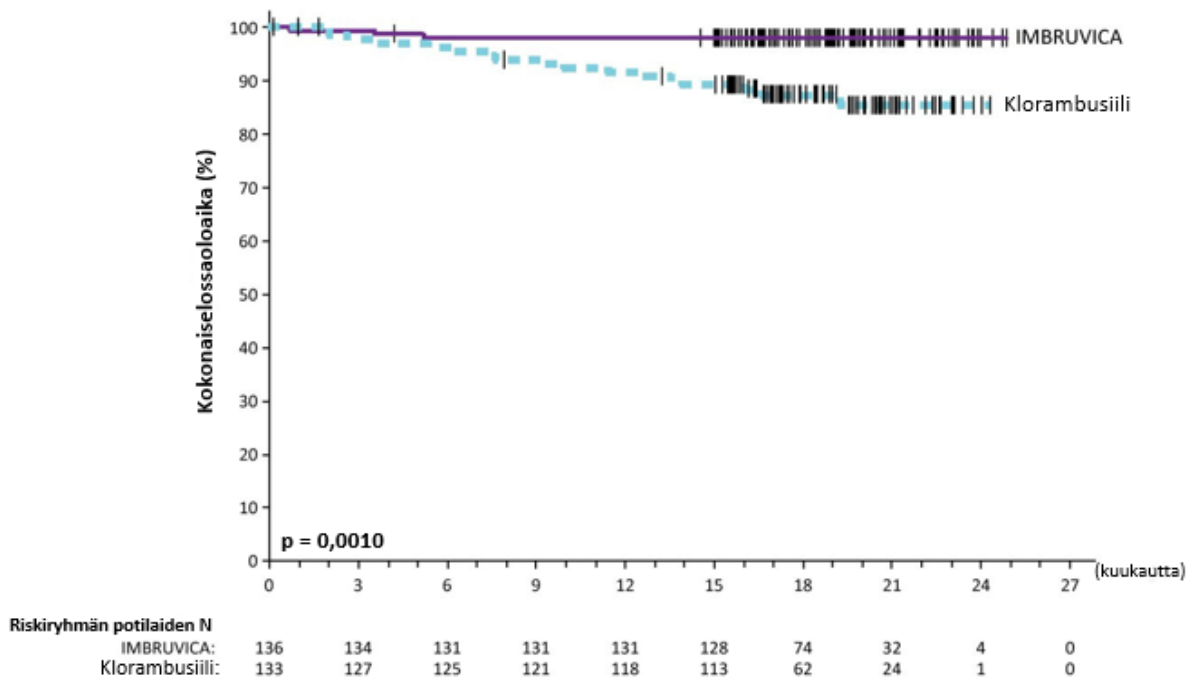
^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, seuranta-ajan mediaani 18,4 kuukautta.

^b Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä, kokonaiselossaoloajan $p < 0,005$.

Kuva 2: Tutkimuksen PCYC-1115-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan-Meier-käyrä



Kuva 3: Tutkimuksen PCYC-1115-CA kokonaiselossaoloajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan-Meier-käyrä



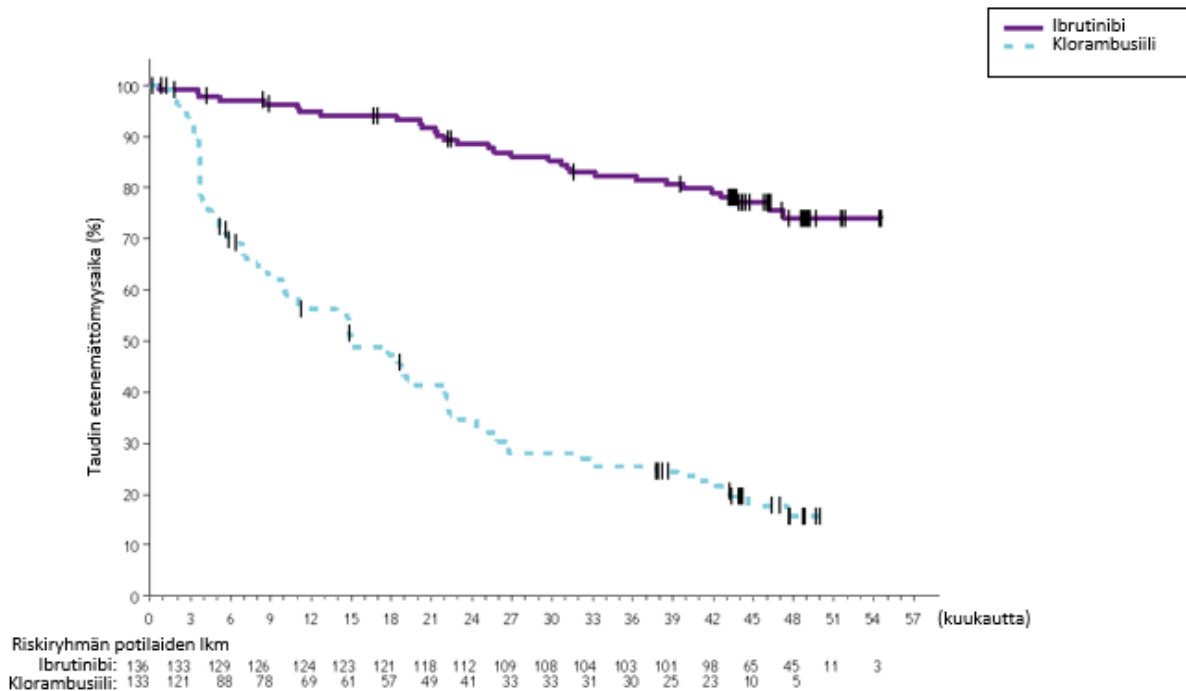
48 kuukauden seuranta

Tutkimuksen PCYC-1115-CA ja sen jatkotutkimuksen tutkimusenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 48 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvioon perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 86 %:n vähenemä. Tutkijan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu IMBRUVICA-ryhmässä, ja klorambusiiliryhmässä se oli 15 kuukautta (95 %:n luottamusväli [10,22; 19,35]); (riskisuhde [HR] = 0,14 [95 %:n luottamusväli (0,09; 0,21)]). Taudin etenemättömyysajan neljän vuoden estimaatti oli IMBRUVICA-ryhmässä 73,9 % ja klorambusiiliryhmässä 15,5 %. Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on

kuvassa 4. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 91,2 % verrattuna 36,8 %:iin klorambusiiliryhmässä. IWCLL-kriteerien mukaisen täydellisen vasteen (CR) luku oli IMBRUVICA-ryhmässä 16,2 % verrattuna 3,0 %:iin klorambusiiliryhmässä. Pitkäaikaiseurannan aikana yhteensä 73 tutkittavaa (54,9 %), jotka satunnaistettiin alun perin klorambusiiliryhmään, sai myöhemmin ristikkäishoitona ibrutinibia. 48 kuukauden hoidon jälkeen kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin kiintopiste-estimaatti IMBRUVICA-ryhmässä oli 85,5 %.

Tutkimuksessa PCYC-1115-CA ibrutinibin hoitoteho oli yhdenmukainen kaikilla suuren riskin potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio ja/tai mutatoitumaton IGHV-geeni.

Kuva 4: Tutkimuksen PCYC-1115-CA taudin etenemättömyysajan 48 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1130-CA), jossa IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää verrattiin klorambusiiliin ja obinututsumabin yhdistelmään. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 65-vuotiaita tai vanhempia tai < 65-vuotiaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, heikentynyt munuaisten toiminta (osoitettu kreatiiniinipuhdistumana < 70 ml/min) tai 17p-deleetio/TP53-mutaatio. Potilaat (n = 229) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia annoksina 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 kuuden hoitosyklin ajan. Kummankin ryhmän potilaat saivat 1000 mg obinututsumabia ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen viiden seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä (yhteensä kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin ajan). Ensimmäinen obinututsumabiannos jaettiin päivälle 1 (100 mg) ja päivälle 2 (900 mg).

Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli: 40–87 vuotta), ja miehiä oli 64 % potilaista ja valkoihoisia 96 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 (48 %) tai 1–2 (52 %). Potilaista 52 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 32 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 44 %:lla oli lähtötilanteessa anemia, 22 %:lla oli lähtötilanteessa trombosytopenia, 28 %:n kreatiiniinipuhdistuma (CrCL) oli < 60 ml/min ja vanhusten sairauksien kasautumisasteikon (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G) mediaani oli 4 (vaihteluväli: 0–12). Lähtötilanteessa 65 %:lla potilaista oli krooninen lymfaattinen

leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma, johon liittyi suuren riskin tekijöitä (17p-deleetio/TP53-mutaatio [18 %], 11q-deleetio [15 %] tai mutatoitumaton IGHV-geeni [54 %]).

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti tekemä arvio taudin etenemättömyysajasta osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 77 %. Tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan ollessa 31 kuukautta (mediaani) taudin etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneissa ryhmässä, ja se oli 19 kuukautta klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneissa ryhmässä. Tutkimuksen PCYC-1130-CA tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 5, ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 5.

Taulukko 5: Tutkimuksen PCYC-1130-CA tehoa koskevat tulokset

	IMBRUVICA + obinututsumabi N = 113	Klorambusiili + obinututsumabi N = 116
Päätetapahtuma		
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	19,0 (15,1; 22,1)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,23 (0,15; 0,37)	
Kokonaisvasteluku^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

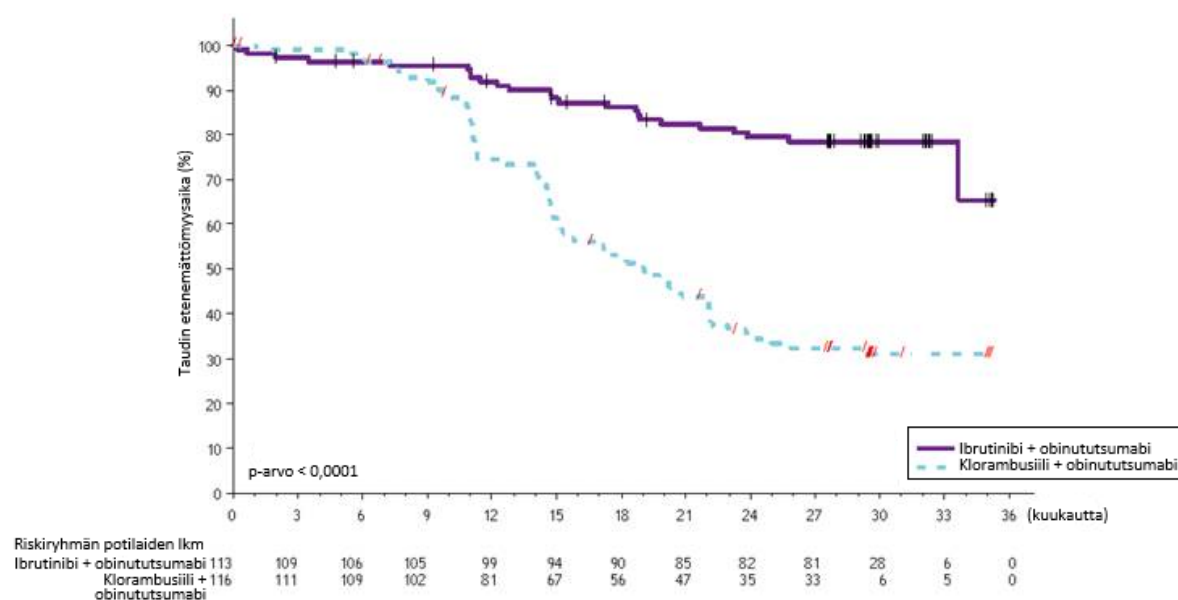
CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response).

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Mukana IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneesta ryhmästä 1 potilas, jolla täydellinen vaste, mutta luuydin toipui epätäydellisesti (incomplete marrow recovery, CRi).

^c PR = PR + nPR.

Kuva 5: Tutkimuksen PCYC-1130-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Ibrutinibihoidon teho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa (17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), jossa taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,15 (95 %:n luottamusväli [0,09; 0,27]), kuten taulukossa 6 esitetään. Taudin etenemättömyysajan 2 vuoden estimaatit suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa

sairastavassa potilasjoukossa olivat IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneilla 78,8 % (95 %:n luottamusväli [67,3; 86,7]) ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneilla 15,5 % (95 %:n luottamusväli [8,1; 25,2]).

Taulukko 6: Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (tutkimus PCYC-1130-CA)

	N	Riskisuhde (HR)	95 %:n luottamusväli
Kaikki tutkittavat	229	0,231	0,145; 0,367
Suuri riski (17p-deleetio/TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)			
Kyllä	148	0,154	0,087; 0,270
Ei	81	0,521	0,221; 1,231
17p-deleetio/TP53-mutaatio			
Kyllä	41	0,109	0,031; 0,380
Ei	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
17p-deleetio	32	0,141	0,039; 0,506
11q-deleetio	35	0,131	0,030; 0,573
Muut	162	0,302	0,176; 0,520
Mutatoitumaton IGHV-geeni			
Kyllä	123	0,150	0,084; 0,269
Ei	91	0,300	0,120; 0,749
Ikä			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai-luokituksen aste			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvä ECOG-toimintakykyluokka			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1–2	119	0,239	0,130; 0,438

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

Kaikkien vaikeusasteiden infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 25 %:lla IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 58 %:lla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista. 3. asteen tai vaikeampiasteisia tai vakavia infuusioon liittyneitä reaktioita havaittiin 3 %:lla IMBRUVICAn ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 9 %:lla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneista potilaista.

*Vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneet kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat
Monoterapia*

IMBRUVICAn turvallisuus ja teho kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla osoitettiin yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa ja yhdessä satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa. Avoimessa monikeskustutkimuksessa (PCYC-1102-CA) oli mukana 51 uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta, jotka saivat lääkettä 420 mg kerran vuorokaudessa. IMBRUVICAA annettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Iän mediaani oli 68 vuotta (vaihteluväli: 37–82 vuotta), ajan mediaani diagnoosista oli 80 kuukautta ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–12 hoitoa). Aiempia hoitoja olivat nukleosidianalogihoito 92,2 %:lla, rituksimabihoito 98,0 %:lla, hoito alkyloivilla aineilla 86,3 %:lla, bendamustiinihoito 39,2 %:lla ja ofatumumabihoito 19,6 %:lla potilaista. Lähtötilanteessa 39,2 %:lla potilaista oli Rai-luokituksen mukaan asteen 4 tauti, 45,1 %:lla oli suurikokoinen kasvain (≥ 5 cm), 35,3 %:lla oli 17p-deleetio ja 31,4 %:lla oli 11q-deleetio.

Tutkijat ja riippumaton arviointikomitea arvioivat kokonaisvasteluvun IWCLL 2008 -kriteereiden mukaisesti. Riippumaton arviointikomitea arvioi, että 51:n uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta tautia sairastavan potilaan kokonaisvasteluku 16,4 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen oli 64,7 % (95 %:n luottamusväli: 50,1 %; 77,6 %), joista kaikki olivat osittaisia vasteita. Kokonaisvasteluku, mihin sisältyy osittainen vaste, johon liittyy lymfosytoosi, oli 70,6 %. Ajan mediaani vasteen alkamiseen oli 1,9 kuukautta. Vasteen kestoaika oli 3,9 – yli 24,2 kuukautta. Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu.

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAA verrattiin ofatumumabiin (PCYC-1112-CA), oli mukana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita. Potilaat (n = 391) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICAA 420 mg päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai enintään 12 annosta ofatumumabia (300/2000 mg). Taudin edettyä 57 ofatumumabiryhmään satunnaistettua potilasta siirtyi IMBRUVICA-hoitoon taudin edettyä. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 30–88 vuotta), ja miehiä oli 68 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 91 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–13 hoitoa). Lähtötilanteessa 58 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain. Kolmellakymmenellä kahdella prosentilla potilaista oli 17p-deleetio (näistä potilaista 50 %:lla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio), 24 %:lla oli 11q-deleetio, ja 47 %:lla oli mutatoitumaton IGHV-geeni.

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) osoitti kuoleman riskin tai taudin etenemisriskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 78 %. Kokonaiselossaoloajan (overall survival, OS) analyysi osoitti kuoleman riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 57 %. Tutkimuksen PCYC-1112-CA tehon tulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tehon tulokset (tutkimus PCYC-1112-CA)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumabi N = 196
Taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) mediaani	Ei saavutettu	8,1 kuukautta
Kokonaiselossaoloaika ^a	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,215 [95 %:n luottamusväli: 0,146; 0,317]	
	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,434 [95 %:n luottamusväli: 0,238; 0,789] ^b	
	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,387 [95 %:n luottamusväli: 0,216; 0,695] ^c	
Kokonaisvasteluku ^{d, e} (%)	42,6	4,1
Kokonaisvasteluku, mukaan lukien osittainen vaste, johon liittyy lymfosytoosi (%)	62,6	4,1

PR = osittainen vaste (partial response)

^a Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, kokonaiselossaoloajan $p < 0,005$.

^b Potilaat, jotka oli satunnaistettu saamaan ofatumumabia, arvioitiin tällöin IMBRUVICA-hoitoa aloitettaessa.

^c Herkkyysanalyysi, jossa ofatumumabihoidosta pois siirtyneitä potilaita ei arvioitu ensimmäisen IMBRUVICA-annoksen ottamispäivänä.

^d IRC:n mukaan. Vasteen varmistaminen edellytti TT-kuvauksen uusimista.

^e Kaikki saavutetut osittaiset vasteet; $p < 0,0001$ kokonaisvasteluvun suhteen.

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 9 kuukautta

Teho oli samankaltainen potilaiden kaikissa tutkituissa osajoukoissa, mukaan lukien potilaat, joilla oli tai ei ollut 17p-deleetio, joka oli ennalta määritelty ositustekijä (taulukko 8).

Taulukko 8: Etenemättömyysajan analyysi osajoukoittain (tutkimus PCYC-1112-CA)

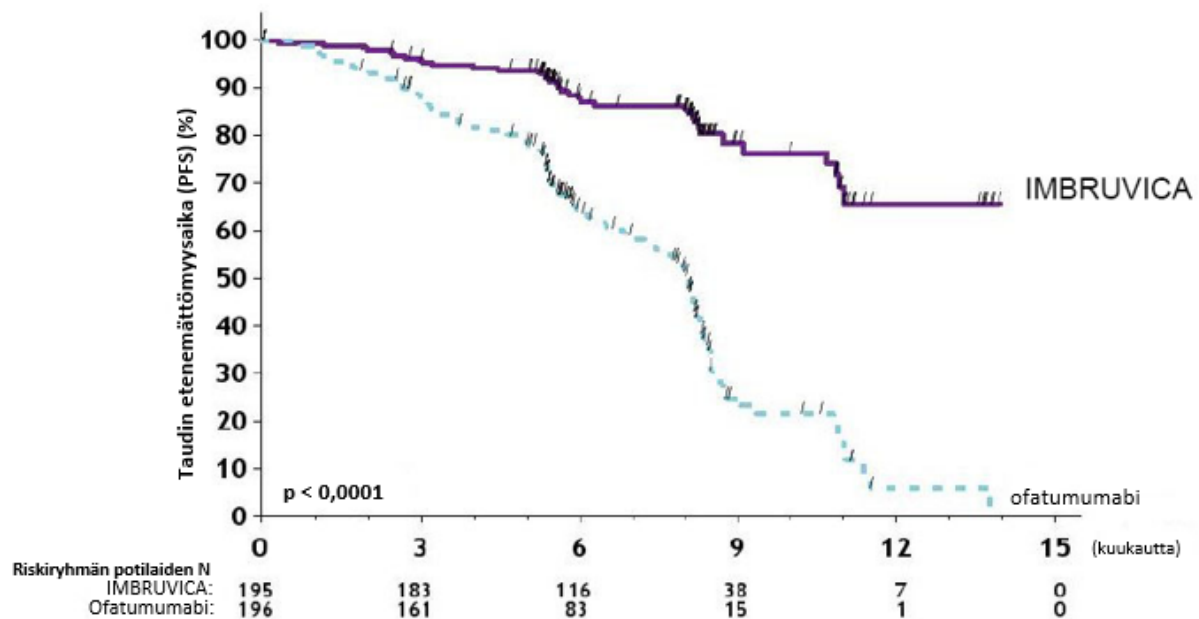
	N	Riskisuhde	95 % CI
Kaikki tutkittavat	391	0,210	(0,143; 0,308)

17P-deleetio			
Kyllä	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriinianalogihoitoon reagoimaton sairaus			
Kyllä	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ikä			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aikaisempien hoitojen lukumäärä			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskisuhde perustuu osittamattomaan analyysiin

Taudin etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 6.

Kuva 6: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä, ITT) Kaplan-Meier-käyrä

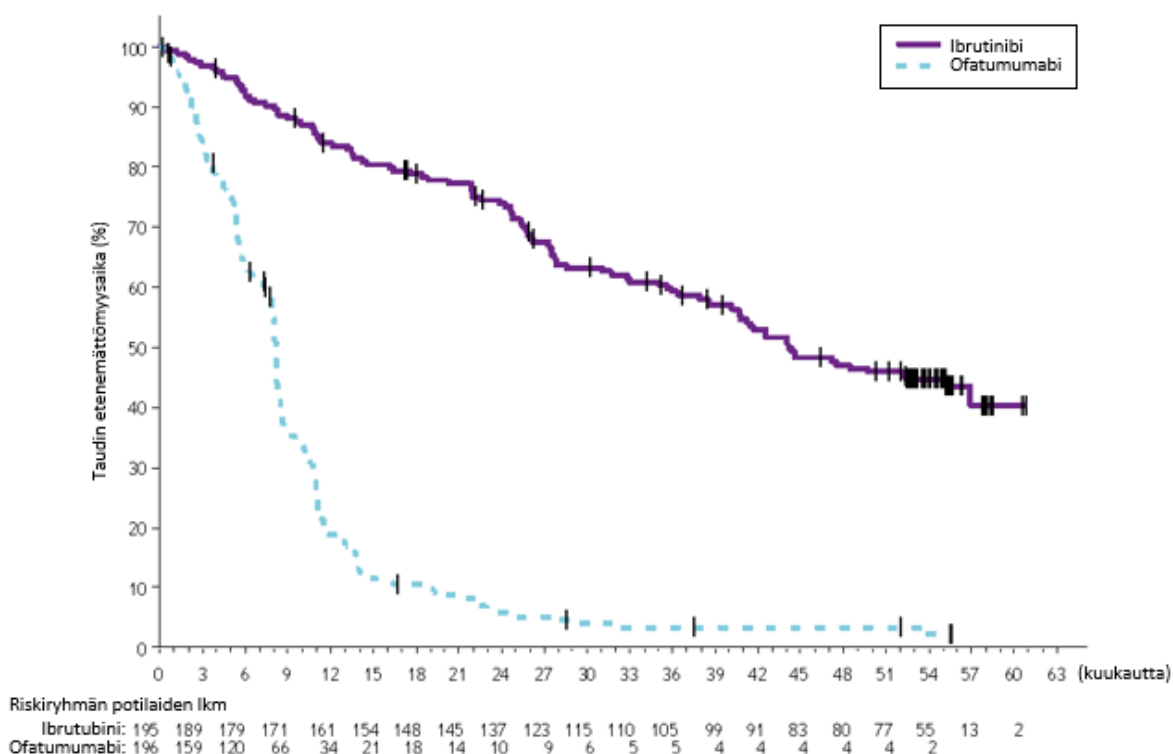


56 kuukauden seuranta

Tutkimuksen PCYC-1112-CA tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 56 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvion perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 86 %:n vähenemä. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaani oli IMBRUVICA-ryhmässä 44,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [38,54; 56,87]) ja ofatumumabiryhmässä 8,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [7,79; 8,25]); riskisuhde (HR) = 0,14 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,19]). Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 7. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 87,2 % verrattuna 22,4 %:iin ofatumumabiryhmässä. Pitkäaikaisseurannan aikana yhteensä 196 ofatumumabihoito-ryhmään alun perin satunnaistetuista tutkittavista 133 tutkittavaa (67,9 %) siirtyi ibrutinibistikkäishoitoon. IMBRUVICA-ryhmässä 60 kuukauden kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin kiintopiste-estimaatti oli 62,2 %.

Tutkimuksessa PCYC-1112-CA ibrutinibin hoitoteho oli yhdenmukainen kaikilla suuren riskin potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio ja/tai mutatoitumaton IGHV-geeni.

Kuva 7: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan 56 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan aiemmin hoitoa saaneille potilaille arvioitiin edelleen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAA yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin (BR) kanssa verrattiin lumevalmisteen, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmään (tutkimus CLL3001). Potilaat (n = 578) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICAA 420 mg:n annoksina päivittäin tai lumevalmistettä yhdistelmänä bendamustiinin ja rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikki potilaat saivat bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää enintään kuusi 28 päivän pituisia hoitosykliä. Bendamustiinia annettiin annoksina 70 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisina infuusioina hoitosyklin 1 päivinä 2 ja 3 sekä hoitosyklien 2–6 päivinä 1 ja 2. Hoitosykliä annettiin enintään 6. Rituksimabia annettiin annoksena 375 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1 ja annoksena 500 mg/m² hoitosyklien 2–6 päivänä 1. Yhdeksänkymmentä potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmisteen, bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää, siirtyi IMBRUVICA-hoitoon sen jälkeen, kun riippumaton arviointikomitea oli vahvistanut taudin etenevän. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 31–86 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 91 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 6 vuotta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–11 hoitoa). Lähtötilanteessa 56 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain, ja 26 %:lla potilaista oli 11q-deleetio.

Riippumaton arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) IWCLL-kriteerien mukaisesti. Tutkimuksen CLL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus CLL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + BR N = 289	Lumevalmiste + BR N = 289
----------------	---------------------------	------------------------------

Taudin etenemättömyysaika ^a		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	Ei saavutettu	13,3 (11,3; 13,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,203 [95 %:n luottamusväli: 0,150; 0,276]	
Kokonaisvasteluku ^b %	82,7	67,8
Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) ^c	Riskisuhde (HR) = 0,628 [95 %:n luottamusväli: 0,385; 1,024]	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, kokonaisvasteluku (ORR) (täydellinen vaste, täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti, nodulaarinen osittainen vaste, osittainen vaste).

^c Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania.

Waldenströmin makroglobulinemia

Monoterapia

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian (IgM-immunoglobuliinia tuottava lymfoplasmasyyttinen lymfooma) hoidossa arvioitiin 63 aiempaa hoitoa saaneella potilaalla avoimessa, yhden ryhmän monikeskustutkimuksessa. Potilaiden iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 44–86 vuotta), ja miehiä oli 76 % potilaista ja valkoihoisia 95 %. Kaikkein potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 74 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–11 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 35 g/l, ja 60 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiini \leq 110 g/l eli 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 420 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR).

Kokonaisvastelukua ja vasteen kestoajaa (duration of response, DOR) arvioitiin kolmannessa Waldenströmin makroglobulinemiaa käsitelleessä kansainvälisessä työryhmässä (the Third International Workshop of Waldenström's Macroglobulinaemia) käyttöön otettujen kriteerien mukaisesti. Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10: Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kestoaja (duration of response, DOR)

	Yhteensä (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 %:n luottamusväli (%)	(76,5; 94,4)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) (%)	14,3
Osittainen vaste (PR) (%)	55,6
Vähäinen vaste (MR) (%)	17,5
Vasteen kestoajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NR (0,03+, 18,8+)

NR = ei saavutettu (not reached); MR = vähäinen vaste (minor response); PR = osittainen vaste (partial response);

VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response); ORR = MR+PR+VGPR

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 14,8 kuukautta

Ajan mediaani vasteen alkamiseen oli 1,0 kuukausi (vaihteluväli: 0,7–13,4 kuukautta).

Myös riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee, IRC) arvioi tehoa koskevat tulokset, ja kokonaisvasteluvuksi todettiin 83 %, jolloin erittäin hyvän osittaisen vasteen osuus oli 11 % ja osittaisen vasteen osuus 51 %.

Yhdistelmähoito

IMBRUVICAn turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa arvioitiin lisäksi aiemmin hoitamattomilla tai aiempaa hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmään (PCYC-1127-CA). Potilaat (n = 150) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin tai lumelääkettä yhdistelmänä rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Rituksimabia

annettiin viikoittain annos 375 mg/m² neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 1–4). Tämän jälkeen jälkeen annettiin toinen hoitajakso, jossa rituksimabia annettiin viikoittain neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 17–20).

Potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 36–89 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 79 %. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 7 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Neljäkymmentäviisi prosenttia potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja 55 % potilaista oli saanut aiempaa hoitoa. Ajan mediaani diagnoosista oli 52,6 kuukautta (aiemmin hoitamattomat potilaat = 6,5 kuukautta, ja aiempaa hoitoa saaneet potilaat = 94,3 kuukautta). Aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–6 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 32 g/l (vaihteluväli: 6–83 g/l), ja 63 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiiniarvo ≤ 110 g/l). MYD88 L265P -mutaatioita oli 77 %:lla potilaista, niitä ei ollut 13 %:lla potilaista, ja 9 %:lla mutaatiostatus ei ollut arvioitavissa.

Riippumattoman arviointikomitean taudin etenemättömyysajasta (PFS) tekemä arvio osoitti, että kuoleman tai taudin etenemisen riski väheni IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 80 %. Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 11, ja taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä on kuvassa 8. Taudin etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomilla potilailla, aiempaa hoitoa saaneilla potilailla sekä potilailla, joilla oli tai ei ollut MYD88 L265P -mutaatioita, olivat yhdenmukaiset hoitoaikeen mukaiselle potilasjoukolle raportoidun taudin etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

Taulukko 11: Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + rituksimabi N = 75	Lumelääke + rituksimabi N = 75
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	20,3 (13,7; 27,6)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,20 (0,11; 0,38)	
Aika seuraavaan hoitoon		
Mediaani (95 % :n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,1 (11,1; NE)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,1 (0,04; 0,23)	
Paras kokonaisvasteluku (%)		
CR	2,7	1,3
VGPR	22,7	4,0
PR	46,7	26,7
MR	20,0	14,7
Kokonaisvasteluku (CR, VGPR, PR, MR)^b (%)	92,0	46,7
Kokonaisvasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 36,4+)	24,8 (1,9; 30,3+)
Vasteluku (CR, VGPR, PR)^b (%)	72,0	32,0
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Hemoglobiiniarvon pitkäkestoinen paraneminen^{b, c} (%)	73,3	41,3

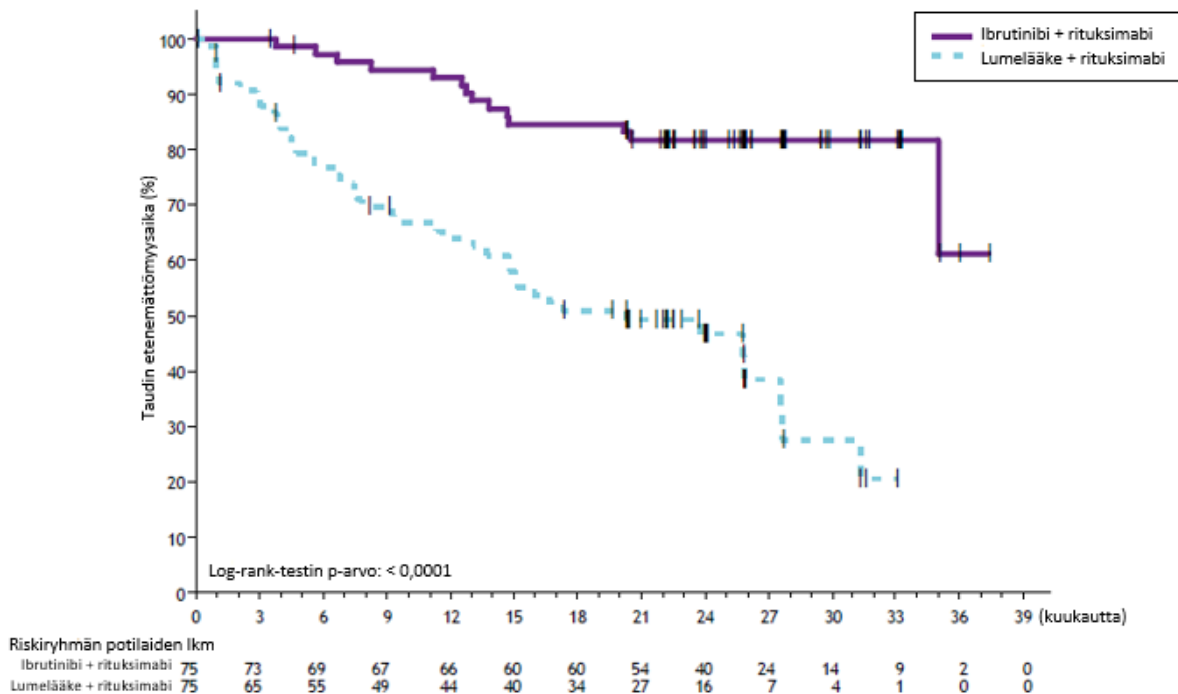
CR = täydellinen vaste (complete response); MR = vähäinen vaste (minor response); NE = ei arvioitavissa (not estimable); PR = osittainen vaste (partial response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

^b Vastelukuun liittyvä p-arvo oli < 0,0001.

^c Määritelty ≥ 20 g/l lisäykseksi lähtötilanteesta lähtötilanteen arvosta riippumatta tai suurenemiseksi arvoon > 110 g/l sekä ≥ 5 g/l lisäykseksi, jos lähtötilanteen arvo oli ≤ 110 g/l.
Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 26,5 kuukautta.

Kuva 8: Tutkimuksen PCYC-1127-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



3. tai 4. asteen infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 1 %:lla IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista ja 16 %:lla lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmää saaneista potilaista.

Kasvainsolujen äkillistä lisääntymistä, joka oli havaittavissa IgM-pitoisuuden suurenemisena, esiintyi 8,0 %:lla tutkittavista IMBRUVICAn ja rituksimabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 46,7 %:lla tutkittavista lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Tutkimuksessa PCYC-1127-CA oli erillinen monoterapiaryhmä, jossa oli 31 Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavaa potilasta. Nämä potilaat olivat saaneet aiempaa hoitoa, heille aiemmin annettu rituksimabia sisältänyt hoito oli epäonnistunut, ja he saivat IMBRUVICA-monoterapiaa. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 47–90 vuotta). Kahdeksallakymmenellä prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 19 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Monoterapiaryhmässä havaittu vasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 71 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 42 %). Monoterapiaryhmässä havaittu kokonaisvasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 87 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 42 %, vähäinen vaste 16 %). Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana oli 34 kuukautta (vaihteluväli: 8,6+ – 37,7 kuukautta), vasteen keston mediaania ei ole saavutettu.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset IMBRUVICA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien manttelisolulymfooman, kroonisen lymfaattisen leukemian ja lymfoplasmasyyttisen lymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibrutinibi imeytyy nopeasti, ja T_{\max} :n mediaani on 1–2 tuntia. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus paastotilassa ($n = 8$) oli 2,9 % (90 %:n luottamusväli = 2,1–3,9), ja se kaksinkertaistui, kun lääke otettiin aterian yhteydessä. Ibrutinibin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi erilainen erilaisia B-solusyöpiä sairastavilla potilailla. Ibrutinibialtistus suurenee annoksilla 840 mg:aan saakka. 560 mg:n annoksia käyttäneillä potilailla havaittu vakaan tilan AUC on (keskiarvo \pm keskihajonta) 953 ± 705 ng·h/ml. Paastotilassa otetun ibrutinibin altistus oli noin 60 % (AUC_{last}) verrattuna altistukseen, kun lääke otettiin 30 minuuttia ennen runsasrasvaista aamiaista tai 30 minuuttia (ei paastotilassa) tai 2 tuntia tällaisen aamiaisen jälkeen.

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) pelkän ibrutinibin käyttöön verrattuna olivat AUC_{0-24} -arvon osalta 83 % (68–102 %), AUC_{last} -arvon osalta 92 % (78–110 %) ja C_{\max} -arvon osalta 38 % (26–53 %).

Jakautuminen

Ibrutinibista 97,3 % sitoutui palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*, mikä ei ollut pitoisuuksilla 50–1000 ng/ml konsentraatiosta riippuvainen. Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus ($V_{d,ss}/F$) oli noin 10000 l.

Metabolia

Ibrutinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä, jolloin muodostuu dihydrodiolimetaboliitti, jolla on noin 15 kertaa heikompi BTK:ta estävä vaikutus ibrutinibiin verrattuna. CYP2D6:n osallistuminen ibrutinibin metaboliaan vaikuttaa olevan hyvin vähäistä.

Näin ollen varotoimet eri CYP2D6-genotyyppien suhteen eivät ole tarpeen.

Eliminaatio

Näennäinen puhdistuma (CL/F) on noin 1000 l/h. Ibrutinibin puoliintumisaika on 4–13 tuntia. Terveille tutkittaville annetusta radioaktiivisesti merkitystä [^{14}C]-ibrutinibikerta-annoksesta noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi 168 tunnin kuluessa, jolloin suurin osa (80 %) erittyi ulosteisiin ja < 10 % virtsaan. Radioaktiivisesti merkitystä lääkaineesta noin 1 % erittyi muuttumattomana ibrutinibina ulosteisiin, mutta ei yhtään virtsaan.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikka osoitti, että ikä ei vaikuta merkittävästi ibrutinibin puhdistumaan verenkierrosta.

Pediatriset potilaat

IMBRUVICAlla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 18-vuotiailla potilailla.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettiset tiedot osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta merkittävästi ibrutinibin puhdistumaan verenkierrosta.

Rotu

Tiedot ovat riittämättömiä, jotta voitaisiin arvioida rodun mahdollista vaikutusta ibrutinibin farmakokinetiikkaan.

Paino

Populaatiofarmakokineettiset tiedot osoittivat, että painolla (vaihteluväli: 41–146 kg; keskiarvo [keskihajonta]: 83 [19] kg) oli vähäinen vaikutus ibrutinibin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Ibrutinibin munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä, sillä virtsaan erittyy metaboliitteina < 10 % annoksesta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ei ole tähän mennessä tehty spesifisiä tutkimuksia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tai dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Ibrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa koskenut tutkimus tehtiin syöpää sairastamattomilla tutkittavilla, joille annettiin paastotilassa 140 mg:n kerta-annos lääkevalmistetta. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksessa oli huomattavia yksilöllisiä eroja, mutta ibrutinibialtistuksen (AUC_{last}-arvon) havaittiin suurentuneen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (n = 6, Child–Pugh-luokka A) keskimäärin 2,7-kertaiseksi, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (n = 10, Child–Pugh-luokka B) keskimäärin 8,2-kertaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (n = 8, Child–Pugh-luokka C) keskimäärin 9,8-kertaiseksi. Myös vapaan ibrutinibin osuus plasmassa suureni vajaatoiminnan vaikeusasteen myötä, jolloin lisäys oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,0 %, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,8 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 4,8 % verrattuna 3,3 %:iin tässä tutkimuksessa kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Altistuksen (AUC_{unbound, last}-arvon) sitoutumattomalle ibrutinibilille arvioidaan suurenevan vastaavasti lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 4,1-kertaiseksi, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 9,8-kertaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 13-kertaiseksi (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö CYP:n substraattien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ibrutinibi on CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n sekä suolistossa (mutta ei maksassa) CYP3A4:n heikko, reversiibeli estäjä ja että sillä ei ole kliinisesti oleellista aikariippuvaista CYP1A2:ta, CYP2B6:tta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää ja CYP2D6:tta estävää vaikutusta. Ibrutinibin dihydrodiolimetaboliitti on CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2D6:n heikko estäjä. Dihydrodiolimetaboliitti on enintään heikko CYP450-isoentsyymien induktori *in vitro*. Ibrutinibi on herkkä CYP3A4:n substraatti, mutta sillä ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta omaan altistukseensa.

Samanaikainen käyttö kuljetusproteiinien substraattien/estäjien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ibrutinibi ei ole P-gp:n eikä OCT2:ta lukuun ottamatta muiden merkittävien kuljetusproteiinien substraatti. Dihydrodiolimetaboliitti ja muut metaboliitit ovat P-gp:n substraatteja. Ibrutinibi on P-gp:n ja BCRP:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja koiralla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia. Ibrutinibin todettiin aiheuttavan sekä rotille että koirille kummallekin lajille haittavaikutuksettomina (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) annoksina 30 mg/kg/vrk maha-suolikanavan vaikutuksia (pehmeät ulosteet/ripuli ja/tai tulehdus) ja lymfoidista vajetta. Kliinisen annoksen 560 mg/vrk keskialtistuksen (AUC) perusteella AUC-suhteet NOAEL-annoksilla olivat urosrotilla 2,6 ja naarasrotilla 21, ja uroskoirilla 0,4 ja naaraskoirilla 1,8. Pienimmän havaittavan vaikutuksen (Lowest Observed Effect Level, LOEL) aiheuttavan annoksen (60 mg/kg/vrk) marginaali on koiralla 3,6-kertainen (urokset) ja 2,3-kertainen (naaraat). Rottakokeissa urosrotalla havaittiin keskivaikeaa haiman rauhasrakkulasoluatrofiaa (katsotaan haitalliseksi) annoksilla ≥ 100 mg/kg (AUC-altistusmarginaali 2,6-kertainen), mutta sitä ei havaittu naarailta annoksiin 300 mg/kg/vrk saakka tutkittuna (AUC-altistusmarginaali 21,3-kertainen). Kun naarasrotat saivat annoksia ≥ 100 mg/kg/vrk (AUC-altistusmarginaali 20,3-kertainen), niillä havaittiin hohkaluun ja tiivisluun lievää vähenemistä. Kaikki maha-suolikanavan, lymfoidiset ja luuston löydökset korjautuivat 6–13 viikon palautumisjakson aikana. Haiman löydökset korjautuivat osittain vastaavan palautumisjakson aikana.

Nuorilla eläimillä ei ole tehty toksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus/geenitoksisuus

Ibrutinibi ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä siirtogeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa suun kautta annetut annokset olivat enintään 2000 mg/kg/vrk. Altistusmarginaali oli tällöin noin 23-kertainen (urokset) – 37-kertainen (naaraat) ibrutinibiannoksia 560 mg/vrk käyttäneiden ihmisten AUC:hen verrattuna.

Ibrutinibilla ei ole bakteeri-, nisäkässolu- tai hiirikokeiden perusteella geenitoksisia ominaisuuksia.

Lisääntymistoksisuus

Tiineille rotille annettuna ibrutinibiin liittyi annoksella 80 mg/kg/vrk lisääntynyttä implantaation jälkeistä alkiokuolleisuutta ja viskeraalisten (sydämen ja suurten verisuonten) epämuodostumien ja luostumuutosten lisääntymistä altistusmarginaalilla, joka oli 14-kertainen 560 mg:n vuorokausiannoksia käyttäneiden potilaiden AUC:hen verrattuna. Ibrutinibiin liittyi annoksilla ≥ 40 mg/kg/vrk sikiön painon vähenemistä (AUC-suhde $\geq 5,6$ verrattuna potilaiden käyttämään 560 mg:n vuorokausiannokseen). Sikiön NOAEL oli näin ollen 10 mg/kg/vrk (noin 1,3 kertaa ibrutinibin AUC annoksella 560 mg vuorokaudessa) (ks. kohta 4.6).

Tiineille kaniineille annettuna ibrutinibiin liittyi annoksella 15 mg/kg/vrk tai enemmän luuston epämuodostumia (yhteensulautuneet kehittyvän rintalastan osat), ja annoksella 45 mg/kg/vrk lisääntynyttä implantaation jälkeistä alkiokuolleisuutta. Ibrutinibi aiheutti kaniineille epämuodostumia annoksella 15 mg/kg/vrk (noin 2,0-kertainen altistus [AUC] manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille annettaviin ibrutinibiannoksiin 560 mg/vrk nähden ja 2,8-kertainen altistus kroonista lymfaattista leukemiaa tai Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden ibrutinibiannoksiin 420 mg/vrk nähden). Sikiön NOAEL oli näin ollen 5 mg/kg/vrk (noin 0,7 kertaa ibrutinibin AUC annoksella 560 mg vuorokaudessa) (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn suurimmallakaan testatulla annoksella 100 mg/kg/vrk (ihmisen vastaava annos [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg/vrk).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Kalvopäällyste

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit ja IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli
Polyvinyylialkoholi
Talkki

Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

Makrogoli
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä polyvinyylikloridilaminaatista (PVC) ja polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) / alumiinista valmistettu läpipainopakkaus kartonkisessa taskupakkauksessa. Yksi kartonkikotelo sisältää (28 kalvopäällysteistä tablettia) 2 taskupakkausta.

10 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä polyvinyylikloridilaminaatista (PVC) ja polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) / alumiinista valmistettu läpipainopakkaus kartonkisessa taskupakkauksessa. Yksi kartonkikotelo sisältää (30 kalvopäällysteistä tablettia) 3 taskupakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/945/007 – 28 tablettia (kaksi 14 tabletin taskupakkausta)
EU/1/14/945/008 – 30 tablettia (kolme 10 tabletin taskupakkausta)

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/945/009 – 28 tablettia (kaksi 14 tabletin taskupakkausta)

EU/1/14/945/010 – 30 tablettia (kolme 10 tabletin taskupakkausta)

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/945/011 – 28 tablettia (kaksi 14 tabletin taskupakkausta)

EU/1/14/945/005 – 30 tablettia (kolme 10 tabletin taskupakkausta)

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/945/012 – 28 tablettia (kaksi 14 tabletin taskupakkausta)

EU/1/14/945/006 – 30 tablettia (kolme 10 tabletin taskupakkausta)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. lokakuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

IMBRUVICA kovat kapselit

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

IMBRUVICA kalvopäällysteiset tabletit

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Tutkimuksen 1112 taudin etenemistä ja kuolemia koskevien tulosten vuosittaisten päivitysten toimittaminen – toimitettava, kunnes ibrutinibihoitoryhmän tulokset eli 70 % on valmiina, mihin sisältyy mieluiten myös tiedot etenemättömyysajasta seuraavan linjan hoidon yhteydessä (PFS2) tai vähintään seuraavan hoidon kesto aika.	2Q 2019

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO, 140 MG:N KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/001 (90 kovaa kapselia)
EU/1/14/945/002 (120 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI, 140 MG:N KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kapselit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kapselia
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/001 (90 kovaa kapselia)
EU/1/14/945/002 (120 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO, 140 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 140 MG:N TABLETTI (28 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 140 MG:N TABLETTI (30 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Kun otat tabletin, merkitse viikonpäivä tai päivämäärä sille tarkoitettuun kohtaan.

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohtat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 140 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO, 280 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 280 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 280 MG:N TABLETTI (28 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 280 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 280 MG:N TABLETTI (30 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Kun otat tabletin, merkitse viikonpäivä tai päivämäärä sille tarkoitettuun kohtaan.

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 280 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 280 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 280 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO, 420 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 420 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 420 MG:N TABLETTI (28 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 420 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 420 MG:N TABLETTI (30 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Kun otat tabletin, merkitse viikonpäivä tai päivämäärä sille tarkoitettuun kohtaan.

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 420 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 420 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 420 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO, 560 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 560 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKUPAKKAUS 560 MG:N TABLETTI (28 päivää)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 560 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 560 MG:N TABLETTI (30 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Kun otat tabletin, merkitse viikonpäivä tai päivämäärä sille tarkoitettuun kohtaan.

MITEN IMBRUVICAA OTETAAN

Käytä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan.

Ota IMBRUVICA-tabletti suun kautta, joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä, ja juo lasillinen vettä.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko tai pureskele.

Jos unohdat IMBRUVICA-annoksen, ota se mahdollisimman pian muistettuasi saman päivän aikana.

Älä ota ylimääräisiä annoksia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imbruvica 560 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 560 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 560 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit ibrutinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICAA
3. Miten IMBRUVICAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IMBRUVICAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään

Mitä IMBRUVICA on

IMBRUVICA on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena ibrutinibia. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin IMBRUVICAA käytetään

Sitä käytetään aikuisille seuraavien verisyöpien hoitoon:

- manttelisolulyymfooma (imusolmukkeissa esiintyvä syöpätyyppi), jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon
- krooninen lymfaattinen leukemia (lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi, joka vaikuttaa myös imusolmukkeisiin). IMBRUVICAA käytetään potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon
- Waldenströmin makroglobulinemia, joka on lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi. IMBRUVICAA käytetään, jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon tai jos vasta-aineen kanssa annettu solunsalpaajahoito ei sovellu käytettäväksi potilaalle.

Miten IMBRUVICA vaikuttaa

Manttelisolulyymfoomassa, kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa ja Waldenströmin makroglobulinemiassa IMBRUVICA vaikuttaa estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa. Brutonin tyrosiinikinaasi on elimistön valkuaisaine, joka saa syöpäsolut kasvamaan ja pysymään elossa. Tämän valkuaisaineen toimintaa estämällä IMBRUVICA auttaa tappamaan syöpäsoluja ja vähentämään niiden määrää. Se myös hidastaa syövän pahenemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICAA

Älä ota IMBRUVICAA

- jos olet allerginen ibrutinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät rohdoslääke mäkikuismaa, jota käytetään masennuksen hoitoon. Jos olet tästä epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat IMBRUVICAA:

- jos sinulla on joskus ollut epätavallisia mustelmia tai verenvuotoa tai käytät jotakin verenvuotoriskiä lisäävää lääkettä tai ravintolisää (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA**)
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeasteista sydämen vajaatoimintaa tai jos sinulla on seuraavia tuntemuksia: hengenahdistusta, heikotusta, heitehuimausta, pyörtymisen tunnetta, pyörtymistä tai pyörrytystä, rintakipua tai jalkojen turpoamista
- jos sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus, etenkin jos se saattaa vaikuttaa ruoan imeytymiseen tai lääkkeiden imeytymiseen mahasta tai suolistosta
- jos sinulle suunnitellaan jotakin leikkausta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään IMBRUVICAn ottamisen joksikin aikaa (3–7 päiväksi) ennen leikkausta ja sen jälkeen.
- jos sinulla on joskus ollut tai nyt saattaa olla hepatiitti B -infektio, koska IMBRUVICA voi aiheuttaa B-hepatiitin aktivoitumisen uudelleen. Lääkärin pitää ennen hoidon aloittamista tutkia tarkoin, onko potilaalla tällaisen infektion oireita.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen ottamista.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset tai joku toinen havaitsee sinulla IMBRUVICA-hoidon aikana muistamattomuutta, ajatteluvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näkökyvyn menetyksen, sillä nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta, mutta vakavasta, aivojen infektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).

Kokeet ja tutkimukset ennen hoitoa ja hoidon aikana

Tuumorilyysioireyhtymä: Syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen. Tästä saattaa aiheutua muutoksia munuaisten toimintaan, sydämen rytmihäiriöitä tai kouristuksia. Lääkäri tai muu terveystyöntekijä saattaa ottaa verikokeita tuumorilyysioireyhtymän tarkistamiseksi.

Lymfositosi: Laboratoriokokeissa saatetaan todeta, että veressäsi olevien valkosolujen (lymfosyyttien) määrä on suurentunut muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämä on odotettavissa oleva vaikutus ja saattaa kestää muutaman kuukauden ajan. Se ei välttämättä tarkoita sitä, että verisyöpäsi pahenee. Lääkäri tutkii verenkuvan ennen hoitoa ja hoidon aikana ja saattaa harvinaisissa tapauksissa määrätä sinulle jonkin muun lääkkeen. Kysy lääkäriltä, mitä testitulokset tarkoittavat.

Lapset ja nuoret

IMBRUVICAA ei saa antaa lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita ja ravintolisää. Tämä johtuu siitä, että IMBRUVICA voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Myös jotkut muut lääkkeet voivat muuttaa IMBRUVICAn vaikutusta.

IMBRUVICAn käytön aikana saattaa esiintyä tavanomaista herkemmin verenvuotoja. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille, jos käytät muita sellaisia lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä. Tällaisia ovat:

- asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja naprokseeni
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini, hepariini tai muut verisuonitukoksia estävät lääkkeet

- ravintolisät, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, kuten kalaöljy, E-vitamiini tai pellavansiemenet.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen IMBRUVICAn ottamista.

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. IMBRUVICAn tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos käytät IMBRUVICAA yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- antibiooteiksi kutsuttuja lääkkeitä bakteeri-infektioiden hoitoon, kuten klaritromysiiniä, telitromysiiniä, siprofloksasiinia, erytromysiiniä tai rifampisiinia
- sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten posakonatsolia, ketokonatsolia, itrakonatsolia, flukonatsolia tai vorikonatsolia
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten ritonaviiria, kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, sakinaviiria, amprenaviiria, atansanaviiria tai fosamprenaviiria
- solunsalpaajahoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun estoon käytettäviä lääkkeitä, kuten aprepitanttia
- masennuslääkkeitä, kuten nefatsodonia
- muiden syöpien hoitoon käytettäviä kinaasin estäjäiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten kritsotinibia tai imatinibia
- korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon käytettäviä kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten diltiatseemia tai verapamiilia
- korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon käytettäviä statiineiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten rosuvastatiinia
- sydänlääkkeitä/rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaronia tai dronedaronia
- kouristuskohtausten estoon tai epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä tai kolmoishermostöäryksiksi kutsutun kasvojen kiputilan hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen IMBRUVICAn ottamista.

Jos käytät digoksiinia (sydänlääke) tai metotreksaattia (muiden syöpien hoitoon tai immuunipuolustusjärjestelmän aktiivisuuden vähentämiseen esim. nivelreuman tai psoriaasin hoidossa), se on otettava vähintään 6 tuntia ennen IMBRUVICAn ottamista tai vähintään 6 tuntia sen jälkeen.

IMBRUVICA ruuan kanssa

Älä ota IMBRUVICAA greipin tai pomeranssin (karvasappelsiinin) kanssa – tämä koskee niiden syömistä, mehun juomista tai niitä mahdollisesti sisältävien ravintolisien käyttöä. Greippi ja pomeranssi saattavat lisätä IMBRUVICAn määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. IMBRUVICAA ei saa käyttää raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoa IMBRUVICAn käytöstä raskaana oleville naisille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan IMBRUVICA-hoidon jälkeen välttääkseen raskauden alkamisen IMBRUVICA-hoidon aikana. Jos käytät hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten ehkäisytabletteja tai muuta hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun on käytettävä sen lisäksi myös estemenetelmää (esim. kondomia).

- Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi.
- Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa olla väsymystä tai huimausta IMBRUVICAn ottamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai työkalujen tai koneiden käyttökykyysi.

IMBRUVICA sisältää natriumia

IMBRUVICA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten IMBRUVICAA otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon IMBRUVICAA otetaan

Manttelisolulymfooma

Suosittelut IMBRUVICA-annos on neljä kapselia (560 mg) kerran päivässä.

Krooninen lymfaattinen leukemia/Waldenströmin makroglobulinemia

Suosittelut IMBRUVICA-annos on kolme kapselia (420 mg) kerran päivässä.

Lääkäri saattaa säätää annosta.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota kapselit suun kautta ja juo lasillinen vettä.
- Ota kapselit joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.
- Niele kapselit kokonaisina. Älä avaa, riko tai pureskele niitä.

Jos otat enemmän IMBRUVICAA kuin sinun pitäisi

Jos otat IMBRUVICAA enemmän kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota kapselit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa IMBRUVICAA

- Jos unohdat annoksen, voit ottaa sen mahdollisimman pian samana päivänä, ja seuraavana päivänä palataan normaaliin hoitoaikatauluun.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
- Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat seuraavan annoksen.

Jos lopetat IMBRUVICAn käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta IMBRUVICAn ottaminen ja mene heti lääkäriin:

kutisevaa näppyläistä ihottumaa, hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoamista; sinulla saattaa olla allerginen reaktio lääkkeelle.

Jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- kuume, vilunväristykset, särky kehossa, väsymyksen tunne, vilustumisen tai flunssan oireet, hengenahdistus; nämä saattavat olla infektion (virus-, bakteeri- tai sieni-infektion) oireita. Tällaisia saattavat olla nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektiot (ylähengitystieinfektio) tai keuhko- tai ihoinfektiot.
- mustelmat tai lisääntynyt taipumus saada mustelmia
- suun haavaumat
- päänsärky
- ummetus
- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli; lääkäri saattaa katsoa nesteytyksen ja suolojen korvaamisen tai jonkin toisen lääkkeen tarpeelliseksi
- ihottuma
- käsivarsien tai jalkojen kiputilat
- selkäkipu tai nivelkipu
- lihaskrampit, -särky tai -spasmit
- pieni verenvuotoa tyrehtyttävien verisolujen (verihiutaleiden) määrä, hyvin pieni veren valkosolumäärä, mitkä todetaan verikokeen avulla
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- korkea verenpaine.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- vaikea-asteiset koko elimistön infektiot (verenmyrkytys eli sepsis)
- virtsatieinfektiot
- nenäverenvuoto, ihonalaisesta verenvuodosta aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranpunaiset pilkut
- mahalaukun tai suoliston verenvuotoa, verta ulosteissa tai virtsassa, aiempaa runsaammat kuukautiset tai vammasta aiheutuva verenvuoto, jota ei saada tyrehtytetyksi
- nopea sydämen syke, sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, pyörrytyksen tunne, hengenahdistus, epämukavat tuntemukset rintakehässä (sydämen rytmihäiriöiden oireita)
- lisääntynyt veren valkosolumäärä tai niiden osuus, mikä todetaan verikokeen avulla
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)
- syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen (tuumorilyysioireyhtymä)
- ei-melanoottinen ihosyöpä, joka on yleisimmin okasolusyöpä tai tyvisolusyöpä
- huimaus
- näön sumeneminen
- ihon punoitus
- suuri virtsahappopitoisuus veressä (todetaan verikokeen avulla), mistä saattaa aiheutua kihti
- keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua pysyvä vaurio
- kynsien haurastuminen
- käsien tai jalkaterien tai muiden kehonosien heikkous, puutuminen, kihelmöinti tai kipu (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- maksan vajaatoiminta
- vaikeat sieni-infektiot
- sekavuus, päänsärky, johon liittyy puheen puuroutumista tai heikotuksen tunnetta; nämä saattavat olla aivojen vakavan sisäisen verenvuodon oireita
- allerginen reaktio (toisinaan vaikea), joka voi ilmetä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotuksena, nielemis- tai hengitysvaikeutena, kutiavana ihottumana (nokkosihottuma)
- ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- vaikea-asteisesti lisääntynyt veren valkosolumäärä, mikä saattaa aiheuttaa solujen paakkuuntumisen yhteen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita iholla ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IMBRUVICAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMBRUVICA sisältää

- Vaikuttava aine on ibrutinibi. Yksi kova kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa ja natriumlauryylisulfaatti (E487)
 - kapselin kuori: liivate ja titaanidioksidi (E171)
 - painomuste: shellakka, musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli (E1520).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

IMBRUVICA-kapselit ovat valkoisia, läpikuultamattomia kovia kapseleita, joissa on toisella puolella mustalla musteella merkintä ”ibr 140 mg”.

Kapselit on pakattu muovipurkkiin, jossa on polypropeeninen turvasuljain. Yksi purkki sisältää joko 90 tai 120 kapselia. Yksi pakkaus sisältää yhden purkin.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

ibrutinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICAA
3. Miten IMBRUVICAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IMBRUVICAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään

Mitä IMBRUVICA on

IMBRUVICA on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena ibrutinibia. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin IMBRUVICAA käytetään

Sitä käytetään aikuisille seuraavien verisyöpien hoitoon:

- manttelisolulymfooma (imusolmukkeissa esiintyvä syöpätyyppi), jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon
- krooninen lymfaattinen leukemia (lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi, joka vaikuttaa myös imusolmukkeisiin). IMBRUVICAA käytetään potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon
- Waldenströmin makroglobulinemia, joka on lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi. IMBRUVICAA käytetään, jos tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut hoitoon tai jos vasta-aineen kanssa annettu solunsalpaajahoito ei sovellu käytettäväksi potilaalle.

Miten IMBRUVICA vaikuttaa

Manttelisolulymfoomassa, kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa ja Waldenströmin makroglobulinemiassa IMBRUVICA vaikuttaa estämällä Brutonin tyrosiinikinaasin toimintaa. Brutonin tyrosiinikinaasi on elimistön valkuaisaine, joka saa syöpäsolut kasvamaan ja pysymään elossa. Tämän valkuaisaineen toimintaa estämällä IMBRUVICA auttaa tappamaan syöpäsoluja ja vähentämään niiden määrää. Se myös hidastaa syövän pahenemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICAA

Älä ota IMBRUVICAA

- jos olet allerginen ibrutinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos käytät rohdoslääke mäkikuismaa, jota käytetään masennuksen hoitoon. Jos olet tästä epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat IMBRUVICAA:

- jos sinulla on joskus ollut epätavallisia mustelmia tai verenvuotoa tai käytät jotakin verenvuotoriskiä lisäävää lääkettä tai ravintolisää (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA**)
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeasteista sydämen vajaatoimintaa tai jos sinulla on seuraavia tuntemuksia: hengenahdistusta, heikotusta, heitehuimausta, pyörtymisen tunnetta, pyörtymistä tai pyörrytystä, rintakipua tai jalkojen turpoamista
- jos sinulla on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus, etenkin jos se saattaa vaikuttaa ruoan imeytymiseen tai lääkkeiden imeytymiseen mahasta tai suolistosta
- jos sinulle suunnitellaan jotakin leikkausta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään IMBRUVICAn ottamisen joksikin aikaa (3–7 päiväksi) ennen leikkausta ja sen jälkeen.
- jos sinulla on joskus ollut tai nyt saattaa olla hepatiitti B -infektio, koska IMBRUVICA voi aiheuttaa B-hepatiitin aktivoitumisen uudelleen. Lääkärin pitää ennen hoidon aloittamista tutkia tarkoin, onko potilaalla tällaisen infektion oireita.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen ottamista.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset tai joku toinen havaitsee sinulla IMBRUVICA-hoidon aikana muistamattomuutta, ajatteluvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näkökyvyn menetyksen, sillä nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta, mutta vakavasta, aivojen infektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).

Kokeet ja tutkimukset ennen hoitoa ja hoidon aikana

Tuumorilyysioireyhtymä: Syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen. Tästä saattaa aiheutua muutoksia munuaisten toimintaan, sydämen rytmihäiriöitä tai kouristuksia. Lääkäri tai muu terveyspalvelujen tarjoaja saattaa ottaa verikokeita tuumorilyysioireyhtymän tarkistamiseksi.

Lymfocytoosi: Laboratoriokokeissa saatetaan todeta, että veressäsi olevien valkosolujen (lymfosyyttien) määrä on suurentunut muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämä on odotettavissa oleva vaikutus ja saattaa kestää muutaman kuukauden ajan. Se ei välttämättä tarkoita sitä, että verisyöpäsi pahenee. Lääkäri tutkii veren kuvan ennen hoitoa ja hoidon aikana ja saattaa harvinaisissa tapauksissa määrätä sinulle jonkin muun lääkkeen. Kysy lääkäriltä, mitä testitulokset tarkoittavat.

Lapset ja nuoret

IMBRUVICAA ei saa antaa lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita ja ravintolisä. Tämä johtuu siitä, että IMBRUVICA voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Myös jotkut muut lääkkeet voivat muuttaa IMBRUVICAn vaikutusta.

IMBRUVICAn käytön aikana saattaa esiintyä tavanomaista herkemmin verenvuotoja. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille, jos käytät muita sellaisia lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä. Tällaisia ovat:

- asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja naprokseeni
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini, hepariini tai muut verisuonitukoksia estävät lääkkeet
- ravintolisät, jotka saattavat lisätä verenvuotoriskiä, kuten kalaöljy, E-vitamiini tai pellavansiemenet.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen IMBRUVICAn ottamista.

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. IMBRUVICAn tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos käytät IMBRUVICAA yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- antibiooteiksi kutsuttuja lääkkeitä bakteeri-infektioiden hoitoon, kuten klaritromysiiniä, telitromysiiniä, siprofloksasiinia, erytromysiiniä tai rifampisiinia
- sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten posakonatsolia, ketokonatsolia, itrakonatsolia, flukonatsolia tai vorikonatsolia
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten ritonaviiria, kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, sakinaviiria, amprenaviiria, atatsanaviiria tai fosamprenaviiria
- solunsalpaajahoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun estoon käytettäviä lääkkeitä, kuten aprepitantia
- masennuslääkkeitä, kuten nefatsodonia
- muiden syöpien hoitoon käytettäviä kinaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten kritsotinibia tai imatinibia
- korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon käytettäviä kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten diltiatseemia tai verapamiilia
- korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon käytettäviä statiineiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten rosuvastatiinia
- sydänlääkkeitä/rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaronia tai dronedaronia
- kouristuskohautusten estoon tai epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä tai kolmoishermostöäryksi kutsutun kasvojen kiputilan hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen IMBRUVICAn ottamista.

Jos käytät digoksiinia (sydänlääke) tai metotreksaattia (muiden syöpien hoitoon tai immuunipuolustusjärjestelmän aktiivisuuden vähentämiseen esim. nivelreuman tai psoriaasin hoidossa), se on otettava vähintään 6 tuntia ennen IMBRUVICAn ottamista tai vähintään 6 tuntia sen jälkeen.

IMBRUVICA ruuan kanssa

Älä ota IMBRUVICAA greipin tai pomeranssin (karvasappelsiinin) kanssa – tämä koskee niiden syömistä, mehun juomista tai niitä mahdollisesti sisältävien ravintolisien käyttöä. Greippi ja pomeranssi saattavat lisätä IMBRUVICAn määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. IMBRUVICAA ei saa käyttää raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoja IMBRUVICAn käytöstä raskaana oleville naisille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan IMBRUVICA-hoidon jälkeen välttääkseen raskauden alkamisen IMBRUVICA-hoidon aikana. Jos käytät hormonaalista ehkäisymenetelmää, kuten ehkäisytabletteja tai muuta hormonaalista ehkäisyvalmistetta, sinun on käytettävä sen lisäksi myös estemenetelmää (esim. kondomia).

- Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi.
- Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa olla väsymystä tai huimausta IMBRUVICAn ottamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai työkalujen tai koneiden käyttökykyysi.

IMBRUVICA sisältää laktoosia

IMBRUVICA sisältää laktoosia (eräänlaista sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

IMBRUVICA sisältää natriumia

IMBRUVICA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten IMBRUVICAA otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon IMBRUVICAA otetaan

Manttelisolulyymfooma

Suosittelut IMBRUVICA-annos on 560 mg kerran päivässä.

Krooninen lymfaattinen leukemia/Waldenströmin makroglobulinemia

Suosittelut IMBRUVICA-annos on 420 mg kerran päivässä.

Lääkäri saattaa säätää annosta.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tabletit suun kautta ja juo lasillinen vettä.
- Ota tabletit joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.
- Niele tabletit kokonaisina. Älä riko tai pureskele niitä.

Jos otat enemmän IMBRUVICAA kuin sinun pitäisi

Jos otat IMBRUVICAA enemmän kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota tabletit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa IMBRUVICAA

- Jos unohdat annoksen, voit ottaa sen mahdollisimman pian samana päivänä, ja seuraavana päivänä palataan normaaliin hoitoaikatauluun.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
- Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin otat seuraavan annoksen.

Jos lopetat IMBRUVICAn käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta IMBRUVICAn ottaminen ja mene heti lääkäriin:

kutisevaa näppyläistä ihottumaa, hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoamista; sinulla saattaa olla allerginen reaktio lääkkeelle.

Jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- kuume, vilunväristykset, särky kehossa, väsymyksen tunne, vilustumisen tai flunssan oireet, hengenahdistus; nämä saattavat olla infektion (virus-, bakteeri- tai sieni-infektion) oireita. Tällaisia saattavat olla nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektiot (ylähengitystieinfektio) tai keuhko- tai ihoinfektiot.
- mustelmat tai lisääntynyt taipumus saada mustelmia
- suun haavaumat
- päänsärky
- ummetus
- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli; lääkäri saattaa katsoa nesteytyksen ja suolojen korvaamisen tai jonkin toisen lääkkeen tarpeelliseksi
- ihottuma
- käsivarsien tai jalkojen kiputilat
- selkäkipu tai nivelkipu
- lihaskrampit, -särky tai -spasmit
- pieni verenvuotoa tyrehtyttävien verisolujen (verihiutaleiden) määrä, hyvin pieni veren valkosolumäärä, mitkä todetaan verikokeen avulla
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- korkea verenpaine.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- vaikea-asteiset koko elimistön infektiot (verenmyrkytys eli sepsis)
- virtsatieinfektiot
- nenäverenvuoto, ihonalaisesta verenvuodosta aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranpunaiset pilkut
- mahalaukun tai suoliston verenvuotoa, verta ulosteissa tai virtsassa, aiempaa runsaammat kuukautiset tai vammasta aiheutuva verenvuoto, jota ei saada tyrehtytetyksi
- nopea sydämen syke, sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, pyörrytyksen tunne, hengenahdistus, epämukavat tuntemukset rintakehässä (sydämen rytmihäiriöiden oireita)
- lisääntynyt veren valkosolumäärä tai niiden osuus, mikä todetaan verikokeen avulla
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)
- syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen (tuumorilyysioireyhtymä)
- ei-melanoottinen ihosyöpä, joka on yleisimmin okasolusyöpä tai tyvisolusyöpä
- huimaus
- näön sumeneminen
- ihon punoitus
- suuri virtsahappopitoisuus veressä (todetaan verikokeen avulla), mistä saattaa aiheutua kihti
- keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua pysyvä vaurio
- kynsien haurastuminen
- käsien tai jalkaterien tai muiden kehonosien heikkous, puutuminen, kihelmöinti tai kipu (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- maksan vajaatoiminta
- vaikeat sieni-infektiot

- sekavuus, päänsärky, johon liittyy puheen puuroutumista tai heikotuksen tunnetta; nämä saattavat olla aivojen vakavan sisäisen verenvuodon oireita
- allerginen reaktio (toisinaan vaikea), joka voi ilmetä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotuksena, nielemis- tai hengitysvaikeutena, kutiavana ihottumana (nokkosihottuma)
- ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- vaikea-asteisesti lisääntynyt veren valkosolumäärä, mikä saattaa aiheuttaa solujen paakkuuntumisen yhteen.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita iholla ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IMBRUVICAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMBRUVICA sisältää

- Vaikuttava aine on ibrutinibi.
 - IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.
 - IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.
 - IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.
 - IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.
- Muut aineet ovat:
- Tablettiydin: vedetön kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 **IMBRUVICA sisältää laktoosia**), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, natriumlauryylisulfaatti (E487).
- Tabletin kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli, talkki, titaanidioksidi (E171).
 IMBRUVICA 140 mg ja IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös mustaa rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).
 IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös mustaa rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).
 IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisenvihreä tai vihreä pyöreä tabletti (9 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”140”. Yksi 28 päivän kartonkikotelo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia kahdessa kartonkisessa taskupakkauksessa, joista kumpikin sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi 30 päivän kartonkikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa kartonkisessa taskukotelossa, joista jokainen sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen pitkänomainen tabletti (pituus 15 mm ja leveys 7 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”280”. Yksi 28 päivän kartonkikotelo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia kahdessa kartonkisessa taskupakkauksessa, joista kumpikin sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi 30 päivän kartonkikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa kartonkisessa taskukotelossa, joista jokainen sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisenvihreä tai vihreä pitkänomainen tabletti (pituus 17,5 mm ja leveys 7,4 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”420”. Yksi 28 päivän kartonkikotelo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia kahdessa kartonkisessa taskupakkauksessa, joista kumpikin sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi 30 päivän kartonkikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa kartonkisessa taskukotelossa, joista jokainen sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen tai oranssi pitkänomainen tabletti (pituus 19 mm ja leveys 8,1 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ibr” ja vastakkaiselle puolelle ”560”. Yksi 28 päivän kartonkikotelo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia kahdessa kartonkisessa taskupakkauksessa, joista kumpikin sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi 30 päivän kartonkikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa kartonkisessa taskukotelossa, joista jokainen sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ibrutinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista tapauksista tehdyn kumulatiivisen katsauksen, markkinoilletulon jälkeisen tilanteen ja ottaen huomioon 41 olennaisesta tapauksesta julkaistun raportin sekä sen jälkeen vähintään kuuden muun tieteellisessä kirjallisuudessa julkaistun tapauksen perusteella, PRAC:n mukaan kausaalista suhdetta ibrutinibin ja invasiivisten sieni-infektioiden välillä ei voida poissulkea ja siksi se suosittelee tämän haittavaikutuksen päivittämistä valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 ja pakkausselosteen kohtiin 2 ja 4.

Lisäksi maksan vajaatoiminta haittavaikutuksen esiintymistiheyden luokitus pitää päivittää tuntemattomasta melko harvinaiseen.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ibrutinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ibrutinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.