I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi (*ibrutinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Valge läbipaistmatu kõvakapsel pikkusega 22 mm, millele on musta tindiga trükitud „ibr 140 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMBRUVICA kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga (IMBRUVICA + R-CHOP) vaheldumisi R-DHAP (või R-DHAOx) ilma IMBRUVICA'ta, millele järgneb IMBRUVICA monoteraapia, on näidustatud mantelrakulise lümfoomi (MRL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud ja kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.

IMBRUVICA monoteraapia on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse MRL raviks täiskasvanutel.

IMBRUVICA monoteraapia või kombinatsioonravi rituksimabi või obinutuzumabi või venetoklaksiga on näidustatud kroonilise lümfotsüütleukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud (vt lõik 5.1).

IMBRUVICA monoteraapia või kombinatsioonravi bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud KLL raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

IMBRUVICA monoteraapia on näidustatud Waldenströmi makroglobulineemia (WM) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri või esimese valiku ravimina patsientidel, kellele ei sobi kemoimmunoteraapia. IMBRUVICA kombinatsioonis rituksimabiga on näidustatud WM raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimpreparaadiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamise kogemustega arst.

Annustamine
MRL
Ravi MRL-iga täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud

Soovitatav annus varem ravimata MRL-i korral on 560 mg ibrutiniibi (neli kapslit) üks kord ööpäevas (vt tabel 1).

Tabel 1: IMBRUVICA annustamisskeem varem ravimata MRL-i korral

Ravi	Tsükli number	Ravi	IMBRUVICA
I osa*	1, 3, 5	IMBRUVICA kombinatsioonis R-CHOP-iga§	1. kuni 19. päeval
	2, 4, 6	R-DHAP#§	Ilma IMBRUVICA'ta
II osa±		IMBRUVICA	Iga päev 24 kuu jooksul

R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoloon; R-DHAP = rituksimab, deksametasoon, tsütarabiin, tsisplatiin.

*6 tsüklit, iga tsükli kestus on 21 päeva.

§Vt teavet annustamise kohta iga ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

#Vaheldumisi R-DHAOx raviskeemiga (rituksimab, deksametasoon, tsütarabiin, oksaliplatiin)§.

± Ravi tuleb alustada pärast seda, kui vererakkude arvud perifeerse vere analüüsides on normaliseerunud. Vastavalt riiklikele ravijuhenditele võib lisada rituksimabi.

Retsidiveerunud või refraktaarse MRL-iga täiskasvanud patsientide ravi

Soovitatav annus varem ravitud MRL-i korral on 560 mg ibrutiniibi (neli kapslit) üks kord ööpäevas ainsa toimeainena. IMBRUVICA monoteraapiat tuleb jätkata kuni haiguse progressioonini või kuni patsient seda enam ei talu.

KLL ja WM
KLL-i ja WM-i korral on soovitatav raviannus nii monoteraapia kui ka kombinatsioonravi korral 420 mg (kolm kapslit) üks kord ööpäevas (kombinatsioonraviskeemide kohta vt lõik 5.1).

Ravi IMBRUVICA'ga kas ainsa toimeainena või kombinatsioonis CD20-vastase raviga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient seda enam ei talu. Kombinatsioonis venetoklaksiga KLL raviks tuleb manustada ainult IMBRUVICA't 3 tsüklit (1 tsükkel on 28 päeva), millele järgneb 12 tsüklit IMBRUVICA koos venetoklaksiga. Täielikku teavet venetoklaksi annustamise kohta vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui IMBRUVICA't manustatakse kombinatsioonis CD20-vastase raviga, on soovitatav manustada IMBRUVICA enne CD20-vastast ravi, kui need ravimid manustatakse samal päeval.

Annuse kohandamised
Mõõdukad ja tugevad CYP3A inhibiitorid suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-ni (kaks kapslit) üks kord ööpäevas.

Kasutamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb ibrutiniibi annust vähendada 140 mg-ni (üks kapsel) üks kord ööpäevas või katkestada ravi kuni 7 päevaks.

Ravi IMBRUVICA'ga tuleb katkestada mis tahes 2. astme südamepuudulikkuse, 3. astme südamearütmiate, ≥ 3. astme mitte-hematoloogilise toksilise toime, koos infektsiooni või palavikuga kulgeva 3. või kõrgema astme neutropeenia või 4. astme hematoloogilise toksilise toime esmakordse avaldumise või süvenemise korral. Kui toksilise toime sümptomid on lahenenud 1. raskusastme või ravieelsele tasemele (taastumine), võib jätkata IMBRUVICA manustamist soovitatavas annuses, nagu on näidatud tabelites allpool.

Allpool on kirjeldatud soovitusi annuste kohandamiseks mitte-kardiaalsete sündmuste puhul:

Sündmused†	**Toksilise toime avaldumine**	**Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist**	**Krooniline lümfotsüütleukeemia / Waldenströmi makroglobulineemia annuse kohandamine pärast taastumist**
3. või 4. astme mitte-hematoloogilised toksilised toimed 3. või 4. astme neutropeenia koos infektsiooni või palavikuga 4. astme hematoloogilised toksilised toimed	Esmakordne*	alustada uuesti annusega 560 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas
	Teine kord	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas
	Kolmas kord	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 140 mg ööpäevas
	Neljas kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	lõpetada IMBRUVICA manustamine

† Astmete määramisel on aluseks riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) kriteeriumid või kroonilise lümfotsüütleukeemia rahvusvahelise töögrupi (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL) kriteeriumid hematoloogilise toksilisuse hindamiseks KLL/SLL-i puhul.

* Ravi jätkamisel alustada sama või väiksema annusega vastavalt kasu/riski hinnangule. Toksilise toime kordumisel vähendada ööpäevast annust 140 mg võrra.

Allpool on kirjeldatud soovitusi annuste kohandamiseks südamepuudulikkuse või südamearütmia puhul:

Sündmused	**Toksilise toime avaldumine**	**Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist**	**Krooniline lümfotsüütleukeemia / Waldenströmi makroglobulineemia annuse kohandamine pärast taastumist**
2. astme südamepuudulikkus	Esmakordne	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas
	Teine kord	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 140 mg ööpäevas
	Kolmas kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	
3. astme südamearütmiad	Esmakordne	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas†	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas†
	Teine kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	
3. või 4. astme südamepuudulikkus 4. astme südamearütmiad	Esmakordne	lõpetada IMBRUVICA manustamine	

† Enne ravi jätkamist hinnata kasu/riski suhet.

Vahelejäänud annus

Kui üks annus jääb ettenähtud ajal võtmata, siis tuleb see võtta samal päeval esimesel võimalusel ja järgmisel päeval jätkata tavapärase skeemiga. Patsient ei tohi võtta kapsleid lisaks, et vahelejäänud annust asendada.

Patsientide erirühmad
Eakad
Eakad (vanuses ≥ 65 aastat) ei vaja spetsiifilist annuste kohandamist.

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidega ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud. IMBRUVICA kliinilistes uuringutes on ravi saanud kerge või mõõduka neerukahjustusega patsiendid. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens üle 30 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Tuleb säilitada patsiendi hüdreeritus ning perioodiliselt kontrollida kreatiniini taset seerumis. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) manustada IMBRUVICA't ainult juhul, kui kasu ületab riskid ja jälgida patsienti tähelepanelikult toksilisuse nähtude suhtes. Raske neerukahjustusega või dialüüsravil patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. Maksakahjustuse uuringu andmed näitasid ibrutiniibi ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A) on soovitatav annus 280 mg ööpäevas (kaks kapslit). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B) on soovitatav annus 140 mg ööpäevas (üks kapsel). Jälgida patsiente IMBRUVICA toksilisuse sümptomite suhtes ja järgida vastavalt vajadusele annuse muutmise juhiseid. IMBRUVICA't ei soovitata manustada raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass C).

Raske südamehaigus
Raske kardiovaskulaarse haigusega patsiendid jäeti IMBRUVICA kliinilistest uuringutest välja.

Lapsed
IMBRUVICA't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat, sest efektiivsus ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide kohta on lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis
IMBRUVICA't tuleb manustada suu kaudu üks kord ööpäevas koos klaasitäie veega, iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata ja neid ei tohi avada, purustada ega närida. IMBRUVICA't ei tohi võtta koos greibimahlaga või pomerantsidega (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naistepuna ürti sisaldavate preparaatide kasutamine on IMBRUVICA'ga ravi saavatel patsientidel vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksudega seotud sündmused
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud verejooksu sündmustest nii trombotsütopeeniaga kui ka ilma. Nende hulka kuuluvad kerged verejooksu nähud, nagu kontusioon, ninaverejooks ja täppverevalumid ja rasked verejooksu tüsistused, mis mõnikord on lõppenud surmaga, sh seedetrakti verejooks, intrakraniaalne verejooks ja hematuuria.

Varfariini või teisi K-vitamiini antagoniste ei tohi samaaegselt IMBRUVICA'ga manustada.

Antikoagulantide või trombotsüütide funktsiooni inhibeerivate ravimite (trombotsüütide agregatsiooni vastased ained) kasutamine samaaegselt IMBRUVICA'ga suurendab suurte verejooksude riski. Võrreldes trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainetega oli suurte verejooksude risk antikoagulantide kasutamisel suurem. Samaaegsel manustamisel IMBRUVICA'ga kaaluge antikoagulant- või trombotsüütide agregatsiooni vastase raviga seotud riske ja kasu. Jälgige patsienti verejooksu nähtude ja sümptomite suhtes.

Tuleb hoiduda teatud toidulisandite kasutamisest, nagu kalaõli ja E-vitamiini preparaadid.

Ravi IMBRUVICA'ga tuleb katkestada 3 kuni 7 päevaks enne ja pärast operatsioone, sõltuvalt operatsiooni tüübist ja verejooksu tekkeriskist.

Veritsustega seotud kõrvaltoimete mehhanism ei ole täielikult selge. Kaasasündinud hemorraagilise diateesiga patsiente ei ole uuritud.

Leukostaas
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud leukostaasi juhtudest. Tsirkuleerivate lümfotsüütide suur hulk (> 400 000/mikroliitris) võib riski suurendada. Kaaluda IMBRUVICA manustamise ajutist ärajätmist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Rakendada toetavat ravi, kaasa arvatud vedelikravi ja/või tsütoreduktsioon vastavalt näidustusele.

Põrna rebend
IMBRUVICA'ga ravi katkestamise järgselt on teatatud põrna rebendi juhtudest. Kui ravi IMBRUVICA'ga katkestatakse või lõpetatakse, tuleb hoolikalt hinnata haiguse staatust ja põrna suurust (nt kliiniline läbivaatus, ultraheli). Patsiente, kellel tekib valu vasakul ülakõhus või õlavöötme ülemises osas, tuleb hinnata ja kaaluda põrna rebendi diagnoosi.

Infektsioonid
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel täheldati infektsioone (sealhulgas sepsis, neutropeeniline sepsis, bakteriaalsed, viiruslikud või seeninfektsioonid). Mõnedel juhtudel on neid infektsioone seostatud hospitaliseerimise ja surmaga. Fataalse infektsiooniga patsientidel oli enamasti ka neutropeenia. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku, maksatalitluse ebanormaalsete analüüsivastuste, neutropeenia ja infektsioonide suhtes ning vajadusel rakendada infektsioonivastast ravi vastavalt näidustusele. Patsientide puhul, kellel on suurenenud risk oportunistlike infektsioonide tekkeks, kaaluda profülaktikat vastavalt standardravi põhimõtetele.

On teatatud invasiivsetest seeninfektsioonidest, sh aspergilloosi, krüptokokoosi ja *Pneumocystis jiroveci* infektsiooni juhtudest pärast ibrutiniibi kasutamist. Teatatud invasiivse seeninfektsiooni juhtusid on seostatud letaalse lõppega.

On teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) juhtudest, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud, mis esinesid pärast ibrutiniibi kasutamist varasema või kaasneva immunosupressiivse ravi kontekstis (vt lõik 4.8). Uute või halvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosis peavad arstid arvestama võimaliku PML-ga. PML kahtlusel tuleb patsiendi seisundit vastavalt diagnostiliselt hinnata ning ravi tuleb katkestada kuni PML välistamiseni. Vähimagi kahtluse puhul tuleb kaaluda patsiendi suunamist neuroloogi vastuvõtule koos PML asjakohaste diagnostiliste uuringutega, kaasa arvatud MRT uuring, eelistatult kontrastainega, tserebrospinaalvedeliku (TSV) testimine JC viiruse DNA suhtes ning korduvad neuroloogilised hindamised.

Maksa kõrvaltoimed
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on esinenud maksatoksilisuse, B-hepatiidi reaktivatsiooni ja E-hepatiidi juhtusid, mis võivad olla kroonilised. IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on esinenud maksapuudulikkust, sh surmaga lõppenud juhud. Enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist tuleb hinnata maksafunktsiooni ja kontrollida viirusliku hepatiidi staatust. Ravi ajal tuleb patsiente perioodiliselt jälgida maksafunktsiooni näitajate muutuste suhtes. Kliinilise näidustuse alusel tuleb uurida viiruskoormust ja teha infektsioosse hepatiidi seroloogilised analüüsid vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kui patsiendil on diagnoositud maksa kõrvaltoime, tuleb kaaluda konsulteerimist maksahaiguste eriarstiga ravi määramiseks.

Tsütopeeniad
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on registreeritud raviaegset 3. või 4. raskusastme tsütopeeniat (neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat). Kontrollida vererakkude sisaldust kord kuus.

Interstitsiaalne kopsuhaigus
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomite suhtes. Sümptomite tekkimisel tuleb ravi IMBRUVICA'ga lõpetada ja interstitsiaalset kopsuhaigust asjakohaselt ravida. Kui sümptomid püsivad, tuleb kaaluda IMBRUVICA ravi kasu ja riski suhet ning järgida annuse kohandamise juhiseid.

Südamearütmiad ja südamepuudulikkus
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on tekkinud surmaga lõppenud ja tõsiseid südamearütmiaid ning südamepuudulikkust. Patsientidel, kes on kõrges vanuses, kellel on Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor ≥ 2 või kaasuv südamehaigus võib olla suurem risk kõrvaltoimete, sh südame äkksurma tekkeks. Teatatud on kodade virvendusarütmia, kodade laperduse, ventrikulaarse tahhüarütmia ja südamepuudulikkuse juhtudest, eriti ägedate infektsioonidega või kardiaalsete riskiteguritega, sh hüpertensiooniga, suhkurtõvega ja varasema südamearütmia anamneesiga patsientidel.

Enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist tuleb kliiniliselt hinnata südamehaiguste anamneesi ja südametalitlust. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida südametalitluse kliinilise halvenemise nähtude suhtes ning ravida. Tuleb kaaluda kardiovaskulaarsete kaebustega patsientidele näidustatud lisauuringuid (nt EKG, ehhokardiogramm).

Südamehaiguste oluliste riskiteguritega patsientidel tuleb enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu/riski suhet, kaaluda võib alternatiivset ravi.

Patsientidel, kellel tekivad ventrikulaarse tahhüarütmia nähud ja/või sümptomid, tuleb IMBRUVICA'ga ravi ajutiselt peatada ning enne ravi võimalikku taasalustamist tuleb kliinilist kasu/riski suhet hoolikalt hinnata.

Olemasoleva kodade fibrillatsiooniga patsientidel, kes saavad antikoagulantravi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi IMBRUVICA asemel. Kui patsiendil areneb kodade virvendusarütmia ravi ajal IMBRUVICA'ga, tuleb hoolikalt hinnata riski trombemboolse haiguse tekkeks. Patsientidel, kellel on suur risk ja puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused IMBRUVICA asemel, tuleb kaaluda antikoagulantravi range järelevalve all.

Ravi ajal IMBRUVICA'ga tuleb patsiente jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite osas. Mõnedel nendest juhtudest lahenes või paranes südamepuudulikkus pärast IMBRUVICA ärajätmist või annuse vähendamist.

Tserebrovaskulaarne atakk
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud tserebrovaskulaarse ataki, transitoorse isheemilise ataki ja isheemilise insuldi juhtudest (sh surmlõppega juhtumid) koos kaasuva kodade virvenduse ja/või hüpertensiooniga või ilma. Nendel juhtudel, kui kirjeldati latentsusperioodi, oli aeg IMBRUVICA'ga ravi alustamisest kuni kesknärvisüsteemi isheemiliste vaskulaarsete haigusseisundite tekkeni enamikul juhtudel mitu kuud (üle 1 kuu 78%-l ja üle 6 kuu 44%-l juhtumitest), mis rõhutab patsientide regulaarse jälgimise vajadust (vt lõik 4.4 „Südamearütmia" ja „Hüpertensioon" ning lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom
Ravi korral IMBRUVICA'ga on teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS). Tuumori lüüsi sündroomi oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoormus. Jälgida patsiente hoolikalt ja rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Mittemelanoom nahavähk
Võrdlusravimiga randomiseeritud III faasi koonduuringutes teatati mittemelanoom nahavähist IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel sagedamini kui võrdlusravimit kasutanud patsientidel. Patsiente tuleb jälgida mittemelanoom nahavähi tekke suhtes.

Hüpertensioon
IMBRUVICA'ga ravi saanud patsientidel on esinenud hüpertensiooni (vt lõik 4.8). IMBRUVICA'ga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ning kogu IMBRUVICA'ga ravi kestel tuleb vajadusel alustada või kohandada hüpertensioonivastaste ravimite kasutamist.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (HLH)
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud HLH juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud). HLH on eluohtlik patoloogilise immuunsuse aktiveerumise sündroom, mida iseloomustavad äärmusliku süsteemse põletiku kliinilised nähud ja sümptomid. HLH-le on iseloomulikud palavik, hepatosplenomegaalia, hüpertriglütserideemia, seerumi kõrge ferritiini tase ja tsütopeeniad. Patsiente tuleb teavitada HLH sümptomitest. Patsiente, kellel ilmnevad patoloogilise immuunsuse aktiveerumise varased ilmingud, tuleb hinnata kohe ja kaaluda HLH diagnoosi.

Ravimite omavahelised koostoimed
Tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine koos IMBRUVICA'ga võib suurendada ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ja sellest tulenevalt põhjustada suuremat toksilisuse riski. Teisalt võib CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine omakorda vähendada IMBRUVICA plasmakontsentratsiooni ning sellest tulenevalt põhjustada toime puudumise riski. Seetõttu tuleb alati kui võimalik hoiduda IMBRUVICA kasutamisest koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega, kaaludes samaaegset kasutamist üksnes juhul kui võimalik kasu kaalub selgelt üles võimalikud riskid. Kui CYP3A inhibiitorit on tingimata vaja kasutada, siis tuleb patsiente hoolikalt jälgida IMBRUVICA toksilisuse nähtude suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui on vajalik kasutada CYP3A4 indutseerijat, tuleb patsiente hoolikalt jälgida IMBRUVICA toime puudumisele viitavate nähtude suhtes.

Rasestumisvõimelised naised
Rasestumisvõimelised naised peavad IMBRUVICA võtmise ajal kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (CYP3A4) abil.

Ained, mis võivad suurendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas
IMBRUVICA samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on tugevad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, võib ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni suurendada ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamisest tuleb hoiduda.

CYP3A4 tugevad inhibiitorid
CYP3A4 väga tugeva inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine 18-le tervele tühja kõhuga vabatahtlikule suurendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (C_{max} ja AUC) vastavalt 29 ja 24 korda. Simulatsioonides, milles kasutati tühja kõhu tingimusi, järeldati, et CYP3A4 tugev inhibiitor klaritromütsiin võib ibrutiniibi AUC-d suurendada 14 korda. B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kes võtavad IMBRUVICA't koos toiduga, suurendas CYP3A4 tugeva inhibiitori vorikonasooli samaaegne manustamine C_{max} väärtust 6,7 korda ja AUC väärtust 5,7 korda. CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin, itrakonasool, nefasodoon, kobitsistaat, vorikonasool ja posakonasool) kasutamisest tuleb hoiduda. Kui kasu kaalub riski üles ja CYP3A4 tugevat inhibiitorit peab tingimata kasutama, siis

vähendada IMBRUVICA annust 140 mg-ni (üks kapsel) inhibiitori kasutamise ajaks või katkestada ajutiselt ravi IMBRUVICA'ga (7 päevaks või lühemaks ajaks) Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid
B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kes võtavad IMBRUVICA't koos toiduga, suurendas CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegne manustamine C_{max} väärtust 3,4 korda ja AUC väärtust 3,0 korda. Kui on näidustatud kasutada CYP3A4 mõõdukat inhibiitorit (nt flukonasool, erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, atasanaviir, tsiprofloksatsiin, krisotiniib, diltiaseem, fosamprenaviir, imatiniib, verapamiil, amiodaroon ja dronedaroon), siis vähendada IMBRUVICA annust 280 mg-ni (kaks kapslit) kogu inhibiitori kasutamise ajaks. Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 nõrgad inhibiitorid
Simulatsioonkatsetes tühja kõhu tingimustes näidati, et CYP3A4 nõrgad inhibiitorid asitromütsiin ja fluvoksamiin võivad suurendada ibrutiniibi AUC-d < 2 korda. Kombinatsioonis nõrkade inhibiitoritega ei ole annuseid vaja muuta. Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele.

Kaheksale tervele uuritavale manustati samaaegselt greibimahla, mis sisaldab CYP3A4 inhibiitoreid; see suurendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni järgnevalt: C_{max} suurenes ligikaudu 4 korda ja AUC 2 korda. Greipide ja pomerantside kasutamisest IMBRUVICA ravi ajal peab hoiduma, sest need sisaldavad CYP3A4 mõõdukaid inhibiitoreid (vt lõik 4.2).

<u>Ained, mis võivad vähendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas</u>
IMBRUVICA manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega võib ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas vähendada.

CYP3A4 tugeva indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine 18-le tervele tühja kõhuga vabatahtlikule vähendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (C_{max} ja AUC) vastavalt 92 ja 90%. Vältida CYP3A4 tugevate või mõõdukate indutseerijate (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin) samaaegset kasutamist. IMBRUVICA ravi ajal on naistepuna ürti sisaldavate preparaatide kasutamine vastunäidustatud, sest see võib ravi efektiivsust vähendada. Kaaluda alternatiivsete ravimite, CYP3A4 nõrgemate indutseerijate kasutamist. Kui kasu kaalub üles riskid ja tugeva või mõõduka CYP3A4 indutseerija kasutamine on hädavajalik, siis jälgida patsienti hoolikalt ravitoime kadumise suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kergete indutseerijate kasutamine IMBRUVICA'ga samaaegselt on lubatud, kuid patsiente tuleb jälgida võimaliku ravitoime kadumise suhtes.

Ibrutiniibi lahustuvus sõltub pH tasemest, kusjuures lahustuvus on väiksem pH suuremate väärtuste juures. Vabatahtlikel, kellele pärast 40 mg omeprasooli võtmist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul manustati tühja kõhuga ühekordne annus 560 mg ibrutiniibi, täheldati madalamat C_{max} väärtust (vt lõik 5.2). Ei ole tõendatud, et madalam C_{max} väärtus võiks omada kliinilist tähendust; mao pH-d suurendavaid ravimeid (nt prootonpumba inhibiitorid) on kesksetes kliinilistes uuringutes kasutatud ilma piiranguteta.

<u>Ained, mille plasmakontsentratsiooni ibrutiniib mõjutab</u>
Ibrutiniib on P-gp ja rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor *in vitro*. Kuna sellise koostoime kohta puuduvad kliinilised andmed, siis ei saa välistada võimalust, et ibrutiniib võib pärast terapeutilise annuse manustamist inhibeerida soole P-gp-d ja BCRP-d. Et minimeerida potentsiaalset koostoimet seedetraktis, tuleb kitsa suukaudse terapeutilise vahemikuga P-gp või BCRP substraate nagu digoksiin või metotreksaat manustada vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA manustamist. Ibrutiniib võib ka inhibeerida BCRP-d maksas ja suurendada nende ravimpreparaatide ekspositsioone, mis alluvad BCRP poolt vahendatud väljavoolule maksas (näiteks rosuvastatiin).

Uuringutes ibrutiniib (420 mg) koos venetoklaksiga (400 mg) KLL patsientidel täheldati venetoklaksi kontsentratsioonide suurenemist (ligikaudu 1,8 korda AUC alusel) võrreldes venetoklaksi monoteraapia andmetega.

Ravimi koostoime uuringus B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel ei olnud 560 mg ibrutiniibi ühekordsel annusel kliiniliselt olulist mõju CYP3A4 substraadi midasolaami ekspositsioonile. Samas uuringus ei omanud 2-nädalane ravi ibrutiniibi annusega 560 mg ööpäevas kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide (etünüülöstradiool ja levonorgestreel), CYP3A4 substraadi midasolaami ega CYP2B6 substraadi bupropiooni farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel
Loomkatsete põhjal võib IMBRUVICA loodet kahjustada, kui seda manustatakse rasedatele naistele. Naised peavad hoiduma rasestumisest IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus
IMBRUVICA't ei tohi kasutada raseduse ajal. IMBRUVICA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine
Ei ole teada, kas ibrutiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnapiimaga toidetavatele lastele ei saa välistada. IMBRUVICA ravi ajaks tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus
Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud toimeid fertiilsusele ega reproduktsioonivõimekusele kuni maksimaalsete testitud annusteni (100 mg/kg ööpäevas, mis vastab inimese ekvivalentsele annusele [*Human Equivalent Dose*, HED] 16 mg/kg ööpäevas) (vt lõik 5.3). Puuduvad andmed ibrutiniibi toimete kohta inimese viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IMBRUVICA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Mõnedel IMBRUVICA't võtvatel patsientidel on registreeritud väsimust, pearinglust ja jõuetust. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet hinnates tuleb sellega arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Kõige sagedamini (≥ 20%) esinevad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, neutropeenia, lihaste ja luustiku valu, hemorraagia (nt verevalumite teke), lööve, iiveldus, trombotsütopeenia, artralgia ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Kõige sagedasemad (≥ 5%) 3./4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia, lümfotsütoos, trombotsütopeenia, hüpertensioon ja pneumoonia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate korral ibrutiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate alusel. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kokkuvõte B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate korral

Ohutusprofiili aluseks on koondandmed 1981 patsiendilt, kes said ravi IMBRUVICA'ga neljas II faasi kliinilises uuringus ja kaheksas randomiseeritud III faasi uuringus ning turuletulekujärgselt. Koondandmed ei hõlma TRIANGLE uuringu tulemusi, mis on esitatud eraldi tabelis 3. Kliinilistes uuringutes osalenud patsiendid said IMBRUVICA't MRL raviks 560 mg üks kord ööpäevas ja KLL või WM raviks 420 mg üks kord ööpäevas. Kõik kliinilistes uuringutes osalenud patsiendid said ravi IMBRUVICA'ga kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ravim ei olnud enam talutav, välja arvatud IMBRUVICA koos venetoklaksiga uuringud, kus patsientide ravi kestus oli fikseeritud (uuringud CLL3011 ja PCYC-1142-CA). Koondandmebaasi läbilõikes oli IMBRUVICA ravi kestuse mediaan 14,7 kuud. KLL/SLL ravi kestuse mediaan oli 14,7 kuud (kuni 52 kuud); MRL puhul 11,7 kuud (kuni 28 kuud); WM puhul 21,6 kuud (kuni 37 kuud).

Tabel 2: Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse järelevalve jooksul B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel†

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus (kõik astmed)**	**Kõrvaltoimed**	**Kõik astmed (%)**	**Aste ≥3 (%)**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia[*#] Ülemiste hingamisteede infektsioon Nahainfektsioon[*]	12 21 15	7 1 2
	Sage	Sepsis[*#] Kuseteede infektsioon Sinusiit[*]	3 9 9	3 1 1
	Aeg-ajalt	Krüptokoki infektsioonid[*] *Pneumocystis*'e infektsioonid[*#] *Aspergillus*'e infektsioonid[*] B-hepatiidi reaktivatsioon[@#]	< 1 < 1 < 1 < 1	0 < 1 < 1 < 1
	Harv	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia[#]	< 1	< 1
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Mittemelanoom nahavähk[*] Basaalrakuline kartsinoom Lamerakuline kartsinoom	5 3 1	1 < 1 < 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia[*] Trombotsütopeenia[*] Lümfotsütoos[*]	39 29 15	31 8 11
	Sage	Febriilne neutropeenia Leukotsütoos	4 4	4 4
	Harv	Leukostaasi sündroom	< 1	< 1
Immuunsüsteemi häired	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus[*,#]	2	< 1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia	9	1
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom	1	1
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus Peavalu	12 19	< 1 1
	Sage	Perifeerne neuropaatia[*]	7	< 1
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne atakk[#] Transitoorne isheemiline atakk Isheemiline insult[#]	< 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine	6	0
	Aeg-ajalt	Silma hemorraagia[‡] Uveiit*	< 1 < 1	0 0
Südame häired	Sage	Südamepuudulikkus[*,#] Kodade fibrillatsioon	2 8	1 4
	Aeg-ajalt	Ventrikulaarne tahhüarütmia[*,#] Südameseiskus[#]	1 < 1	< 1 < 1

Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hemorraagia[*#] Verevalumid[*] Hüpertensioon[*]	35 27 18	1 < 1 8
	Sage	Ninaverejooks Petehhiad	9 7	< 1 0
	Aeg-ajalt	Subduraalne hematoom[#]	1	< 1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha[*]	24	< 1
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Oksendamine Stomatiit[*] Iiveldus Kõhukinnisus Düspepsia	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus[*,#]	< 1	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve[*]	34	3
	Sage	Urtikaaria Erüteem Küünte murdumine	1 3 4	< 1 < 1 0
	Aeg-ajalt	Angioödeem Pannikuliit[*] Neutrofiilne dermatoos[*] Püogeenne granuloom Kutaanne vaskuliit	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom	< 1	< 1
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu Lihasspasmid Lihaste ja luustiku valu[*]	24 15 36	2 < 1 3
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Äge neerupuudulikkus[#]	< 2	< 1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik Perifeersed tursed	19 16	1 1
Uuringud	Väga sage	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine	10	< 1

† Esinemissagedused on ümardatud lähima täisarvuni.

* Kaasa arvatud korduvad kõrvaltoimete terminid.

‡ Mõnedel juhtudel koos nägemiskaotusega.

Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.

@ Valikuks kasutati alamkategooria mõisteid (LLT, *lower level term*).

Kokkuvõte varem ravi mittesaanud MRL-iga patsientidest, kellele sobis autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine (*autologous stem cell transplantation*, ASCT)

Ohutusprofiil põhineb andmetel, mis saadi 265 patsiendilt (IMBRUVICA harus), keda raviti IMBRUVICA'ga III faasi uuringus TRIANGLE. Patsiendid said IMBRUVICA't annuses 560 mg üks kord ööpäevas vastavalt TRIANGLE raviskeemile (vt lõik 5.1). Ravi kestuse mediaan oli IMBRUVICA harus 28,5 kuud.

Tabel 3: Kõrvaltoimed, millest teatati uuringu TRIANGLE IMBRUVICA harus[†]

		N=265		
Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus (kõik astmed)**	**Kõrvaltoimed**	**Kõik astmed (%)**	**Aste ≥ 3 (%)**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia* [#]	16	9
		Nahainfektsioon*	12	3
	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon	6	< 1
		Sepsis*	2	2

		Kuseteede infektsioon	6	< 1
		Sinusiit*	6	1
	Aeg-ajalt	*Aspergillus*'e infektsioonid*	1	< 1
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Mittemelanoom nahavähk*	1	< 1
		Basaalrakuline kartsinoom	1	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*	69	61
		Neutropeenia*	63	60
		Febriilne neutropeenia	14	14
	Sage	Leukotsütoos	3	1
Immuunsüsteemi häired	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus*	5	1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia	8	3
		Tuumori lüüsi sündroom*	3	3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne neuropaatia*	35	3
		Peavalu	11	1
	Sage	Pearinglus	6	< 1
	Aeg-ajalt	Transitoorne isheemiline atakk	1	0
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Hägune nägemine	1	0
		Silma hemorraagia	< 1	0
Südame häired	Sage	Kodade fibrillatsioon	10	4
		Südamepuudulikkus*	2	0
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hemorraagia*	14	2
		Hüpertensioon*	14	5
	Sage	Verevalumid*	8	1
		Ninaverejooks	6	1
		Petehhiad	3	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	32	4
		Kõhulahtisus	28	5
		Oksendamine	18	4
		Stomatiit*	11	2
		Kõhukinnisus	17	< 1
	Sage	Düspepsia	8	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve*	23	2
	Sage	Erüteem	5	0
		Küünte murdumine	2	0
	Aeg-ajalt	Urtikaaria	< 1	0
		Angioödeem	1	0
		Kutaanne vaskuliit	< 1	0
		Pannikuliit*	1	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu*	19	2
	Sage	Lihasspasmid	9	1
		Artralgia	8	1
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Äge neerupuudulikkus	11	5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia	22	2
	Sage	Perifeersed tursed	5	0
Uuringud	Väga sage	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine	16	1

† Esinemissagedused on ümardatud lähima täisarvuni.

* Terminid, mis vajasid rühmitamist.

Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine ja annuste vähendamine kõrvaltoimete tõttu

1981-st IMBRUVICA'ga B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate vastu ravi saanud patsiendist katkestas ravi peamiselt kõrvaltoimete tõttu 6%. Siia kuuluvad pneumoonia, kodade fibrillatsioon, neutropeenia,

lööve, trombotsütopeenia ja hemorraagia. Kõrvaltoimeid, mille tõttu oli vajalik annust vähendada, oli ligikaudu 8% patsientidest. III faasi uuringus TRIANGLE, mis hõlmas 265 varem ravi mittesaanud MRL-iga patsienti, kellele sobis ASCT, lõpetas ravi kõrvaltoimete tõttu 13% IMBRUVICA haru patsientidest. Kõrvaltoimete hulka kuulusid neutropeenia, pneumoonia, kodade fibrillatsioon, äge neerupuudulikkus, kõhulahtisus, lööve ja interstitsiaalne kopsuhaigus. Annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimeid esines ligikaudu 12%-l IMBRUVICA haru patsientidest.

Eakad
1981-st IMBRUVICA'ga ravitud patsiendist 50% olid 65-aastased või vanemad. 3. või kõrgema astme pneumooniat (≥ 65-aastastest patsientidest 11% ja < 65-aastastest patsientidest 4%) ja trombotsütopeeniat (≥ 65-aastastest patsientidest 11% ja < 65-aastastest patsientidest 5%) oli sagedamini IMBRUVICA'ga ravitud eakatel patsientidel.

Pikaajaline ohutus
Analüüsiti IMBRUVICA pikaajalise ravi ohutusandmeid rohkem kui 5 aasta kohta, mis saadi 1284 patsiendilt (varem ravi mittesaanud KLL/SLL n = 162, retsidiveerunud/refraktaarne KLL/SLL n = 646, retsidiveerunud/refraktaarne MRL n = 370 ja WM n = 106). KLL/SLL puhul oli ravi kestuse mediaan 51 kuud (vahemik 0,2...98 kuud); 70% ja 52% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. MRL ravi kestuse mediaan oli 11 kuud (vahemik 0...87 kuud); 31% ja 17% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. WM ravi kestuse mediaan oli 47 kuud (vahemik 0,3…61 kuud); 78% ja 46% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. IMBRUVICA'ga ravitud patsientide üldine teadaolev ohutusprofiil jäi muutumatuks, välja arvatud hüpertensiooni esinemuse suurenemine; uusi ohutusalaseid probleeme ei tuvastatud. 3. või kõrgema astme hüpertensiooni esinemus oli 4% (aasta 0...1), 7% (aasta 1...2), 9% (aasta 2...3), 9% (aasta 3...4) ja 9% (aasta 4...5); 5-aastase perioodi üldine esinemissagedus oli 11%.

Lapsed
Ohutuse hinnang põhineb III faasi uuringu andmetel, kus retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastele ja noortele täiskasvanutele (vanuses 3…19 aastat) manustati IMBRUVICA't kombinatsioonis kas foonraviks valitud rituksimabi, ifosfamiidi, karboplatiini, etoposiidi ja deksametasooni (RICE) raviskeemiga või rituksimabi, vinkristiini, ifosfamiidi, karboplatiini, idarubitsiini ja deksametasooni (RVICI) raviskeemiga või ainult foonravi (vt lõik 5.1). Uusi kõrvaltoimeid selles uuringus ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

IMBRUVICA üleannustamise toimete kohta on vähe andmeid. I faasi uuringus, kus patsientidele manustati ravimit kuni 12,5 mg/kg ööpäevas (1400 mg ööpäevas), ei saavutatud maksimaalset talutavat annust. Ühes eraldi uuringus tekkis ühel tervel isikul, kes sai annuse 1680 mg, pöörduv 4. astme maksaensüümide aktiivsuse tõus [aspartaataminotransferaas (ASAT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT)]. IMBRUVICA'l puudub spetsiifiline antidoot. Patsiente, kes võtavad sisse soovitatust suurema annuse, tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada asjakohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL01.

Toimemehhanism
Ibrutiniib on tugevatoimeline väiksemolekuliline Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Ibrutiniib moodustab BTK aktiivses toimekohas kovalentse sideme tsüsteiini jäägiga (Cys-481), mis annab tulemuseks BTK ensümaatilise aktiivsuse püsiva inhibeerimise. BTK, mis kuulub Tec-kinaaside perekonda, on B-raku antigeeni retseptori (BCR) ja tsütokiini retseptori radade oluline signaalmolekul. BCR rada on seotud mitmete B-rakuliste pahaloomuliste protsesside, sealhulgas mantelrakulise lümfoomi, difuusse B-suurrakk-lümfoomi, follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfotsüütleukeemia patogeneesiga. BTK keskse rolli - signaali ülekanne läbi B-raku pinnaretseptorite – tulemusel aktiveeruvad B-rakkude liikumiseks, kemotaksiseks ja adhesiooniks vajalikud rajad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et ibrutiniib inhibeerib *in vivo* efektiivselt B-rakkude proliferatsiooni ja elulemust*,* samuti *in vitro* rakkude migratsiooni ja substraadi adhesiooni*.*

Prekliinilistes kasvajamudelites põhjustas ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioon suurenenud rakuapoptoosi ja kasvajavastase aktiivsuse võrreldes kummagi toimeainega eraldi. BTK inhibeerimine ibrutiniibi poolt suurendab KLL rakkude sõltuvust B-rakulise lümfoomi valgust 2 (BCL-2), raku ellujäämisrajast, samas kui venetoklaks inhibeerib BCL-2, mis viib apoptoosini.

Lümfotsütoos
Ravi alguses on ligikaudu kolmel neljandikul IMBRUVICA'ga ravitud lümfotsüütleukeemiaga haigetel täheldatud pöörduvat lümfotsüütide hulga suurenemist (st ≥ 50% suurenemine võrreldes ravieelsega ja absoluuthulk > 5000 rakku/mikroliitris), mis on sageli seotud lümfadenopaatia vähenemisega. Seda efekti on täheldatud ka ligikaudu ühel kolmandikul IMBRUVICA'ga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidest. Selline täheldatud lümfotsütoos on farmakodünaamiline toime ja seda ei tohiks ilma teiste kliiniliste leidudeta pidada haiguse progresseerumiseks. Mõlema haiguse tüübi korral ilmneb lümfotsütoos IMBRUVICA ravi esimestel nädalatel (mediaanaeg 1,1 nädalat) ja lahenemise mediaanaeg on üldjuhul 8,0 nädalat mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ja 14 nädalat kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel. Mõnedel patsientidel on täheldatud tsirkuleerivate lümfotsüütide hulga ulatuslikku suurenemist (nt > 400 000 rakku/mikroliitris).

Patsientidel, kes said ravi IMBRUVICA'ga WM-i tõttu, lümfotsütoosi ei täheldatud.

Trombotsüütide agregatsioon *in vitro*
Ühes *in vitro* uuringus näidati, et ibrutiniib pärsib kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni. Kasutamisel koos teiste trombotsüütide agregatsiooni agonistidega ei leitud ibrutiniibil olulist pärssivat toimet trombotsüütide agregatsioonile.

Mõju QT/QTc intervallile ja südame elektrofüsioloogiale
Ibrutiniibi mõju QTc intervallile hinnati 20 tervel mees- ja naissoost isikul platseebo- ja positiivsete kontrollrühmadega põhjalikus randomiseeritud topeltpimedas QT intervalli uuringus. Ibrutiniibi supraterapeutiline annus 1680 mg ei pikendanud QTc intervalli kliiniliselt olulisel määral. Ibrutiniibi ja platseebo algtaseme kohandatud keskmise erinevuse 2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli alla 10 ms. Samas uuringus täheldati kontsentratsioonist sõltuvat QTc intervalli lühenemist (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] C_{max} tasemel 719 nanogrammi/ml pärast supraterapeutilise annuse 1680 mg manustamist).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
MRL
Kombinatsioonravi MRL-iga patsientidel, kes ei olnud ravi varem saanud ja kellele sobis autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust MRL-iga patsientidel, kes ei olnud ravi varem saanud ja kellele sobis autoloogne tüvirakkude siirdamine, hinnati ühes randomiseeritud III faasi mitmekeskuselises avatud kolmeharulises uuringus (TRIANGLE). Uuringus TRIANGLE randomiseeriti 870 patsienti suhtega 1 : 1 : 1 saama ühte järgmistest ravidest:

- IMBRUVICA haru: IMBRUVICA 560 mg ööpäevas (1. kuni 19. päev) kombinatsioonis R-CHOP-iga kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnes IMBRUVICA 560 mg ööpäevas 2 aasta jooksul;
- IMBRUVICA + ASCT haru: IMBRUVICA 560 mg ööpäevas (1. kuni 19. päev) kombinatsioonis R-CHOP-iga kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnesid suureannuseline kemoteraapia ja ASCT ning seejärel IMBRUVICA 560 mg ööpäevas 2 aasta jooksul;
- ASCT haru: R-CHOP kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnesid suureannuseline kemoteraapia ja ASCT (kontrollharu).

Efektiivsuse analüüsid viidi läbi 809 patsiendist koosneva täieliku analüüsivalimi (*full analysis set*, FAS) populatsiooni alusel, kasutades 3 paarikaupa võrdlust 3 raviharu vahel: IMBRUVICA + ASCT *vs*. ASCT; IMBRUVICA *vs*. ASCT; ning IMBRUVICA + ASCT *vs*. IMBRUVICA. FAS populatsioon hõlmas patsiente, kes olid andnud selgesõnalise nõusoleku oma andmete lisamiseks vastavalt EL-i üldisele andmekaitsemäärusele või kes olid surnud. Esitatud andmed pärinevad ainult IMBRUVICA (N=265) harust ja ASCT (N=268) harust.

Kõigis kolmes raviharus kasutati sama sissejuhatavat raviskeemi R-CHOP (rituksimab 375 mg/m^2 0-päeval või 1. päeval, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 1. päeval, doksorubitsiin 50 mg/m^2 1. päeval, vinkristiin 1,4 mg/m^2 kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ning prednisoon 100 mg 1. kuni 5. päeval) vaheldumisi R-DHAP-iga (rituksimab 375 mg/m^2 0-päeval või 1. päeval, deksametasoon 40 mg 1. kuni 4. päeval, Ara-C 2x 2 g/m^2 iga 12 tunni järel 2. päeval, tsisplatiin 100 mg/m^2 (alternatiivina oksaliplatiin 130 mg/m²) 1. päeval ja G-CSF 5 µg/kg alates 6. päevast kuni leukotsüütide normaliseerumiseni). Säilitusravi rituksimabiga oli lubatud kõigis ravirühmades (59,7% IMBRUVICA harus; 62,5% ASCT harus) vastavalt riiklikele ravijuhenditele.

Vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik: 27 kuni 65 aastat), 78% olid mehed, 99% europiidsest rassist. Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Ravieelselt oli 86%-l Ann Arbori IV staadiumi haigus ning 57%-l, 28%-l ja 15%-l patsientidest oli vastavalt väike, keskmine ja suur riskiskoor MRL-i rahvusvahelise prognostilise indeksi (*MCL International Prognostic Index*, MIPI) järgi. 11,6%-l patsientidest oli blastoidne või pleomorfne histoloogia. P53 ekspressiooni hinnati 64,6%-l patsientidest; neist patsientidest 14,1%-l oli ekspressioon > 50%. Ki-67 proliferatsiooni indeksit hinnati 88,3%-l patsientidest ning neist patsientidest 32,9%-l oli proliferatsiooni indeks > 30%.

Kasvaja ravivastust hinnati rahvusvahelise töögrupi (*International Working Group*, IWG) mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) ülevaadatud kriteeriumite (2007) järgi. Esmane tulemusnäitaja oli ebaõnnestumisteta elulemus (*failure-free survival*, FFS), mida määratleti ajana alates randomiseerimisest kuni stabiilse haiguseni sissejuhatava kemoimmunoteraapia järel, progresseeruva haiguseni või mis tahes põhjusel surmani, ükskõik milline neist saabus esimesena.

Uuringu TRIANGLE jälgimisaja mediaaniga 54,9 kuud efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 4. FFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 1 ja 2.

Tabel 4: Efektiivsuse tulemused varem ravi mittesaanud MRL-iga patsientidel (TRIANGLE) (FAS populatsioon)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA haru N=268	ASCT haru N=269
Ebaõnnestumisteta elulemus[±]		
Juhtude arv (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabiilne haigus sissejuhatava ravi lõpus	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Haiguse progressioon	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Surmajuhud	11 (4,1%)	22 (8,2%)

Mediaan (95% CI), kuud	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
IMBRUVICA *vs*. ASCT harud HR (98,33% CI) (P-väärtus)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
Üldine elulemus§		
Surmade arv (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA *vs*. ASCT harud HR (95% CI) (P-väärtus)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
Üldine ravivastuse määr (%)§ (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
CR määr (%)§ (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

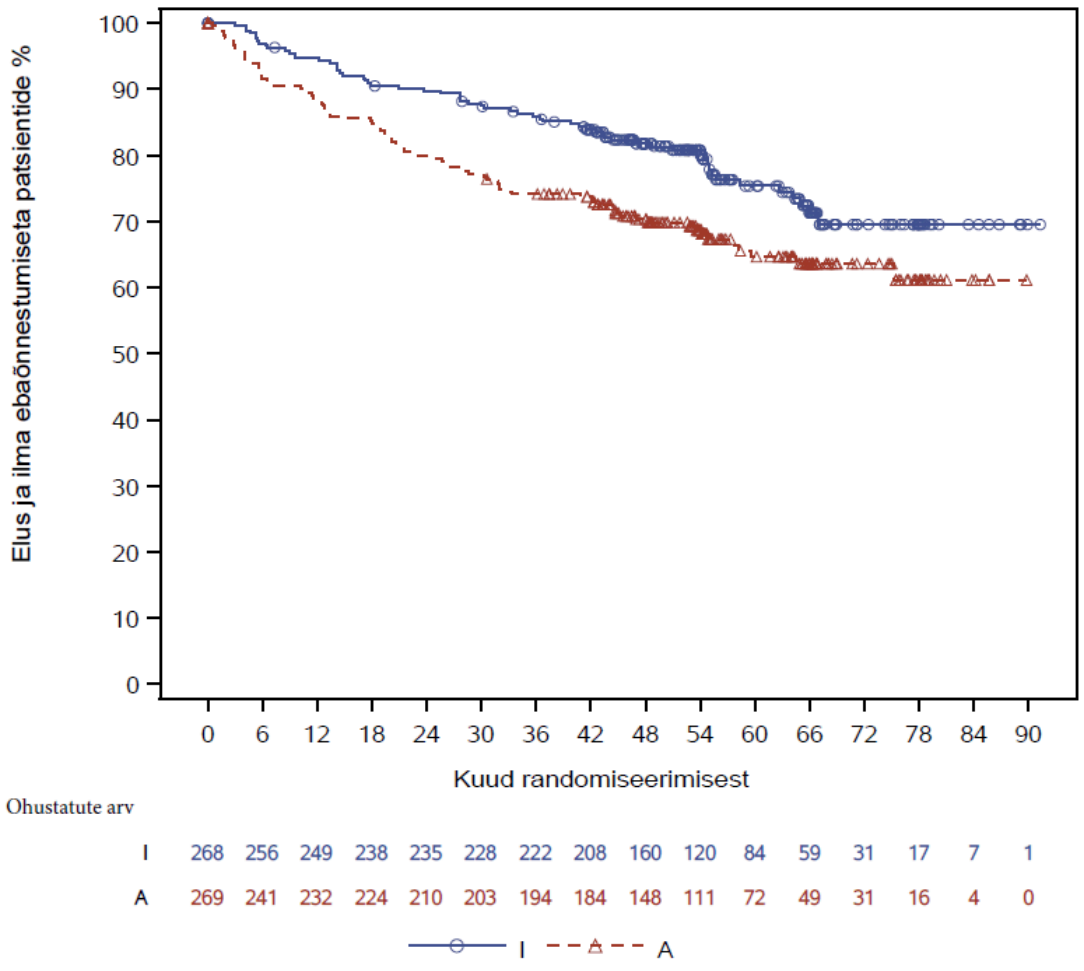
FFS=ebaõnnestumisteta elulemus; NE=ei ole hinnatav; HR=riskitiheduste suhe (põhineb stratifitseerimata Coxi regressiooni mudelil); RR=suhteline risk; CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; FAS=täielik analüüsivalim.

± FFS-i tulemusi ei ole kontrollitud 1. tüüpi vea suhtes, sest need analüüsid on saadud registreerimise eesmärgil läbi viidud lisaanalüüsidest.

*Kahepoolsed p-väärtused on saadud stratifitseerimata logaritmilisest astaktestist; p-väärtusi testiti p < 0,0167 alusel

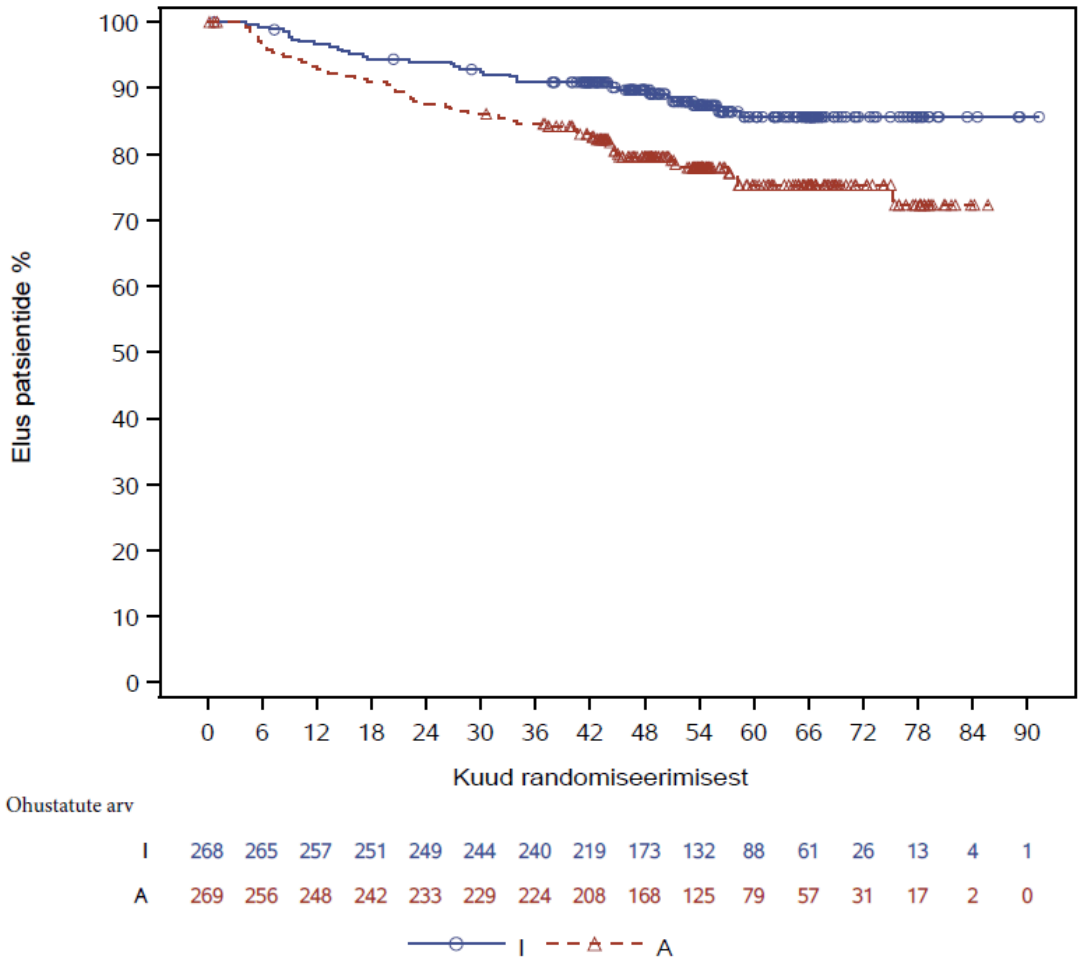
§Esitatud tulemused on saadud kirjeldavast analüüsist.

Joonis 1: Euroopa MRL-i võrgustiku poolt hinnatud ebaõnnestumisteta elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus TRIANGLE (FAS populatsioon)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT.

Joonis 2: OS-i Kaplani-Meieri kõver[§] uuringus TRIANGLE (FAS populatsioon)[*]



[*]I=IMBRUVICA; A=ASCT.

[§]Esitatud tulemused on saadud kirjeldavast analüüsist.

MRL-iga patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühte varasemat ravi
Monoteraapia
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidel hinnati ühes avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus (PCYC-1104-CA), milles osales 111 patsienti. Mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik: 40 kuni 84 aastat, 77% patsientidest olid meessoost ja 92% europiidsest rassist. Patsiendid, kelle sooritusvõime skoor ECOG skaalal oli 3 või suurem, jäeti uuringust välja. Mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 42 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 3 (vahemik: 1 kuni 5 ravikuuri), sealhulgas 35% juhtudest eelnes suure ravimiannusega kemoteraapia, 43% juhtudest varasem ravi bortesomiibiga, 24% juhtudest varasem ravi lenalidomiidiga ja 11% juhtudest eelnev autoloogsete või allogeensete tüvirakkude siirdamine. Ravieelselt oli 39% patsientidest suurte kasvajamassidega haigus (ingl. k. *bulky disease*) (≥ 5 cm), 49% oli kõrge riski skoor lihtsustatud MIPI (*Simplified MCL International Prognostic Index*) skaalal ja 72% oli sõelumisel kaugelearenenud (väljaspool lümfisõlmi ja/või luuüdi haaratusega) haigus.

IMBRUVICA't manustati suukaudse annusena 560 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Kasvaja ravivastust hinnati mitte-Hodgini lümfoomi (NHL) rahvusvahelise töörühma (*International Working Group, IWG*) korrigeeritud kriteeriumite alusel. Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (*overall response rate, ORR*). IMBRUVICA ravivastused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5: ORR ja DOR retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidel (uuring PCYC-1104-CA)

	Kokku N = 111
Üldine ravivastuse määr (ORR) (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
Täielik ravivastus (CR) (%)	20,7
Osaline ravivastus (PR) (%)	46,8
Ravivastuse kestuse (DOR) (CR+PR) mediaan (kuudes)	17,5 (15,8; NR)
Esmase ravivastuse saavutamiseni kulunud ajavahemiku mediaan (vahemik)	1,9 (1,4...13,7)
Täieliku ravivastuse saavutamiseni kulunud ajavahemiku mediaan (vahemik)	5,5 (1,7…11,5)

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus (*complete response*); DOR = ravivastuse kestus (*duration of response*); ORR = üldine ravivastuse määr; PR = osaline ravivastus (*partial response*); NR = ei saavutatud (*not reached*)

Efektiivsuse andmeid hinnati täiendavalt sõltumatu järelvalvekomitee poolt ja sellest ilmnes üldine ravivastuse määr 69%, millest 21% täieliku ravivastuse (CR) määr ja 48% osalise ravivastuse (PR) määr. Sõltumatu järelvalvekomisjoni poolt antud hinnanguline ravivastuse kestuse mediaan oli 19,6 kuud.

IMBRUVICA üldine ravivastus ei sõltunud varasemast ravist, sealhulgas bortesomiibi ja lenalidomiidiga, ega põhjuslikest riski/prognostilistest teguritest, suurte kasvajamassidega haigusest, soost ega vanusest.

IMBRUVICA efektiivsust ja ohutust näidati ühes randomiseeritud III faasi avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 280 mantelrakulise lümfoomiga patsienti, kes olid varem saanud vähemalt ühte ravi (uuring MCL3001). Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama kas 560 mg IMBRUVICA't suukaudselt üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul või 175 mg temsiroliimust intravenoosselt 1., 8., 15. päeval esimeses ravitsüklis ning 75 mg 1., 8., ja 15. päeval igas järgmises 21-päevases tsüklis. Mõlemas rühmas kestis ravi haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vanuse mediaan oli 68 aastat (vahemikus 34…88 aastat), 74% olid mehed ja 87% europiidid. Mediaanne aeg diagnoosist oli 43 kuud ja mediaanne eelnevate ravikuuride arv oli 2 (vahemikus 1…9 ravi), sealhulgas 51% oli eelnevalt saanud suure annusega kemoteraapiat, 18% ravi bortesomiibiga, 5% ravi lenalomiidiga ja 24%-le oli siiratud tüvirakke. Algtasemel oli 53%-l patsientidest ulatuslik haigus (≥ 5 cm), 21% lihtsustatud MIPI järgi suure riskiga, 60% ekstranodaalse haigusega ja 54%-l oli skriinimisel haaratud ka luuüdi.

Progressioonivaba elulemust hindas IRC rahvusvahelise töörühma mitte-Hodgkini lümfoomi ülevaadatud kriteeriumite kohaselt. Uuringu MCL3001 efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 6 ja Kaplani-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse kohta joonisel 3.

Tabel 6: Retsidiveeruva või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientide efektiivsuse tulemused (uuring MCL3001)

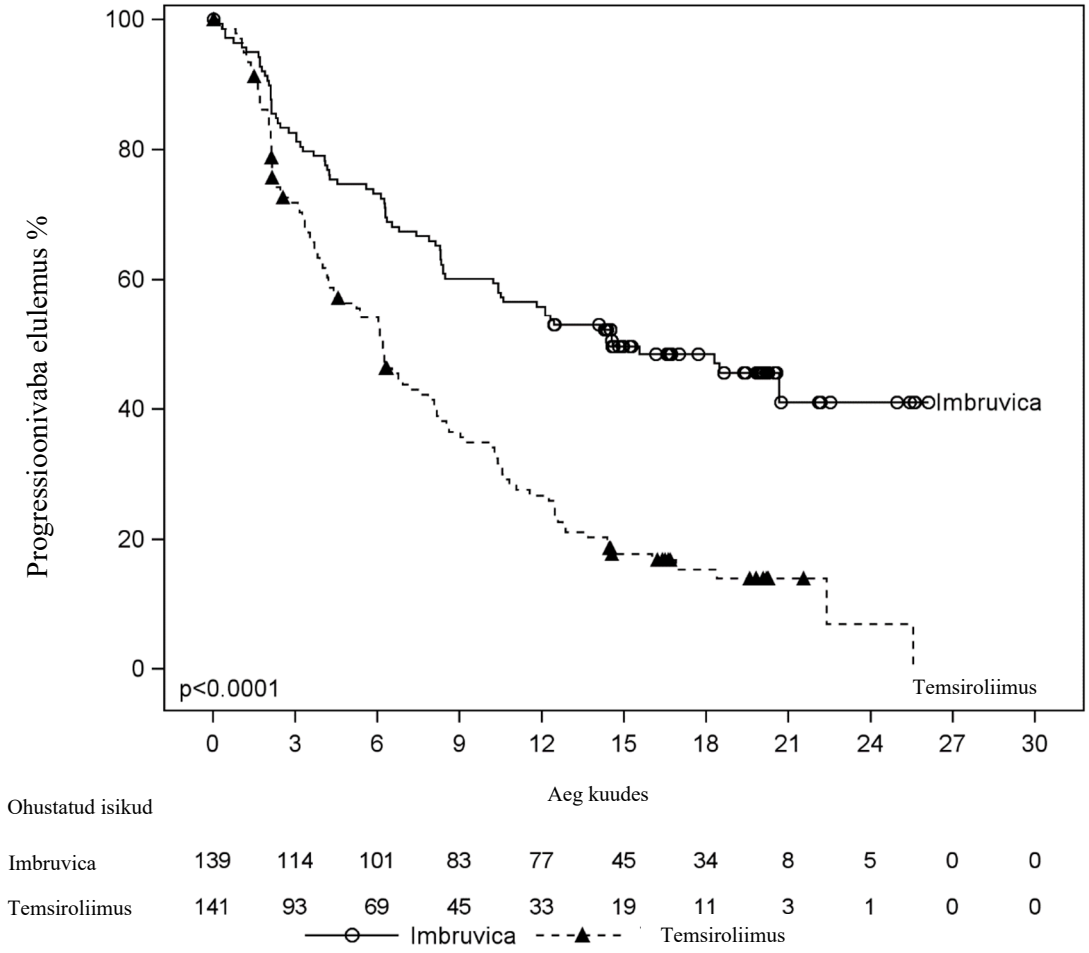
Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsiroliimus N = 141**
PFS[a]		
Mediaanne PFS (95% CI), (kuudes)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-väärtus	p < 0,0001	

NE = ei ole hinnatav; HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus

[a] IRC hinnang.

Ibrutiniibiga ravitutel tekkis võrreldes temsiroliimusega väiksemal hulgal patsientidel kliiniliselt oluline lümfoomi sümptomite süvenemine (27% *vs* 52%) ja ibrutiniibiga süvenesid sümptomid aeglasemalt kui temsiroliimusega (HR 0,27, p < 0,0001).

Joonis 3: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus MCL3001



KLL
KLL patsiendid, kes ei ole eelnevalt ravi saanud
Monoravim
65-aastastel ja vanematel ravi mitte saanud KLL patsientidel viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud III faasi uuring (PCYC-1115-CA), milles võrreldi IMBRUVICA't ja kloorambutsiili. 65- kuni 70-aastastel patsientidel oli nõutav vähemalt ühe kaasneva haiguse olemasolu, mis välistas võimaluse kasutada esimese rea kemoimmunoteraapiat fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga. Patsiendid (n = 269) randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas IMBRUVICA't annuses 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilise toime avaldumiseni või kloorambutsiili algannuses 0,5 mg/kg iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval, maksimaalselt 12 tsükli jooksul, kusjuures annust võis patsiendi taluvuse alusel suurendada kuni annuseni 0,8 mg/kg. Haiguse progressiooni kinnitumise järgselt võis kloorambutsiiliga ravitud patsiendid üle viia ibrutiniibile.

Vanuse mediaan oli 73 aastat (vahemik 65 kuni 90 aastat), 63% olid meessoost ja 91% olid europiidsest rassist. Üheksakümne ühel protsendil patsientidest oli ravieelne sooritusvõime skoor ECOG skaalal 0 või 1 ja 9%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 2. Uuringus osales 269 patsienti, kellel oli KLL. Ravieelselt oli 45% kaugelearenenud kliinilises staadiumis (Rai III või IV staadium), 35%-l patsientidest oli vähemalt üks ≥ 5 cm kasvaja, 39%-l oli ravieelselt aneemia, 23%- oli ravieelselt trombotsütopeenia, 65%-l oli β2 mikroglobuliini tase tõusnud > 3500 mikrogrammi/l, 47%-l oli CrCL < 60 ml/min, 20%-l patsientidest esines del11q, 6%-l patsientidest esines del17p/kasvajavalk 53

(TP53) mutatsioon ning 44%-l patsientidest esines muteerumata immunoglobluliini raske ahela varieeruv piirkond (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Sõltumatu järelevalvekomitee (IRC) hinnangust progressioonivabale elulemusele (PFS), mis tugines kroonilise lümfotsüütleukeemia rahvusvahelise töörühma (*International Workshop on CLL,* IWCLL) kriteeriumitele, selgus 84%-line, statistiliselt oluline surma või progressiooni riski vähenemine IMBRUVICA raviharus. Uuringu PCYC-1115-CA efektiivsustulemused on esitatud tabelis 7 ja PFS ja OS Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 4 ja 5.

Ravikavatsuslikus populatsioonis esines statistiliselt oluline püsiv paranemine vereliistakute ja hemoglobiini näitajates ibrutiniibi rühmas võrreldes kloorambutsiiliga. Ravieelsete tsütopeeniatega patsientidel esinesid järgmised hematoloogilise seisundi püsivad paranemised vastavalt ibrutiniibi ja kloorambutsiili rühmades: vereliistakud 77,1% *versus* 42,9%, hemoglobiin 84,3% *versus* 45,5%.

Tabel 7: Efektiivsustulemused uuringus PCYC-1115-CA

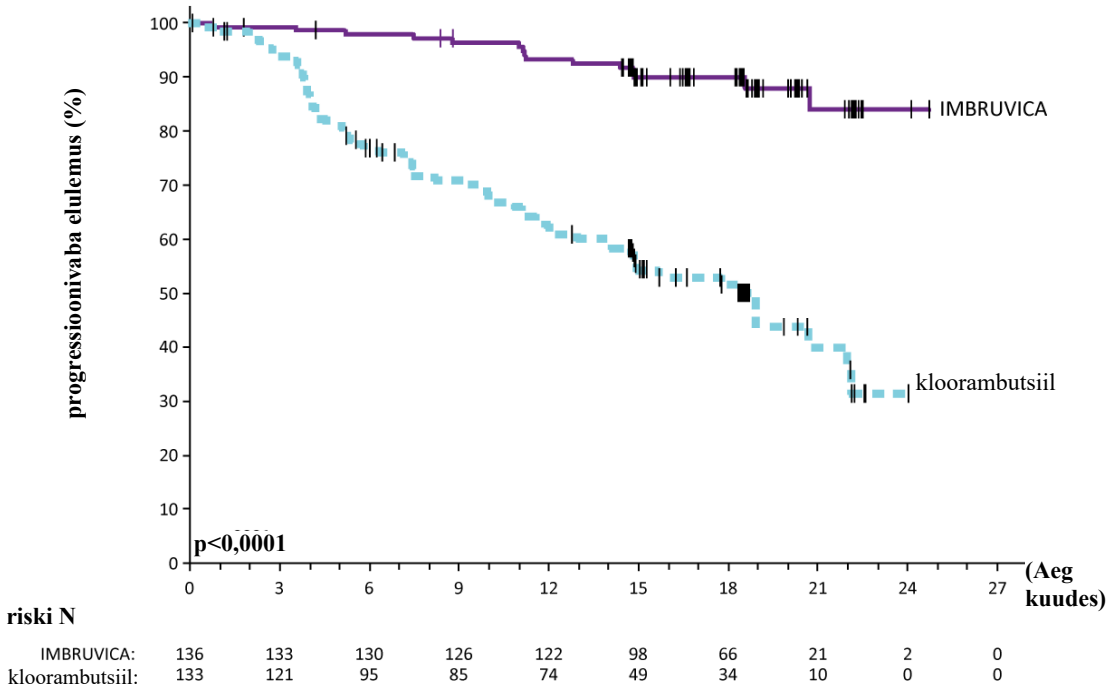
Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 136**	**Kloorambutsiil N = 133**
PFS[a]		
Sündmuste arv (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saabunud	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR +PR)	82,4%	35,3%
P-väärtus	< 0,0001	
OS[b]		
Surmade arv (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; CR = täielik ravivastus; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline ravivastus

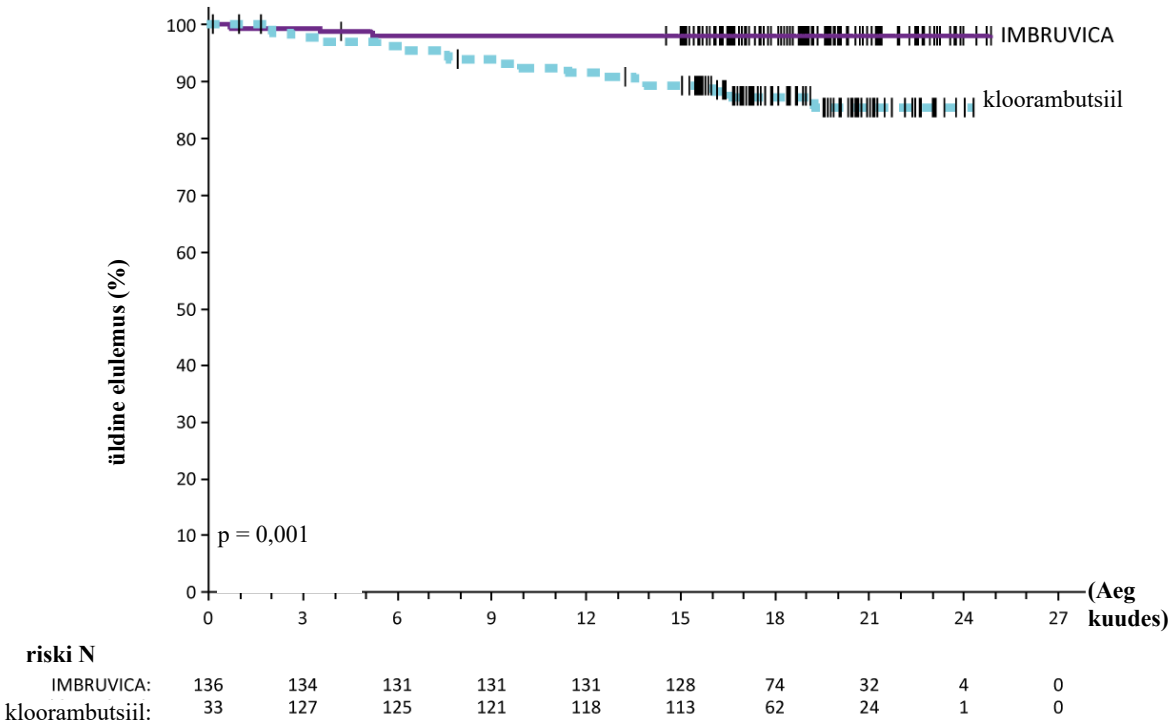
[a] Sõltumatu järelevalvekomitee (IRC) hinnangul, jälgimisperioodi mediaan 18,4 kuud.

[b] Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saabunud kummaski raviharus. OS p < 0,005

Joonis 4: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA



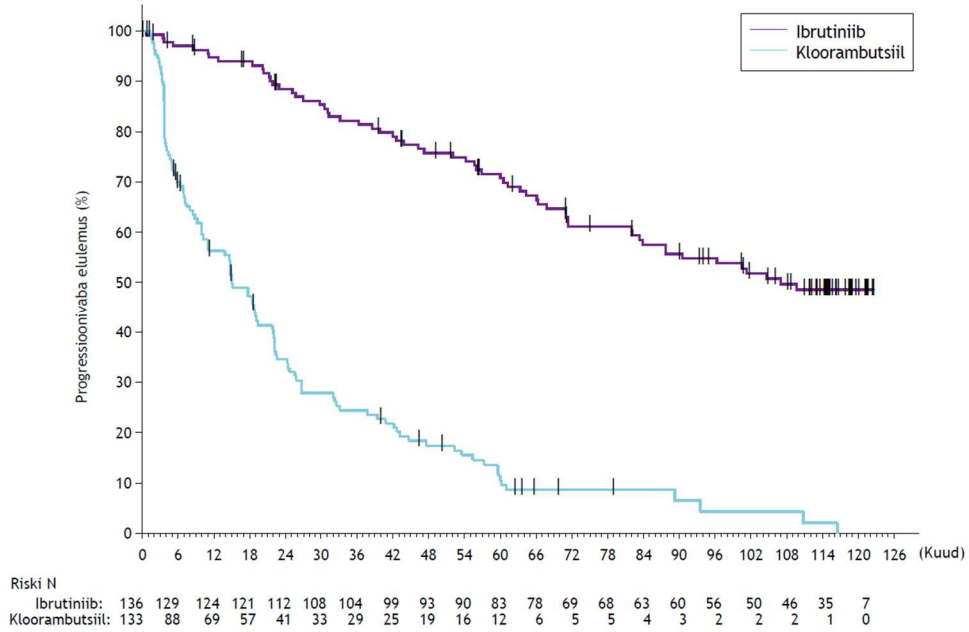
Joonis 5: Kaplani-Meieri kõver OS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA



Uuringus PCYC-1115-CA oli ibrutiniibi ravitoime samalaadne kõrge riskiga patsientidel, kellel esines del17p/TP53 mutatsioon, del11q ja/või muteerumata IGHV.

Lõppanalüüs jälgimisperioodi mediaaniga > 9 aastat (115 kuud)
Uuringus PCYC-1115-CA ja selle jätku-uuringus jälgimisperioodi mediaaniga 115 kuud täheldati IMBRUVICA haru patsientidel uurija poolt hinnatud surma või progressiooni riski vähenemist 85% võrra. Uurija poolt hinnatud PFS-i mediaan oli IMBRUVICA harus 107 kuud ja kloorambutsiili harus 15 kuud (HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Joonisel 6 on uuendatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver. ORR-i paranemine püsis ibrutiniibi harus (91,2%) erinevalt kloorambutsiili harust (36,8%). Täieliku ravivastuse määr (CR ja CRi) suurenes IMBRUVICA harus 11%-lt esmase analüüsi ajal 36%-ni uuringu lõppemisel. Kaplani-Meieri OS-i hetkehinnang 108. kuul oli IMBRUVICA harus 68,0%.

Joonis 6: PFS-i Kaplani-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA jälgimisperioodiga 115 kuud



Kombinatsioonravi
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravimata KLL/VLL (krooniline lümfotsüütleukeemia/väikerakuline lümfotsütaarne lümfoom) patsientidel hinnati ka ühes randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (PCYC-1130-CA), kus kasutati IMBRUVICA't kombinatsioonis obinutuzumabiga *versus* kloorambutsiili kombinatsioonis obinutuzumabiga. Uuringusse kaasati patsiendid, kes oli 65-aastased või vanemad või < 65-aastased koos kaasnevate haigustega, vähenenud neerufunktsiooniga, mida mõõdeti kreatiniini kliirensi väärtusega <70 ml/min, või kellel esines del17p/TP53 mutatsioon. Patsiendid (n=229) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni, või kloorambutsiili annuses 0,5 mg/kg iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval 6 tsükli jooksul. Mõlemas harus said patsiendid 1000 mg obinutuzumabi esimese tsükli päevadel 1, 8 ja 15 ning seejärel 5 järgneva tsükli esimesel päeval (kokku 6 tsüklit, iga tsükli pikkus 28 päeva). Obinutuzumabi esimene annus jagati 1. päeva (100 mg) ja 2. päeva (900 mg) vahel.

Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 40...87 aastat), 64% olid meessoost ja 96% olid europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 (48%) või 1...2 (52%). Ravieelselt oli 52% kaugelearenenud kliinilises staadiumis (Rai III või IV staadium), 32%-l patsientidest oli suurte kasvajamassidega haigus (≥5 cm), 44%-l oli ravieelselt aneemia, 22%-l oli ravieelselt trombotsütopeenia, 28%-l oli CrCL <60 ml/min ning mediaanne kumulatiivne haiguse hindamise skoor eakatel (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) oli 4 (vahemik 0...12). Ravieelselt oli 65%-l KLL/VLL patsientidest kõrge riski tegureid (del17p/TP53 mutatsioon [18%], del11q [15%] või muteerumata IGHV [54%]).

IRC poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) näitas surma või haiguse progressiooni riski 77% statistiliselt olulist vähenemist IMBRUVICA harus. Uuringu mediaanse jälgimisaja 31 kuu jooksul ei saavutatud PFS mediaani IMBRUVICA+obinutuzumabi harus ja see oli 19 kuud kloorambutsiili+obinutuzumabi harus. Uuringu PCYC-1130-CA efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 8 ja Kaplani-Meieri kõver PFS kohta on joonisel 7.

Tabel 8: Efektiivsuse näitajad uuringus PCYC-1130-CA

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	kloorambutsiil+obinutuzumab N=116
Progressioonivaba elulemus[a]		
Sündmuste arv (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Üldine ravivastuse määr[a] **(%)**	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

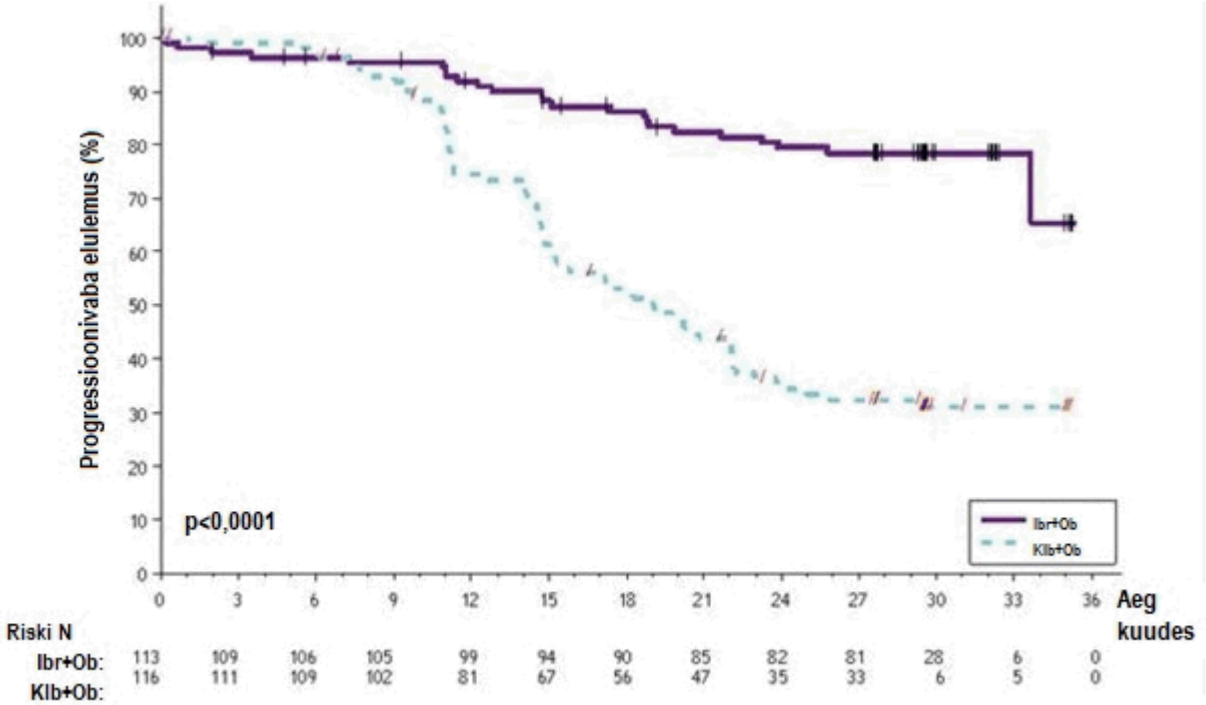
CI=usaldusintervall; HR=riskitiheduste suhe; CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus.

[a] IRC poolt hinnatud.

[b] Hõlmab 1 patsienti IMBRUVICA+obinutuzumabi harus, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Joonis 7: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1130-CA



Ibrutiniibi ravitoime oli samalaadne kõigi kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonide lõikes (del17p/TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV), PFS riskitiheduste suhtega (HR) 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], nagu näidatud tabelis 9. 2-aastase PFS määra hinnangud kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonis olid IMBRUVICA+obinutuzumabi ja kloorambutsiili+obinutuzumabi harudes vastavalt 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] ja 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)].

Tabel 9: PFS alarühma analüüs (uuring PCYC-1130-CA)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	229	0,231	0,145; 0,367
Kõrge risk (del17p/TP53/del11q/muteerumata IGHV)			
Jah	148	0,154	0,087; 0,270
Ei	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Jah	41	0,109	0,031; 0,380
Ei	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Teised	162	0,302	0,176; 0,520
Muteerumata IGHV			
Jah	123	0,150	0,084; 0,269
Ei	91	0,300	0,120; 0,749
Vanus			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Suurte kasvajamassidega haigus			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai staadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG CRF järgi			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Riskitiheduste suhe mittestratifitseeritud analüüsis

Mis tahes astme infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 25% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+obinutuzumabiga, ja 58% patsientidest, kes said ravi kloorambutsiili+obinutuzumabiga. 3. või kõrgema astme reaktsioone või tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 3% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+obinutuzumabiga, ja 9% patsientidest, kes said ravi kloorambutsiili+obinutuzumabiga.

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravimata KLL-i või VLL-iga patsientidel hinnati veel ühes randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (E1912), kus võrreldi IMBRUVICA't kombinatsioonis rituksimabiga (IR) ja standardset kemoimmunoteraapiat fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga (FCR). Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata KLL-i või VLL-iga patsiendid, kes olid 70-aastased või nooremad. Uuringust välistati del17p-ga patsiendid. Patsiendid (n=529) randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas IR või FCR. IMBRUVICA't manustati annuses 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Fludarabiini manustati annuses 25 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi manustati annuses 250 mg/m^2, mõlemat 1. kuni 6. tsükli päevadel 1, 2 ja 3. Rituksimabi manustamist alustati IR harus 2. tsüklis ja FCR harus 1. tsüklis. Seda manustati annuses 50 mg/m^2 esimese tsükli 1. päeval, 325 mg/m^2 esimese tsükli 2. päeval ja 500 mg/m^2 järgneva 5 tsükli 1. päevadel, kokku 6 tsüklit. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.

Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 28...70 aastat), 67% olid mehed ja 90% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1 (98%) või 2 (2%). Ravieelselt oli 43%-l patsientidest Rai III või IV staadium ning 59%-l patsientidest oli KLL/VLL koos kõrgriskiteguritega (TP53 mutatsioon [6%], del11q [22%] või muteerumata IGHV [53%]).

Uuringu E1912 efektiivsustulemused jälgimisperioodi mediaaniga 37 kuud on esitatud tabelis 10. Kaplani-Meieri kõverad PFS kohta, hinnatuna IWCLL kriteeriumite järgi, ja OS kohta on esitatud vastavalt joonistel 8 ja 9.

Tabel 10: Efektiivsustulemused uuringus E1912

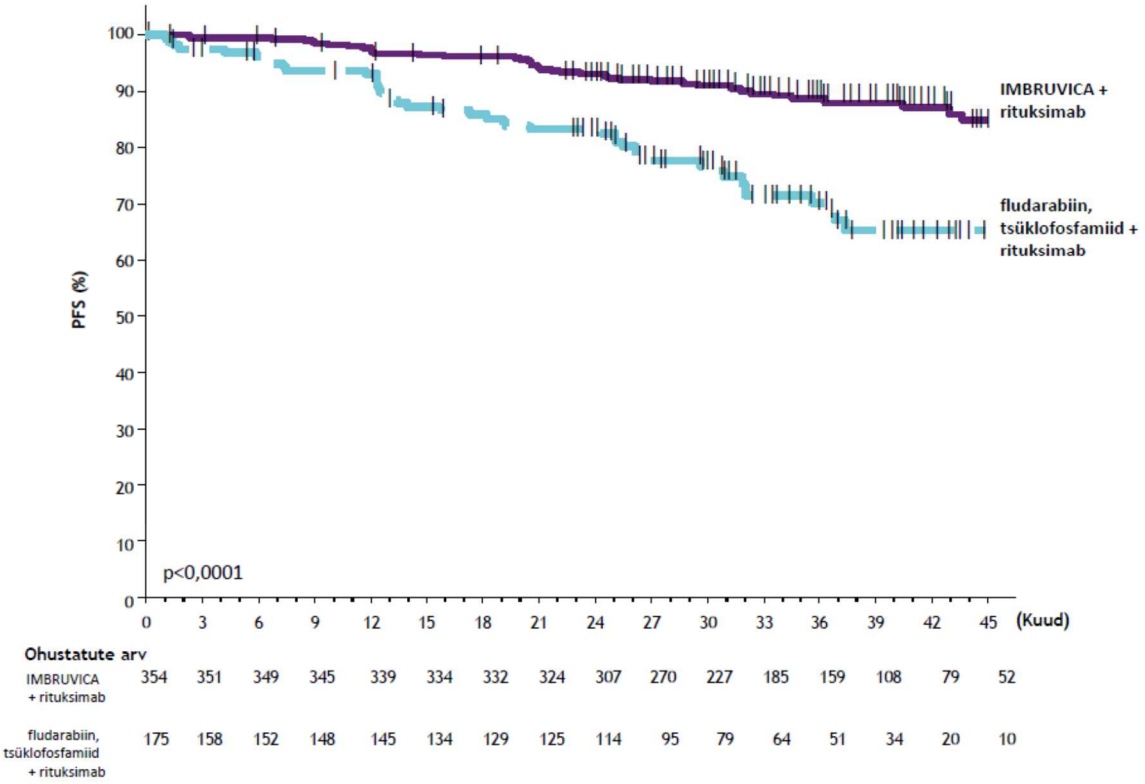
Tulemusnäitaja	Ibrutiniib+rituksimab (IR) N=354	Fludarabiin, tsüklofosfamiid ja rituksimab (FCR) N=175
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	41 (12)	44 (25)
Haiguse progressioon	39	38
Surmade arv	2	6
Mediaan (95% CI), kuud	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-väärtus[a]	< 0,0001	
Üldine elulemus		
Surmade arv (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-väärtus[a]	0,0007	
Üldine ravivastuse määr[b] (%)	96,9	85,7

[a] P-väärtus mittestratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

[b] Uurija hinnangul.

HR = riskitiheduste suhe; NE = ei ole hinnatav

Joonis 8: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus E1912



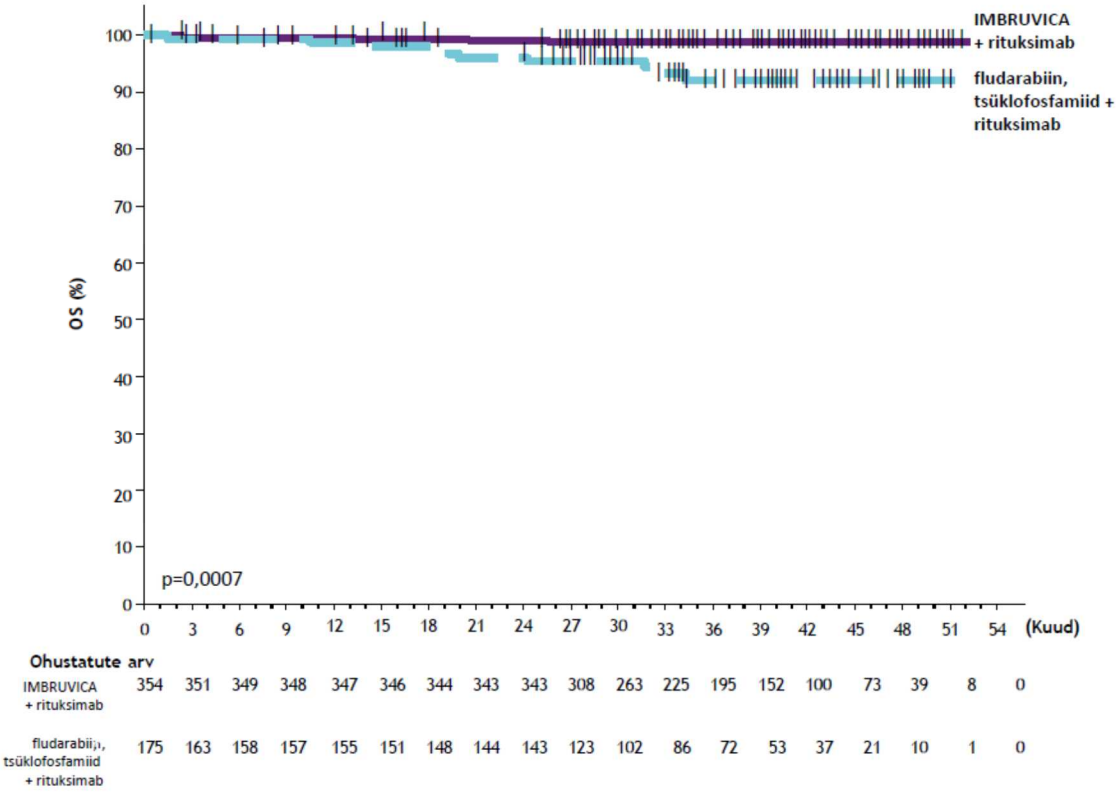
Ibrutiniibi ravitoime oli samalaadne kõigi kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonide lõikes (TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV), PFS riskitiheduste suhtega (HR) 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)], p <0,0001, nagu näidatud tabelis 11. 3-aastase PFS määra hinnangud kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonis olid IR ja FCR harudes vastavalt 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] ja 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)].

Tabel 11: PFS alarühma analüüs (uuring E1912)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	529	0,340	0,222; 0,522
Kõrge risk (TP53/del11q/muteerumata IGHV)			
Jah	313	0,231	0,132; 0,404
Ei	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Jah	117	0,199	0,088; 0,453
Ei	410	0,433	0,260; 0,722
Muteerumata IGHV			
Jah	281	0,233	0,129; 0,421
Ei	112	0,741	0,276; 1,993
Suurte kasvajamassidega haigus			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai staadium			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Riskitiheduste suhe mittestratifitseeritud analüüsist

Joonis 9: Kaplani-Meieri kõver OS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus E1912



Fikseeritud kestusega kombinatsioonravi

IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni *versus* kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsiooni fikseeritud kestusega ravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-iga patsientidel hinnati ühes randomiseeritud avatud III faasi uuringus (CLL3011). Uuringusse kaasati varem ravimata KLL-iga patsiendid vanuses 65 aastat või vanemad ning täiskasvanud patsiendid vanuses < 65 aastat, kelle CIRS skoor oli > 6 või CrCL ≥ 30…<70 ml/min. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid del17p või teadaolevad TP53 mutatsioonid. Patsiendid (n = 211) randomiseeriti 1:1 saama kas

IMBRUVICA’t kombinatsioonis venetoklaksiga või kloorambutsiili kombinatsioonis obinutuzumabiga. IMBRUVICA koos venetoklaksiga haru patsientidele manustati ainult IMBRUVICA’t 3 tsükli jooksul ja seejärel 12 tsükli jooksul IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni (sh 5-nädalane annuse tiitrimise skeem). Iga tsükkel kestis 28 päeva. IMBRUVICA’t manustati annuses 420 mg ööpäevas. Venetoklaksi manustati üks kord ööpäevas, alustades annusega 20 mg ühe nädala jooksul, seejärel 50 mg, 100 mg ja 200 mg, iga annust ühe nädala jooksul, ning seejärel jätkati soovitatava ööpäevase annusega 400 mg. Kloorambutsiil koos obinutuzumabiga harusse randomiseeritud patsiendid said ravi 6 tsükli jooksul. Obinutuzumabi manustati annuses 1000 mg 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval. 2.-st 6. tsüklini manustati 1000 mg obinutuzumabi tsükli 1. päeval. Kloorambutsiili manustati annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta 1. kuni 6. tsükli 1. ja 15. päeval. Patsiente, kellel kinnitati haiguse progressioon IWCLL kriteeriumite alusel pärast ükskõik kumma fikseeritud kestusega raviskeemi läbimist, võis ravida IMBRUVICA monoteraapiaga.

Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 47…93 aastat), 58% olid mehed ja 96% europiidsest rassist. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime oli 0 (35%), 1 (53%) või 2 (12%). Algtasemel oli 18% patsientidest KLL koos del11q-ga ja 52% muteerumata IGHV.

Ravieelsel tuumori lüüsi sündroomi riski hindamisel oli 25% patsientidest suur kasvajakoormus. Pärast 3 tsüklit IMBRUVICA’ga monoteraapiat sissejuhatava ravina oli suur kasvajakoormus 2% patsientidest. Suurt kasvajakoormust määratleti kui mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 10 cm või mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 5 cm koos lümfotsüütide absoluutarvuga ≥ 25×10^9/l.

Uuringu CLL3011 efektiivsustulemusi jälgimisperioodi mediaaniga 28 kuud hindas sõltumatu järelevalvekomitee vastavalt IWCLL kriteeriumitele, mis on esitatud tabelis 12; PFS-i Kaplani-Meieri kõver on kujutatud joonisel 10 ning minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) negatiivsuse määrad on esitatud tabelis 13.

Tabel 12: Efektiivsustulemused uuringus CLL3011

Tulemusnäitaja[a]	**IMBRUVICA + venetoklaks N = 106**	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaan (95% CI), kuud	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-väärtus[b]	< 0,0001	
Täieliku ravivastuse määr (%)[c]	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-väärtus[d]	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr (%)[e]	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] Põhineb sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul

[b] P-väärtus on saadud stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

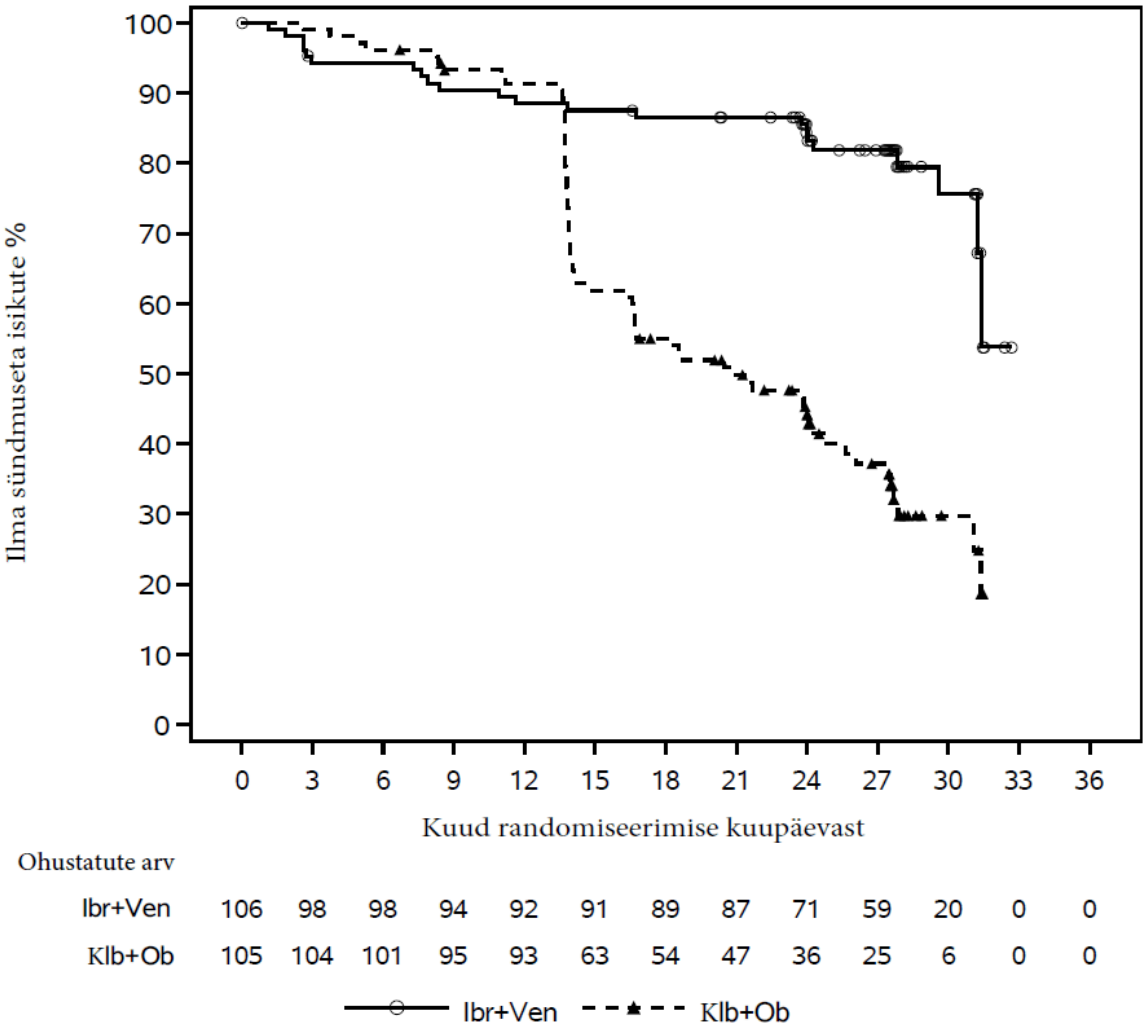
[c] Hõlmab 3 patsienti IMBRUVICA + venetoklaksi harust, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi)

[d] P-väärtus on saadud Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testist

[e] Üldine ravivastus = CR+CRi+nPR+PR

CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega; HR = riskitiheduste suhe; NE = ei ole hinnatav; nPR = lümfisõlmede osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus

Joonis 10: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ITT populatsioonis) KLL-iga patsientidel uuringus CLL3011



IMBRUVICA koos venetoklaksiga ravitoime oli kõrgriski KLL-i populatsioonis (TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV) ühtlane, PFS-i HR-iga 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Üldise elulemuse andmed ei ole valmis. Jälgimisperioodil mediaaniga 28 kuud ei olnud olulisi erinevusi ravirühmade vahel, kokku oli 23 surmajuhtu: 11 (10,4%) IMBRUVICA koos venetoklaksiga harus ja 12 (11,4%) kloorambutsiil koos obinutuzumabiga harus, OS-i HR-iga 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Pärast 6 kuud kestnud täiendavat jälgimisperioodi teatati IMBRUVICA koos venetoklaksiga ja kloorambutsiil koos obinutuzumabiga harudes vastavalt 11 (10,4%) ja 16 (15,2%) surmast, OS-i HR-iga hinnanguliselt 0,760 [95% CI (0,352; 1,642]).

Tabel 13: Minimaalse jääkhaiguse negatiivsuse määrad uuringus CLL3011

	NGS uuring[a]		**Voolutsütomeetria[b]**	
	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + venetoklaks N = 106**	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**
MRD negatiivsuse määr				
Luuüdi, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-väärtus	< 0,0001			
Perifeerne veri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)

95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
MRD negatiivsuse määr kolm kuud pärast ravi lõpetamist				
Luuüdi, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifeerne veri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-väärtused on saadud Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testist. MRD põhianalüüsiks oli MRD negatiivsuse määra P-väärtus luuüdi NGS uuringus.

[a] Põhineb läviväärtusel 10^{-4} järgmise põlvkonna sekveneerimise uuringus (clonoSEQ)

[b] MRD-d hinnati perifeerse vere või luuüdi voolutsütomeetrilisel uuringul kesklabori andmete järgi. Negatiivse staatusena määratleti < 1 KLL rakku 10 000 leukotsüüdi kohta ($< 1\times10^{4}$).

CI = usaldusintervall; NGS = järgmise põlvkonna sekveneerimine

Kaksteist kuud pärast ravi lõpetamist olid MRD negatiivsuse määrad perifeerses veres 49,1% (52/106) NGS meetodil ja 54,7% (58/106) voolutsütomeetrilisel uuringul patsientidel, kes said ravi IMBRUVICA koos venetoklaksiga, ning vastaval ajahetkel 12,4% (13/105) NGS meetodil ja 16,2% (17/105) voolutsütomeetrilisel uuringul patsientidel, kes said ravi kloorambutsiil koos obinutuzumabiga.

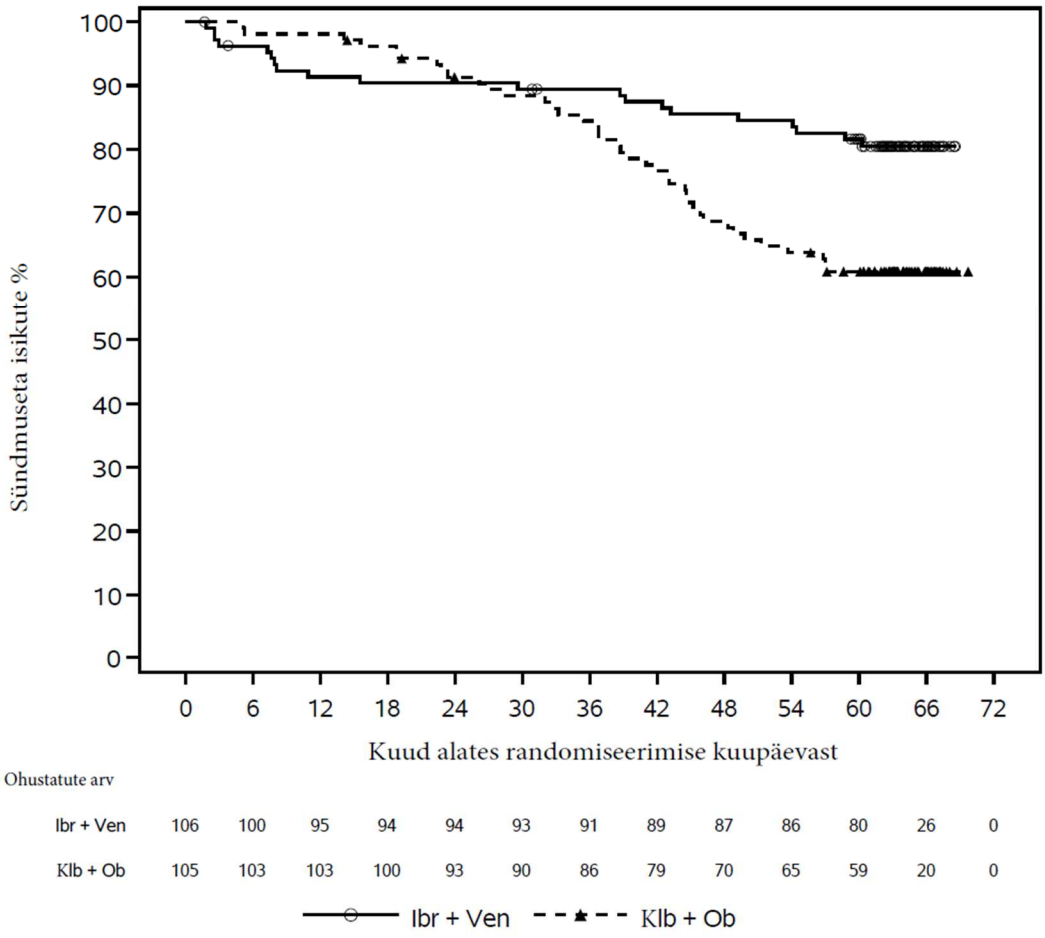
TLS-ist teatati 6 patsiendil, kes said ravi kloorambutsiil koos obinutuzumabiga, ning TLS-ist ei teatatud IMBRUVICA't kombinatsioonis venetoklaksiga saanute rühmas.

Jälgimisperioodi mediaan 64 kuud

Uuringus CLL3011 jälgimisperioodi mediaaniga 64,0 kuud täheldati IMBRUVICA haru patsientidel uurija poolt hinnatud surma või progressiooni riski vähenemist 73% võrra. PFS-i riskitiheduste suhe oli 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominaalne p < 0,0001, I tüüpi viga ei kontrollitud]. IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus oli 20 surmajuhtu (18,9%) ja kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus oli 40 surmajuhtu (38,1), mis vastab riskitiheduste suhtele 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominaalne p = 0,0039, I tüüpi viga ei kontrollitud). IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus mediaanaega järgmise ravini ei saavutatud ja kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus oli see 65 kuud (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416): järgmist vähivastast ravi alustas IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus 15,1% ning kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus 43,8% uuritavatest.

Joonisel 11 on kujutatud OS-i Kaplani-Meieri kõver.

Joonis 11: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ITT populatsioonis) KLL/SLL-iga patsientidel uuringus CLL3011 jälgimisperioodiga 64 kuud



IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni fikseeritud kestusega ravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-iga patsientidel hinnati täiendavalt ühe II faasi mitmekeskuselise 2 kohordiga uuringu (PCYC-1142-CA) ühes kohordis. Uuringusse kaasati varem ravimata KLL-iga patsiendid vanuses kuni 70 aastat. Uuringus osales 323 patsienti, kellest 159 patsienti kaasati fikseeritud kestusega ravile, mis hõlmas 3 tsüklit IMBRUVICA monoravi koos järgneva IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooniga 12 tsükli jooksul (kaasa arvatud 5-nädalane annuse tiitrimise skeem). Iga tsükli kestus oli 28 päeva. IMBRUVICA't manustati annuses 420 mg ööpäevas. Venetoklaksi manustati üks kord ööpäevas, alustades annusega 20 mg ühe nädala jooksul, seejärel 50 mg, 100 mg ja 200 mg, iga annust ühe nädala jooksul, ning seejärel jätkati soovitatava ööpäevase annusega 400 mg. Patsiente, kellel kinnitati haiguse progressioon IWCLL kriteeriumite alusel pärast fikseeritud kestusega raviskeemi läbimist, võis edasi ravida IMBRUVICA monoraviga.

Vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik 33…71 aastat), 67% olid mehed ja 92% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime 0 (69%) või 1 (31%). Algtasemel oli 13% patsientidest del17p, 18%-l del11q, 17% del17p/TP53 mutatsioon, 56% muteerumata IGHV ja 19% komplitseeritud karüotüüp. Ravieelsel tuumori lüüsi sündroomi riski hindamisel oli 21% patsientidest suur kasvajakoormus.

Pärast 3 tsüklit IMBRUVICA'ga monoteraapiat sissejuhatava ravina oli suur kasvajakoormus 1% patsientidest. Suurt kasvajakoormust määratleti kui mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 10 cm või mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 5 cm koos lümfotsüütide absoluutarvuga ≥ 25×10^9/l.

Uuringu PCYC-1142-CA efektiivsustulemusi jälgimisperioodiga 28 kuud hindas sõltumatu järelevalvekomitee vastavalt IWCLL kriteeriumitele, mis on esitatud tabelis 14, ning minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määrad on esitatud tabelis 15.

Tabel 14: Efektiivsustulemused uuringus PCYC 1142-CA (fikseeritud kestusega ravi kohort)

Tulemusnäitaja[a]	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Ilma del17p-ta (N = 136)	**Kõik (N = 159)**
Üldine ravivastuse määr, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Täieliku ravivastuse määr, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
CR-i kestuse mediaan, kuud (vahemik)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Põhineb sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul

[b] Üldine ravivastus = CR + CRi + nPR + PR

[c] Hõlmab 3 patsienti, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi)

[d] '+' tähistab tsenseeritud leidu

CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega; nPR = lümfisõlmede osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus; NE = ei ole hinnatav

Tabel 15: Minimaalse jääkhaiguse negatiivsuse määrad uuringus PCYC 1142-CA (fikseeritud kestusega ravi kohort)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Ilma del17p-ta (N = 136)	**Kõik (N = 159)**
MRD negatiivsuse määr		
Luuüdi, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifeerne veri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD negatiivsuse määr kolm kuud pärast ravi lõpetamist		
Luuüdi, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifeerne veri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD-d hinnati perifeerse vere või luuüdi voolutsütomeetrilisel uuringul kesklabori andmete järgi. Negatiivse staatusena määratleti < 1 KLL rakku 10 000 leukotsüüdi kohta ($< 1\times10^{4}$).

CI = usaldusintervall

Uuringus PCYC-1142-CA oli üldine ravivastuse määr del17p/TP53 mutatsiooniga patsientidel (n = 27) sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul 96,3%; täieliku ravivastuse määr oli 55,6% ja täieliku ravivastuse kestuse mediaan ei saabunud (vahemik 4,3…22,6 kuud). MRD negatiivsuse määr del17p/TP53 mutatsiooniga patsientidel 3 kuud pärast ravi lõpetamist oli luuüdis ja perifeerses veres vastavalt 40,7% ja 59,3%.

IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooniga ravitud patsientidel ei teatatud ühestki TLS-i juhust.

KLL patsiendid, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri
Monoravim
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel demonstreeriti ühes mitte-võrdlusuuringus ja ühes randomiseeritud võrdlusuuringus. Avatud mitmekeskuselisse uuringusse (PCYC-1102-CA) kaasati 51 retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsienti, kes said ravimit 420 mg üks kord ööpäevas. IMBRUVICA't manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik: 37 kuni 82 aastat), mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 80 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 4 (vahemik: 1 kuni 12 ravikuuri), sealhulgas

92,2% juhtudest varasem ravi nukleosiidi analoogiga, 98,0% juhtudest varasem ravi rituksimaabiga, 86,3% juhtudest varasem ravi alkülaatoriga, 39,2% juhtudest varasem ravi bendamustiiniga ja 19,6% varasem ravi ofatumumabiga. Ravieelselt oli 39,2% patsientidest haiguse IV staadium Rai järgi, 45,1% juhtudel oli tegemist suurte kasvajamassidega haigusega (≥ 5 cm), 35,3% patsientidest esines 17p deletsioon ja 31,4% 11q deletsioon.

Üldise ravivastuse määra hindasid uurijad ja sõltumatu järelvalvekomitee vastavalt IWCLL 2008. aasta kriteeriumitele. Ravijärgsel jälgimisperioodil mediaankestusega 16,4 kuud oli sõltumatu järelvalvekomitee hinnangul üldine ravivastus, mis saavutati 51 retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsiendil, 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), kusjuures kõigil juhtudel oli tegemist osalise ravivastusega (PR). Lümfotsütoosi puhul oli üldine ravivastuse määr, sh PR 70,6%. Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,9 kuud. Ravivastuse kestus varieerus vahemikus 3,9 kuni 24,2+ kuud. Ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud.

Randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud III faasi uuring IMBRUVICA võrdlemiseks ofatumumabiga (PCYC-1112-CA) viidi läbi retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidega. Patsiendid (n = 391) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't annusena 420 mg ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või talumatute toksiliste toimete avaldumiseni või ofatumumabi kuni 12 annusena (300/2000 mg). Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsientidest viiskümmend seitse patsienti viidi haiguse progresseerumise järgselt üle IMBRUVICA rühma. Mediaanvanus oli 67 aastat (vahemik: 30 kuni 88 aastat), 68% patsientidest olid meessoost ja 90% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelselt ECOG sooritusvõime hinne 0 või 1. Mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 91 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1 kuni 13 ravikuuri). Ravieelselt oli 58% patsientidest vähemalt üks kasvajakolle ≥5 cm. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest esines 17p deletsioon (50% patsientidest oli 17p deletsioon/TP53 mutatsioon), 24% patsientidest 11q deletsioon ja 47% patsientidest esines muteerumata IGHV.

Ühe sõltumatu järelvalvekomitee poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud progressioonivaba elulemuse osas ilmnes IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt oluline 78% surma või haiguse progresseerumise riski vähenemine. OS analüüs näitas IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt olulist 57% surma riski vähenemist. Uuringus PCYC-1112-CA saavutatud efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsuse näitajad KLL patsientidel (uuring PCYC-1112-CA)

Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
PFS mediaan	Ei saavutatud	8,1 kuud
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR, sealhulgas osaline ravivastus koos lümfotsütoosiga[d] (%)	62,6	4,1

HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline ravivastus

[a] Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud kummaski ravirühmas. Üldise elulemuse p < 0,005.

[b] Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsiendid tsenseeriti IMBRUVICA ravi alguses, kui see oli asjakohane.

[c] Tundlikkuse analüüs, milles ofatumumabi rühmast üleviidud patsiente ei tsenseeritud IMBRUVICA esimese annuse manustamise päeval.

[d] Sõltumatu järelvalvekomitee (IRC) andmete kohaselt. Ravivastuse kinnitamiseks on nõutavad korduvad KT uuringud.

[e] Saavutati kõik osalised ravivastused; üldise ravivastuse (ORR) korral p < 0,0001.

Jälgimisaja mediaan uuringus=9 kuud

Efektiivsus oli kõigis uuritud alarühmades sarnane, sealhulgas patsientidel, kellel esines või ei esinenud eelnevalt määratletud stratifikatsiooni tegur - 17p deletsioon (tabel 17).

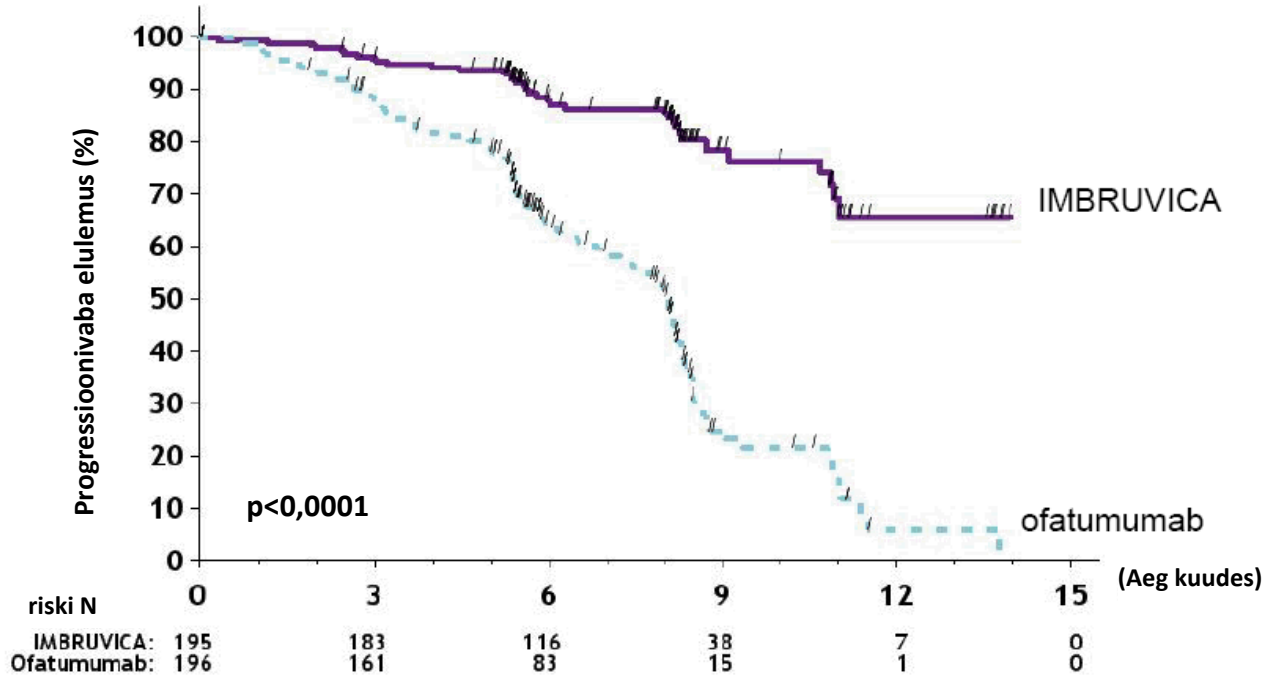
Tabel 17: PFS analüüs alarühmades (Uuring PCYC-1112-CA)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	391	0,210	(0,143; 0,308)
17p deletsioon			
Jah	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriini analoogide suhtes refraktaarne haigus			
Jah	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vanus			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Varasemate ravikuuride arv			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurte kasvajamassidega haigus (*bulky disease*)			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskitiheduste suhte aluseks on mitte-stratifitseeritud analüüs

Kaplani-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse kohta on esitatud joonisel 12.

Joonis 12: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon) uuringus PCYC-1112-CA



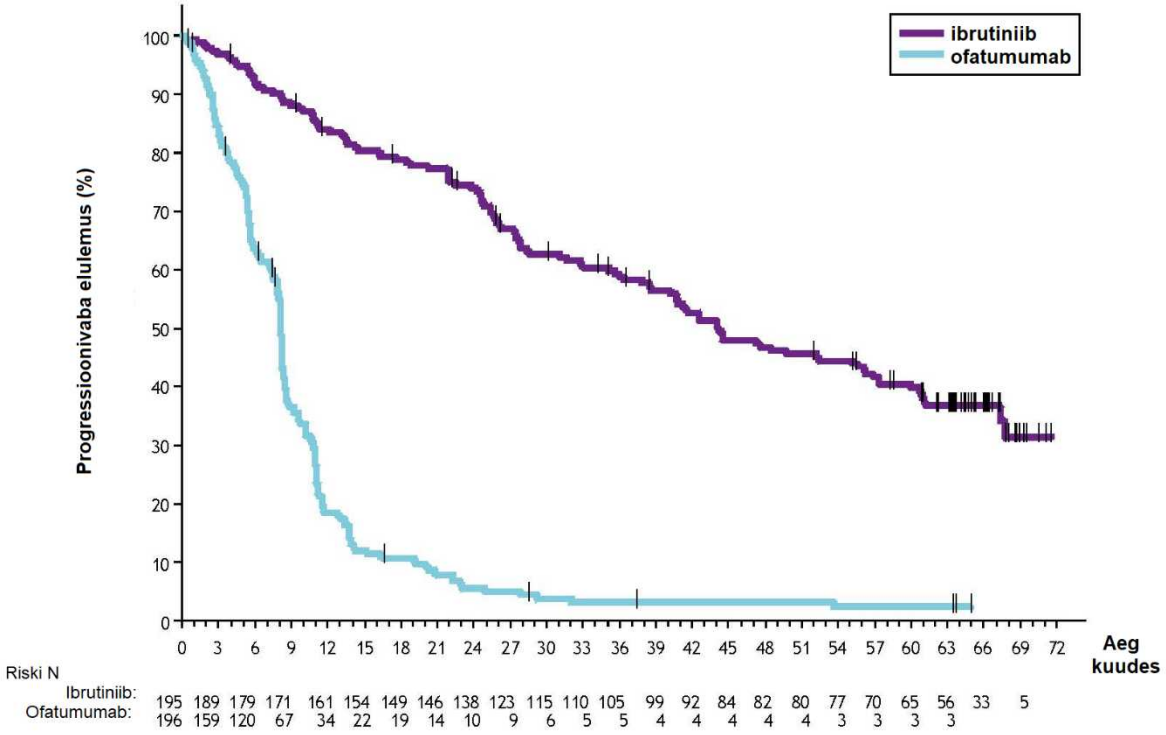
65 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüs

Uuringus PCYC-1112-CA esines uuringu mediaanse jälgimisaja 65 kuu jooksul uurija poolt hinnatud surma või haiguse progressiooni riski 85% vähenemine IMBRUVICA haru patsientidel. Uurija poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud PFS mediaan oli vastavalt 44,1 kuud [95% CI (38,47; 56,18)] IMBRUVICA harus ja 8,1 kuud [95% CI (7,79; 8,25)] ofatumumabi harus; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Uuendatud Kaplani-Meieri kõver PFS kohta on esitatud joonisel 13. Uurija poolt hinnatud ORR oli IMBRUVICA harus 87,7%, võrreldes 22,4%-ga ofatumumabi harus. Lõppanalüüsi ajal viidi 133 (67,9%) uuritavat 196-st, kes algselt olid randomiseeritud ofatumumabi raviharusse,

ristuvalt üle ibrutiniibi ravile. Uurija poolt hinnatud PFS2 (aeg randomiseerimisest kuni progressioonivaba elulemuse sündmuseni pärast esimest järgnevat kasvajavastast ravi) mediaan oli IWCLL kriteeriumite alusel vastavalt 65,4 kuud [95% CI (51,61; ei ole hinnatav)] IMBRUVICA harus ja 38,5 kuud [95% CI (19,98; 47,24)] ofatumumabi harus; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. IMBRUVICA harus oli OS mediaan 67,7 kuud [95% CI (61,0; ei ole hinnatav)].

Uuringus PCYC-1112-CA oli ibrutiniibi ravitoime samalaadne kõigi kõrge riskiga patsientide lõikes, kellel esines 17p deletsioon/TP53 mutatsioon, 11q deletsioon ja/või muteerumata IGHV.

Joonis 13: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1112-CA 65 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüsis



Kombinatsioonravi
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust varem ravitud KLL-iga patsientidel uuriti veel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus, kus võrreldi IMBRUVICA't koos rituksimabiga *versus* platseebo koos rituksimabiga (uuring CLL3001). Patsiendid (n = 578) randomiseeriti 1:1 saama kas 420 mg IMBRUVICA't ööpäevas või platseebot koos rituksimabiga haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kõik patsiendid said rituksimabi maksimaalselt kuus 28-päevast tsüklit. Bendamustiini annus oli 70 mg/m^2, mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul 1. tsükli 2. ja 3. päeval ning 2. kuni 6. tsükli 1. ja 2. päeval, kokku kuni 6 tsüklit. Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m^2 esimese tsükli 1. päeval ja 500 mg/m^2 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. 90 patsienti randomiseeriti saama platseebot ja rituksimabi ning pärast haiguse IRC poolt kinnitatud progresseerumist viidi nad üle ravile IMBRUVICA'ga. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemikus 31…86 aastat), 66% olid mehed ja 91% olid europiidid. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Mediaanne aeg diagnoosi saamisest oli 6 aastat ja mediaanne eelnevate ravikuuride arv oli 2 (vahemikus 1…11 ravikuuri). Algtasemel oli 56% patsientidel vähemalt üks kasvaja suurusega ≥ 5 cm ja 26%-l oli del11q.

Progressioonivaba elulemust hindas IRC IWCLL-i kriteeriumite kohaselt. Uuringu CLL3001 efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 18.

Tabel 18: KLL patsientide efektiivsuse tulemused (uuring CLL3001)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + rituksimab N = 289	Platseebo + rituksimab N = 289
PFS[a]		
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,15; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus

[a] IRC hinnatud.

[b] IRC hinnatud, ORR (täielik ravivastus, täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega, nodulaarne osaline ravivastus, osaline ravivastus).

[c] Mediaanne OS, mida ei saavutatud kummaski rühmas.

WM

Monoravim

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust WM ravis (WM on IgM-sekreteeriv lümfoplasmatsütaarne lümfoom) hinnati ühes avatud mitmekeskuselises üheharulises uuringus 63-l eelnevalt ravi saanud patsiendil. Uuritavate mediaanvanus oli 63 aastat (vahemikus 44 kuni 86 aastat), 76% olid meessoost ja 95% olid europiidsest rassist. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Diagnoosi saamisest möödunud aja mediaan oli 74 kuud ja eelnevate ravikuuride arvu mediaan oli keskmiselt 2 (vahemikus 1 kuni 11 ravikuuri). Ravieelselt oli seerumi IgM väärtuse mediaan 3,5 g/dl ja 60%-l patsientidest oli aneemia (hemoglobiin ≤ 11 g/dl või 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA't manustati suukaudselt annuses 420 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni. Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine ravivastuse määr (ORR) uuringuarsti hinnangul. ORR ja DOR (ravivastuse kestus) hindamisel lähtuti kriteeriumitest, mis on kehtestatud WM kolmandal rahvusvahelisel seminaril. IMBRUVICA ravivastused on esitatud tabelis 19.

Tabel 19: ORR ja DOR WM patsientidel

	Kokku (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Ravivastuse mediaankestus (DOR) kuudes (vahemik)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = usaldusintervall; DOR = ravivastuse kestus; NR = ei ole saabunud; MR = minimaalne ravivastus; PR = osaline ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus; ORR = MR+PR+VGPR
Jälgimisaja mediaan uuringus=14,8 kuud

Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemikus 0,7…13,4 kuud).
Efektiivsusandmeid hindas ka IRC, kelle hinnangul oli üldine ravivastuse määr (ORR) 83%, kusjuures väga hea osalise ravivastuse (VGPR) määr oli 11% ja osalise ravivastuse (PR) määr oli 51%.

Kombinatsioonravi

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust WM ravis hinnati ka ühes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud WM patsientidel, kus võrreldi IMBRUVICA kombinatsiooni rituksimabiga *versus* platseebo kombinatsiooni rituksimabiga (PCYC-1127-CA). Patsiendid (n=150) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't 420 mg ööpäevas või platseebot kombinatsioonis rituksimabiga kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Rituksimabi manustati üks kord nädalas annuses 375 mg/m^2 4 järjestikuse nädala jooksul (nädalad 1...4), millele järgnes teine iganädalase rituksimabi ravikuur 4 järjestikusel nädalal (nädalad 17...20).

Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik 36...89 aastat), 66% olid meessoost ja 79% olid europiidsest rassist. Üheksakümne kolmel protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 7% patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 2. Nelikümmend viis protsenti patsientidest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 55% patsientidest olid eelnevalt ravi saanud. Diagnoosi saamisest möödunud aja mediaan oli 52,6 kuud (eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid=6,5 kuud ja eelnevalt ravi saanud patsiendid=94,3 kuud). Eelnevalt ravi saanud patsientide eelmiste ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...6 ravi). Ravieelselt oli seerumi IgM mediaanne väärtus 3,2 g/dl (vahemik 0,6...8,3 g/dl), 63% patsientidest olid aneemilised (hemoglobiin ≤11 g/dl või 6,8 mmol/l) ning MYD88 L265P mutatsioonid esinesid 77% patsientidest, puudusid 13% patsientidest ja 9% patsientidest ei olnud hinnatavad mutatsiooni staatuse suhtes.

Esmases analüüsis (jälgimisperioodi mediaan 26,5 kuud) oli IRC poolt hinnatud PFS riskitiheduste suhe 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. PFS riskitiheduste suhted eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, eelnevalt ravi saanud patsientidel ja MYD88 L265P mutatsioonidega või ilma nende mutatsioonideta patsientidel olid kooskõlas PFS riskitiheduste suhtega ITT populatsioonis.

3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 1% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+rituksimabiga, ning 16% patsientidest, kes said ravi platseebo+rituksimabiga.

Kasvaja läbimurre IgM suurenemise vormis esines 8,0% uuritavatest IMBRUVICA+rituksimabi harus ja 46,7% uuritavatest platseebo+rituksimabi harus.

63 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüs
Tabelis 20 on esitatud uuringu PCYC-1127-CA lõppanalüüsi ajal IRC poolt hinnatud efektiivsuse tulemused üldise jälgimisperioodi kohta, mis kestis 63 kuud, ja joonisel 14 on PFS-i Kaplani-Meieri kõver. PFS-i riskitiheduste suhted eelnevalt ravimata patsientidel (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) ja eelnevalt ravitud patsientidel (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) olid kooskõlas PFS-i riskitiheduste suhtega ravikavatsuslikus populatsioonis.

Tabel 20: Efektiivsuse tulemused uuringus PCYC-1127-CA (lõppanalüüs*)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + R N = 75	Platseebo + R N = 75
Progressioonivaba elulemus[a, b]		
Sündmuste arv (%)	22 (29)	50 (67)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-väärtus	< 0,0001	
Aeg järgmise ravini		
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Parim üldine ravivastus (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Üldine ravivastuse määr[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Üldise ravivastuse mediaanne kestus, kuudes (vahemik)	Ei saavutatud (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Ravivastuse määr[c, d] (CR, VGPR, PR) (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Ravivastuse mediaanne kestus, kuudes (vahemik)	Ei saavutatud (1,9+; 58,9+)	Ei saavutatud (4,6; 49,7+)
Hemoglobiini püsiva paranemise määr[c, e] (%)	77,3	42,7

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; HR = riskitiheduste suhe; MR = minimaalne ravivastus; PR = osaline ravivastus; R = rituksimab; VGPR = väga hea osaline ravivastus

* Uuringu jälgimisperioodi mediaan = 49,7 kuud.

[a] Hinnatud IRC poolt.

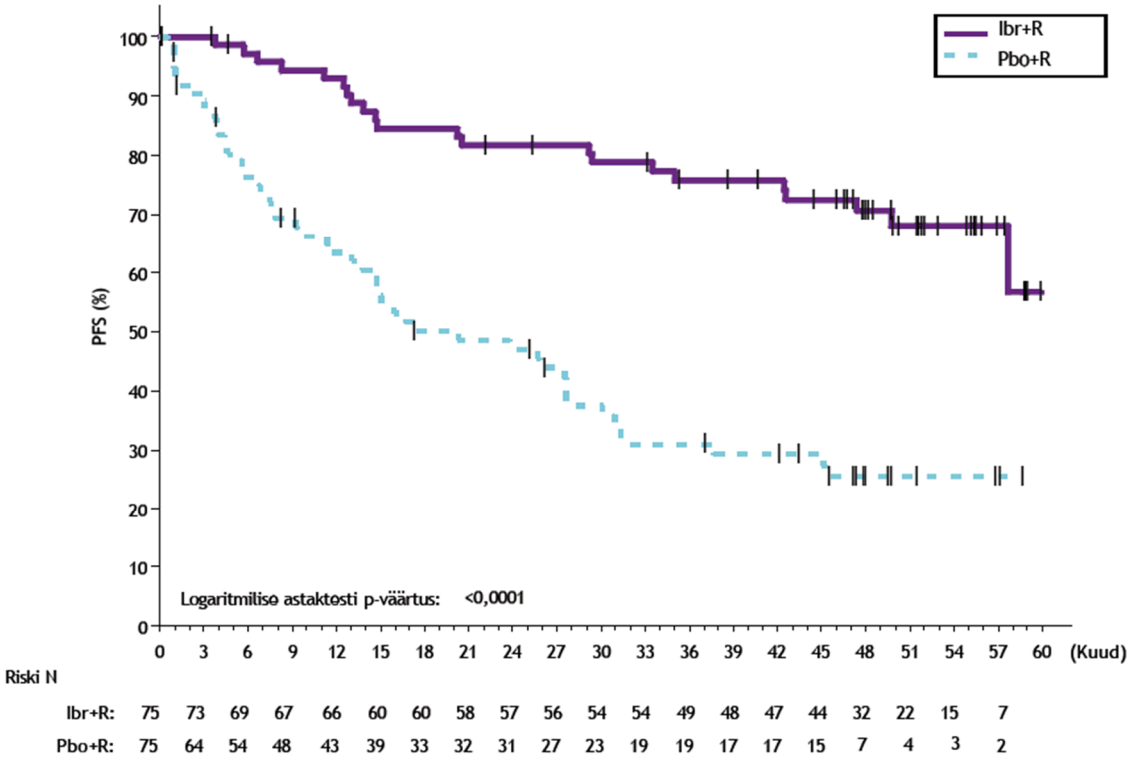
[b] 4 aasta PFS-i hinnangud olid IMBRUVICA + R harus 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] ja platseebo + R harus 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)]

[c] Ravivastuse määraga seotud p-väärtus oli < 0,0001.

[d] Ravivastuse määrad IMBRUVICA + R harus ja platseebo + R harus olid vastavalt 76% *vs.* 41% eelnevalt ravimata patsientidel ja 76% *vs.* 22% eelnevalt ravitud patsientidel.

[e] Määratletud suurenemisena ≥ 2 g/dl võrreldes ravieelsega, sõltumata ravieelsest väärtusest, või suurenemisena väärtuseni > 11 g/dl koos paranemisega ≥ 0,5 g/dl, kui ravieelne väärtus oli ≤ 11 g/dl.

Joonis 14: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1127-CA (lõppanalüüs)



Uuringus PCYC-1127-CA oli eraldi monoteraapia haru, mis hõlmas 31 patsienti, kellel oli eelnevalt ravitud WM ja eelnev rituksimabi sisaldav ravi oli ebaõnnestunud; neile manustati IMBRUVICA't ainsa toimeainena. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik 47...90 aastat). Kaheksakümne ühel protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 19%-l oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 2. Eelnevate ravide arvu mediaan oli 4 (vahemik 1...7 ravi). Uuringu PCYC-1127-CA monoteraapia harus, üldise jälgimisperioodiga 61 kuud, oli IRC poolt hinnatud ravivastuse määr 77% (CR 0%, VGPR 29%, PR 48%). Ravivastuse kestuse mediaan oli 33 kuud (vahemik 2,4 kuni 60,2+ kuud). Monoteraapia harus oli IRC poolt hinnatud üldine ravivastuse määr 87% (CR 0%, VGPR 29%, PR 48%, MR 10%). Üldise ravivastuse kestuse mediaan oli 39 kuud (vahemik 2,07 kuni 60,2+ kuud).

Lapsed

IMBRUVICA ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel hinnati kaheosalises mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (LYM3003), kus manustati IMBRUVICA't kombinatsioonis foonraviks valitud rituksimabi, ifosfamiidi, karboplatiini, etoposiidi ja deksametasooni (RICE) raviskeemiga või rituksimabi, vinkristiini, ifosfamiidi, karboplatiini, idarubitsiini ja deksametasooni (RVICI) raviskeemiga.

Uuringu 1. osas (21 patsienti vanuses 3…17 aastat) hinnati annust, mida manustada 2. osas (51 patsienti vanuses 3…19 aastat) (vt lõik 5.2).

Uuringu 2. osas randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 saama kas IMBRUVICA't annuses 440 mg/m^2 ööpäevas (vanuses kuni 12 aastat) või 329 mg/m^2 (12-aastased ja vanemad) koos foonraviga või ainult foonravi kuni 3 ravitsükli lõpetamiseni, siirdamiseni, haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Esmase tulemusnäitaja juhuvaba elulemuse (*event-free survival*, EFS) puhul paremust ei saavutatud, mis viitab sellele, et ibrutiniibi lisamine RICE või RVICI raviskeemile ei andnud täiendavat kasu (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Ibrutiniib imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja selle T_{max} mediaan on 1 kuni 2 tundi. Absoluutne biosaadavus oli tühja kõhuga 2,9% (90% CI = 2,1...3,9) (n = 8) ja kahekordistus toidu juuresolekul. Ibrutiniibi farmakokineetika ei erine oluliselt erinevate B-rakuliste pahaloomuliste protsesside korral. Ibrutiniibi ekspositsioon suureneb annustega kuni 840 mg. Tasakaaluseisundi AUC on ilmnenud patsientidel 560 mg juures (keskmine ± standardhälve) 953 ± 705 ng·h/ml. Ibrutiniibi manustamine tühja kõhuga andis tulemuseks ligikaudu 60%-lise ekspositsiooni ($AUC_{viimane}$) võrreldes manustamisega kas 30 minutit enne, 30 minutit pärast (täis kõhuga) või 2 tundi pärast suure rasvasisaldusega hommikusööki.

Ibrutiniibi lahustuvus sõltub pH tasemest, kusjuures lahustuvus on väiksem pH suuremate väärtuste juures. Vabatahtlikel, kellele pärast 40 mg omeprasooli võtmist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul manustati tühja kõhuga ühekordne annus 560 mg ibrutiniibi, olid AUC_{0-24}, AUC_{last} ja C_{max} geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) võrreldes ainult ibrutiniibi kasutamisega vastavalt 83% (68…102%), 92% (78…110%) ja 38% (26…53%).

Jaotumine
In vitro toimus ibrutiniibi pöörduv seondumine inimese plasmavalkudega 97,3% ulatuses ja see ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 50 kuni 1000 ng/ml. Näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis ($V_{d,ss}$/F) oli ligikaudu 10 000 l.

Biotransformatsioon
Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 kaudu, andes tulemuseks dihüdrodioolmetaboliidi moodustumise, mille BTK vastane inhibeeriv toime on 15 korda madalam kui ibrutiniibil. CYP2D6 osalemine ibrutiniibi metabolismis näib olevat minimaalne.

Seetõttu ei ole CYP2D6 erinevate genotüüpidega patsientidel vaja rakendada ettevaatusabinõusid.

Eritumine
Näiv kliirens (CL/F) oli ligikaudu 1000 l/h. Ibrutiniibi poolväärtusaeg on 4 kuni 13 tundi.
Pärast radioaktiivselt märgistatud [^{14}C]-ibrutiniibi ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele eritus 90% radioaktiivsest ainest 168 tunni jooksul ning suurem osa annusest (80%) väljus väljaheitega ja < 10% uriiniga. Ibrutiniib muutumatul kujul moodustas väljaheites ligikaudu 1% radioaktiivselt märgistatud ravimist ja uriinis seda ei leidunud.

Patsientide erirühmad
Eakad
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et vanus ei mõjuta oluliselt ibrutiniibi kliirensit vereringest.

Lapsed
Farmakokineetilised andmed näitavad, et ibrutiniibi süsteemne saadavus retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel vanuses 12 aastat ja vanemad, kellele manustati annus 329 mg/m^2 ööpäevas, ning lastel vanuses 3…< 12 aastat, kellele manustati annus 440 mg/m^2 ööpäevas, olid üldiselt samas vahemikus, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kellele manustati annus 560 mg ööpäevas.

Sugu
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et sugu ei mõjuta oluliselt ibrutiniibi kliirensit vereringest.

Rass
Puuduvad piisavad andmed, mille alusel hinnata rassi võimalikku mõju ibrutiniibi farmakokineetikale.

Kehakaal
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et kehakaal (vahemikus 41...146 kg; keskmine [SD]: 83 [19 kg]) ei omanud ibrutiniibi kliirensile olulist mõju.

Neerukahjustus
Ibrutiniibil on minimaalne renaalne kliirens, metaboliitidest eritub uriini kaudu < 10% annusest. Neerufunktsiooni häiretega patsientidega ei ole senini spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Raske neerukahjustusega või dialüüsravil patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. Maksakahjustuse uuring viidi läbi mitte-vähihaigetel patsientidel, kellele manustati tühja kõhuga ühekordse annusena 140 mg ravimit. Maksa kahjustav mõju oli isikuti oluliselt varieeruv, kuid kerge (n = 6, Childi-Pugh klass A), mõõduka (n = 10, Childi-Pugh klass B) ja raske (n = 8, Childi-Pugh klass C) maksakahjustuse korral täheldati ibrutiniibi vastavate ekspositsioonide ($AUC_{viimane}$) keskmiselt 2,7-, 8,2- ja 9,8-kordset suurenemist. Ibrutiniibi vaba fraktsiooni sisaldus suurenes samuti koos kahjustuse raskusastme suurenemisega - kerge, mõõduka ja raske maksakahjustuse korral vastavalt 3,0%, 3,8% ja 4,8% võrreldes 3,3%-ga selles uuringus osalenud tervete isikute võrdlusrühmas. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutel on seondumata ibrutiniibi ekspositsiooni ($AUC_{seondumata,\ viimane}$) vastav suurenemine arvestuslikult 4,1-, 9,8- ja 13-kordne (vt lõik 4.2).

Samaaegne manustamine koos transporterite substraatide/inhibiitoritega
In vitro uuringud on näidanud, et ibrutiniib ei ole P-gp ega teiste peamiste transporterite substraat, välja arvatud OCT2. Dihüdrodioolmetaboliit ja teised metaboliidid on P-gp substraadid. Ibrutiniib on *in vitro* P-gp ja BCRP inhibiitor (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja koertega tehtud 13-nädalase kestusega uuringutes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid. Leiti, et ibrutiniib indutseerib rottidel ja koertel seedetrakti toimeid (pehme väljaheide/kõhulahtisus ja/või põletik) ja lümfotsüütide ammendumist (*lymphoid depletion*) ning kõrvaltoimeid mitte põhjustav annus (*No Observed Adverse Effect Level,* NOAEL) oli mõlema liigi puhul 30 mg/kg ööpäevas. Vastavalt keskmisele ekspositsioonile (AUC) 560 mg ööpäevase kliinilise annusega olid AUC suhtarvud kõrvaltoimeid mitte põhjustava annuse juures isastel ja emastel rottidel vastavalt 2,6 ja 21 ning isastel ja emastel koertel vastavalt 0,4 ja 1,8. Minimaalse kõrvaltoimet põhjustava annuse (*Lowest Observed Effect Level,* LOEL) marginaalid on koertel 3,6-kordsed (isasloomadel) ja 2,3-kordsed (emasloomadel). Rottidel täheldati ≥ 100 mg/kg annuste kasutamisel isasloomadel pankrease atsinaarsete rakkude mõõdukat atroofiat (mida peeti kõrvaltoimeks) (AUC ekspositsioonimarginaal 2,6-kordne) ja seda ei täheldatud emasloomadel kuni 300 mg/kg ööpäevaste annuste kasutamisel (AUC ekspositsioonimarginaal 21,3-kordne). Emastel rottidel, kellele manustati ravimit ≥ 100 mg/kg ööpäevase annusena, täheldati trabekulaarse ja kortikaalse luukoe kerget vähenemist (AUC ekspositsioonimarginaal 20,3-kordne). Kõik seedetrakti, lümfoidorganite ja luudega seotud leiud paranesid pärast 6...13 nädalat kestnud taastumisperioodi. Pankrease leiud paranesid osaliselt võrreldavate taastumisperioodide jooksul.

Juveniilse toksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Kartsinogeensus/genotoksilisus
Ibrutiniib ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel (Tg.rasH2) suukaudsete annustega kuni 2000 mg/kg ööpäevas, ekspositsiooni piiridega, mis vastasid ligikaudu 23-kordsele (mehed) kuni 37-kordsele (naised) ibrutiniibi AUC-le inimestel pärast 560 mg ööpäevase annuse kasutamist.
Ibrutiniibil ei ilmnenud genotoksilisi omadusi testimisel bakteritel, imetajate rakkudel või hiirtel.

Reproduktsioonitoksilisus
Tiinetel rottidel seostus ibrutiniib annusena 80 mg/kg ööpäevas sagedasema implantatsioonijärgse tiinuse katkemise ja vistseraalsete (südame ja peamiste veresoonte) arenguhäiretega ning skeleti

variatsioonidega 14-kordse AUC ekspositsioonimarginaaliga võrreldes AUC-ga, mis saavutati patsientidel 560 mg ööpäevase annusega. ≥ 40 mg/kg ööpäevast annust seostati madalama loote massiga (AUC suhtarv ≥ 5,6 võrreldes patsientide 560 mg ööpäevase annusega). Sellest tulenevalt oli kõrvaltoimeid mitte põhjustav annus lootel 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 1,3 korda AUC ibrutiniibi 560 mg ööpäevase annuse korral) (vt lõik 4.6).

Tiinetel küülikutel põhjustasid 15 mg/kg ööpäevas ja suuremad ibrutiniibi annused skeleti väärarenguid (sternumi lõhustumine) ning ibrutiniibi annust 45 mg/kg ööpäevas seostati implantatasioonijärgsete lootesurmade sagenemisega. Ibrutiniibi annus 15 mg/kg ööpäevas (vastab ligikaudu 2-kordsele süsteemsele biosaadavusele (AUC) MRL patsientidel, kellele manustati ibrutiniibi annuses 560 mg ööpäevas ja 2,8-kordsele süsteemsele biosaadavusele KLL või WM patsientidel, kellele manustati ibrutiniibi annuses 420 mg ööpäevas) põhjustas küülikutel väärarenguid. Seega oli loote NOAEL 5 mg/kg ööpäevas (vastab ligikaudu 0,7-kordsele ibrutiniibi AUC-le ööpäevase annuse 560 mg kasutamisel) (vt lõik 4.6).

Fertiilsus
Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud toimeid fertiilsusele ega reproduktsioonivõimekusele kuni maksimaalse testitud annuseni 100 mg/kg ööpäevas (HED 16 mg/kg ööpäevas).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Kapsli kest
Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Trükitint
Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid lastekindla polüpropüleenist sulguriga.

Igas karbis on üks pudel, mis sisaldab 90 või 120 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/001 (90 kõvakapslit)
EU/1/14/945/002 (120 kõvakapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. oktoober 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
https://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg ibrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 140 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28 mg laktoosmonohüdraati.

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 280 mg ibrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 280 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56 mg laktoosmonohüdraati.

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 420 mg ibrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 420 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 84 mg laktoosmonohüdraati.

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 560 mg ibrutiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 560 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 112 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollakasrohelised kuni rohelised ümmargused tabletid (9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „140“.

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lillad ovaalsed tabletid (pikkus 15 mm ja laius 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „280“.

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollakasrohelised kuni rohelised ovaalsed tabletid (pikkus 17,5 mm ja laius 7,4 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „420“.

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased kuni oranžid ovaalsed tabletid (pikkus 19 mm ja laius 8,1 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „560“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMBRUVICA kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga (IMBRUVICA + R-CHOP) vaheldumisi R-DHAP (või R-DHAOx) ilma IMBRUVICA'ta, millele järgneb IMBRUVICA monoteraapia, on näidustatud mantelrakulise lümfoomi (MRL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud ja kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.

IMBRUVICA monoteraapia on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse MRL raviks täiskasvanutel.

IMBRUVICA monoteraapia või kombinatsioonravi rituksimabi või obinutuzumabi või venetoklaksiga on näidustatud kroonilise lümfotsüütleukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud (vt lõik 5.1).

IMBRUVICA monoteraapia või kombinatsioonravi bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud KLL raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

IMBRUVICA monoteraapia on näidustatud Waldenströmi makroglobulineemia (WM) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri või esimese valiku ravimina patsientidel, kellele ei sobi kemoimmunoteraapia. IMBRUVICA kombinatsioonis rituksimabiga on näidustatud WM raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimpreparaadiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamise kogemustega arst.

Annustamine
MRL
Ravi MRL-iga täiskasvanud patsientidel, kes ei ole ravi varem saanud

Soovitatav annus varem ravimata MRL-i korral on 560 mg ibrutiniibi üks kord ööpäevas (vt tabel 1).

Tabel 1: IMBRUVICA annustamisskeem varem ravimata MRL-i korral

Ravi	**Tsükli number**	**Ravi**	**IMBRUVICA**
I osa[*]	1, 3, 5	IMBRUVICA kombinatsioonis R-CHOP-iga[§]	1. kuni 19. päeval
	2, 4, 6	R-DHAP[#§]	Ilma IMBRUVICA'ta
II osa[±]		IMBRUVICA	Iga päev 24 kuu jooksul

R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoloon; R-DHAP = rituksimab, deksametasoon, tsütarabiin, tsisplatiin.
[*]6 tsüklit, iga tsükli kestus on 21 päeva.
[§]Vt teavet annustamise kohta iga ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.
[#]Vaheldumisi R-DHAOx raviskeemiga (rituksimab, deksametasoon, tsütarabiin, oksaliplatiin)[§].
[±] Ravi tuleb alustada pärast seda, kui vererakkude arvud perifeerse vere analüüsides on normaliseerunud. Vastavalt riiklikele ravijuhenditele võib lisada rituksimabi.

Retsidiveerunud või refraktaarse MRL-iga täiskasvanud patsientide ravi

Soovitatav annus varem ravitud MRL-i korral on 560 mg ibrutiniibi üks kord ööpäevas ainsa toimeainena. IMBRUVICA monoteraapiat tuleb jätkata kuni haiguse progressioonini või kuni patsient seda enam ei talu.

KLL ja WM
KLL-i ja WM-i korral on soovitatav raviannus nii monoteraapia kui ka kombinatsioonravi korral 420 mg üks kord ööpäevas (kombinatsioonraviskeemide kohta vt lõik 5.1).

Ravi IMBRUVICA'ga kas ainsa toimeainena või kombinatsioonis CD20-vastase raviga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient seda enam ei talu. Kombinatsioonis venetoklaksiga KLL raviks tuleb manustada ainult IMBRUVICA't 3 tsüklit (1 tsükkel on 28 päeva), millele järgneb 12 tsüklit IMBRUVICA koos venetoklaksiga. Täielikku teavet venetoklaksi annustamise kohta vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui IMBRUVICA't manustatakse kombinatsioonis CD20-vastase raviga, on soovitatav manustada IMBRUVICA enne CD20-vastast ravi, kui need ravimid manustatakse samal päeval.

Annuse kohandamised
Mõõdukad ja tugevad CYP3A inhibiitorid suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kasutamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb ibrutiniibi annust vähendada 140 mg-ni üks kord ööpäevas või katkestada ravi kuni 7 päevaks.

Ravi IMBRUVICA'ga tuleb katkestada tahes 2. astme südamepuudulikkuse, 3. astme südamearütmiate, mis tahes ≥ 3. astme mitte-hematoloogilise toksilise toime, koos infektsiooni või palavikuga kulgeva 3. või kõrgema astme neutropeenia või 4. astme hematoloogilise toksilise toime esmakordse avaldumise või süvenemise korral. Kui toksilise toime sümptomid on lahenenud 1. raskusastme või ravieelsele tasemele (taastumine), võib jätkata IMBRUVICA manustamist soovitatavas annuses, nagu on näidatud tabelites allpool.

Allpool on kirjeldatud soovitusi annuste kohandamiseks mitte-kardiaalsete sündmuste puhul:

Sündmused†	**Toksilise toime avaldumine**	**Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist**	**Krooniline lümfotsüütleukeemia / Waldenströmi makroglobulineemia annuse kohandamine pärast taastumist**
3. või 4. astme mitte-hematoloogilised toksilised toimed	Esmakordne*	alustada uuesti annusega 560 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas
3. või 4. astme neutropeenia koos infektsiooni või palavikuga	Teine kord	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas
	Kolmas kord	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 140 mg ööpäevas
4. astme hematoloogilised toksilised toimed	Neljas kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	lõpetada IMBRUVICA manustamine

† Astmete määramisel on aluseks riikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) kriteeriumid või krooniline lümfotsüütleukeemia rahvusvahelise töögrupi (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL) kriteeriumid hematoloogilise toksilisuse hindamiseks KLL/SLL-i puhul.

* Ravi jätkamisel alustada sama või väiksema annusega vastavalt kasu/riski hinnangule. Toksilise toime kordumisel vähendada ööpäevast annust 140 mg võrra.

Allpool on kirjeldatud soovitusi annuste kohandamiseks südamepuudulikkuse või südamearütmia puhul:

Sündmused	**Toksilise toime avaldumine**	**Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist**	**Krooniline lümfotsüütleukeemia / Waldenströmi makroglobulineemia annuse kohandamine pärast taastumist**
2. astme südamepuudulikkus	Esmakordne	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas
	Teine kord	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas	alustada uuesti annusega 140 mg ööpäevas
	Kolmas kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	
3. astme südamearütmiad	Esmakordne	alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas†	alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas†
	Teine kord	lõpetada IMBRUVICA manustamine	
3. või 4. astme südamepuudulikkus 4. astme südamearütmiad	Esmakordne	lõpetada IMBRUVICA manustamine	

† Enne ravi jätkamist hinnata kasu/riski suhet.

Vahelejäänud annus
Kui üks annus jääb ettenähtud ajal võtmata, siis tuleb see võtta samal päeval esimesel võimalusel ja järgmisel päeval jätkata tavapärase skeemiga. Patsient ei tohi võtta tablette lisaks, et vahelejäänud annust asendada.

Patsientide erirühmad
Eakad
Eakad (vanuses ≥ 65 aastat) ei vaja spetsiifilist annuste kohandamist.

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidega ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud. IMBRUVICA kliinilistes uuringutes on ravi saanud kerge või mõõduka neerukahjustusega patsiendid. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens üle 30 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Tuleb säilitada patsiendi hüdreeritus ning perioodiliselt kontrollida kreatiniini taset seerumis. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) manustada IMBRUVICA’t ainult juhul, kui kasu ületab riskid ja jälgida patsienti tähelepanelikult toksilisuse nähtude suhtes. Raske neerukahjustusega või dialüüsravil patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. Maksakahjustuse uuringu andmed näitasid ibrutiniibi ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh’ klass A) on soovitatav annus 280 mg ööpäevas. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh’ klass B) on soovitatav annus 140 mg ööpäevas. Jälgida patsiente IMBRUVICA toksilisuse sümptomite suhtes ja järgida vastavalt vajadusele annuse muutmise juhiseid. IMBRUVICA’t ei soovitata manustada raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh’ klass C).

Raske südamehaigus
Raske kardiovaskulaarse haigusega patsiendid jäeti IMBRUVICA kliinilistest uuringutest välja.

Lapsed
IMBRUVICA’t ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat, sest efektiivsus ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide kohta on lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis
IMBRUVICA’t tuleb manustada suu kaudu üks kord ööpäevas koos klaasitäie veega, iga päev ligikaudu samal kellaajal. Tabletid tuleb koos veega tervelt alla neelata ja neid ei tohi purustada ega närida. IMBRUVICA’t ei tohi võtta koos greibimahlaga või pomerantsidega (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naistepuna ürti sisaldavate preparaatide kasutamine on IMBRUVICA’ga ravi saavatel patsientidel vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Verejooksudega seotud sündmused
IMBRUVICA’ga ravitud patsientidel on teatatud verejooksu sündmustest nii trombotsütopeeniaga kui ka ilma. Nende hulka kuuluvad kerged verejooksu nähud, nagu kontusioon, ninaverejooks ja täppverevalumid ja rasked verejooksu tüsistused, mis mõnikord on lõppenud surmaga, sh seedetrakti verejooks, intrakraniaalne verejooks ja hematuuria.

Varfariini või teisi K-vitamiini antagoniste ei tohi samaaegselt IMBRUVICA’ga manustada.

Antikoagulantide või trombotsüütide funktsiooni inhibeerivate ravimite (trombotsüütide agregatsiooni vastased ained) kasutamine samaaegselt IMBRUVICA’ga suurendab suurte verejooksude riski. Võrreldes trombotsüütide agregatsiooni vastaste ainetega oli suurte verejooksude risk antikoagulantide kasutamisel suurem. Samaaegsel manustamisel IMBRUVICA’ga kaaluge antikoagulant- või trombotsüütide agregatsiooni vastase raviga seotud riske ja kasu. Jälgige patsienti verejooksu nähtude ja sümptomite suhtes.

Tuleb hoiduda teatud toidulisandite kasutamisest, nagu kalaõli ja E-vitamiini preparaadid.

Ravi IMBRUVICA’ga tuleb katkestada 3 kuni 7 päevaks enne ja pärast operatsioone, sõltuvalt operatsiooni tüübist ja verejooksu tekkeriskist.

Veritsustega seotud kõrvaltoimete mehhanism ei ole täielikult selge. Kaasasündinud hemorraagilise diateesiga patsiente ei ole uuritud.

Leukostaas
IMBRUVICA’ga ravitud patsientidel on teatatud leukostaasi juhtudest. Tsirkuleerivate lümfotsüütide suur hulk (> 400 000/mikroliitris) võib riski suurendada. Kaaluda IMBRUVICA manustamise ajutist ärajätmist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Rakendada toetavat ravi, kaasa arvatud vedelikravi ja/või tsütoreduktsioon vastavalt näidustusele.

Põrna rebend
IMBRUVICA’ga ravi katkestamise järgselt on teatatud põrna rebendi juhtudest. Kui ravi IMBRUVICA’ga katkestatakse või lõpetatakse, tuleb hoolikalt hinnata haiguse staatust ja põrna suurust (nt kliiniline läbivaatus, ultraheli). Patsiente, kellel tekib valu vasakul ülakõhus või õlavöötme ülemises osas, tuleb hinnata ja kaaluda põrna rebendi diagnoosi.

Infektsioonid
IMBRUVICA’ga ravitud patsientidel täheldati infektsioone (sealhulgas sepsis, neutropeeniline sepsis, bakteriaalsed, viiruslikud või seeninfektsioonid). Mõnedel juhtudel on neid infektsioone seostatud hospitaliseerimise ja surmaga. Fataalse infektsiooniga patsientidel oli enamasti ka neutropeenia. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku, maksatalitluse ebanormaalsete analüüsivastuste, neutropeenia ja infektsioonide suhtes ning vajadusel rakendada infektsioonivastast ravi vastavalt

näidustusele. Patsientide puhul, kellel on suurenenud risk oportunistlike infektsioonide tekkeks, kaaluda profülaktikat vastavalt standardravi põhimõtetele.

On teatatud invasiivsetest seeninfektsioonidest, sh aspergilloosi, krüptokokoosi ja *Pneumocystis jiroveci* infektsiooni juhtudest pärast ibrutiniibi kasutamist. Teatatud invasiivse seeninfektsiooni juhtusid on seostatud letaalse lõppega.

On teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) juhtudest, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud, mis esinesid pärast ibrutiniibi kasutamist varasema või kaasneva immunosupressiivse ravi kontekstis (vt lõik 4.8). Uute või halvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosis peavad arstid arvestama võimaliku PML-ga. PML kahtlusel tuleb patsiendi seisundit vastavalt diagnostiliselt hinnata ning ravi tuleb katkestada kuni PML välistamiseni. Vähimagi kahtluse puhul tuleb kaaluda patsiendi suunamist neuroloogi vastuvõtule koos PML asjakohaste diagnostiliste uuringutega, kaasa arvatud MRT uuring, eelistatult kontrastainega, tserebrospinaalvedeliku (TSV) testimine JC viiruse DNA suhtes ning korduvad neuroloogilised hindamised.

Maksa kõrvaltoimed
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on esinenud maksatoksilisuse, B-hepatiidi reaktivatsiooni ja E-hepatiidi juhtusid, mis võivad olla kroonilised. IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on esinenud maksapuudulikkust, sh surmaga lõppenud juhud. Enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist tuleb hinnata maksafunktsiooni ja kontrollida viirusliku hepatiidi staatust. Ravi ajal tuleb patsiente perioodiliselt jälgida maksafunktsiooni näitajate muutuste suhtes. Kliinilise näidustuse alusel tuleb uurida viiruskoormust ja teha infektsioosse hepatiidi seroloogilised analüüsid vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kui patsiendil on diagnoositud maksa kõrvaltoime, tuleb kaaluda konsulteerimist maksahaiguste eriarstiga ravi määramiseks.

Tsütopeeniad
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on registreeritud raviaegset 3. või 4. raskusastme tsütopeeniat (neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat). Kontrollida vererakkude sisaldust kord kuus.

Interstitsiaalne kopsuhaigus
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomite suhtes. Sümptomite tekkimisel tuleb ravi IMBRUVICA'ga lõpetada ja interstitsiaalset kopsuhaigust asjakohaselt ravida. Kui sümptomid püsivad, tuleb kaaluda IMBRUVICA ravi kasu ja riski suhet ning järgida annuse kohandamise juhiseid.

Südamearütmiad ja südamepuudulikkus
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on tekkinud surmaga lõppenud ja tõsiseid südamearütmiaid ning südamepuudulikkust. Patsientidel, kes on kõrges vanuses, kellel on Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor ≥ 2 või kaasuv südamehaigus võib olla suurem risk kõrvaltoimete, sh südame äkksurma tekkeks. Teatatud on kodade virvendusarütmia, kodade laperduse, ventrikulaarse tahhüarütmia ja südamepuudulikkuse juhtudest, eriti ägedate infektsioonidega või kardiaalsete riskiteguritega, sh hüpertensiooniga, suhkurtõvega ja varasema südamearütmia anamneesiga patsientidel.

Enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist tuleb kliiniliselt hinnata südamehaiguste anamneesi ja südametalitlust. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida südametalitluse kliinilise halvenemise nähtude suhtes ning ravida. Tuleb kaaluda kardiovaskulaarsete kaebustega patsientidele näidustatud lisauuringuid (nt EKG, ehhokardiogramm).

Südamehaiguste oluliste riskiteguritega patsientidel tuleb enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu/riski suhet, kaaluda võib alternatiivset ravi.

Patsientidel, kellel tekivad ventrikulaarse tahhüarütmia nähud ja/või sümptomid, tuleb IMBRUVICA'ga ravi ajutiselt peatada ning enne ravi võimalikku taasalustamist tuleb kliinilist kasu/riski suhet hoolikalt hinnata.

Olemasoleva kodade fibrillatsiooniga patsientidel, kes saavad antikoagulantravi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi IMBRUVICA asemel. Kui patsiendil areneb kodade virvendusarütmia ravi ajal IMBRUVICA'ga, tuleb hoolikalt hinnata riski trombemboolse haiguse tekkeks. Patsientidel, kellel on suur risk ja puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused IMBRUVICA asemel, tuleb kaaluda antikoagulantravi range järelevalve all.

Ravi ajal IMBRUVICA'ga tuleb patsiente jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite osas. Mõnedel nendest juhtudest lahenes või paranes südamepuudulikkus pärast IMBRUVICA ärajätmist või annuse vähendamist.

Tserebrovaskulaarne atakk
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud tserebrovaskulaarse ataki, transitoorse isheemilise ataki ja isheemilise insuldi juhtudest (sh surmlõppega juhtumid) koos kaasuva kodade virvenduse ja/või hüpertensiooniga või ilma. Nendel juhtudel, kui kirjeldati latentsusperioodi, oli aeg IMBRUVICA'ga ravi alustamisest kuni kesknärvisüsteemi isheemiliste vaskulaarsete haigusseisundite tekkeni enamikul juhtudel mitu kuud (üle 1 kuu 78%-l ja üle 6 kuu 44%-l juhtumitest), mis rõhutab patsientide regulaarse jälgimise vajadust (vt lõik 4.4 „Südamearütmia" ja „Hüpertensioon" ning lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom
Ravi korral IMBRUVICA'ga on teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS). Tuumori lüüsi sündroomi oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoormus. Jälgida patsiente hoolikalt ja rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Mittemelanoom nahavähk
Võrdlusravimiga randomiseeritud III faasi koonduuringutes teatati mittemelanoom nahavähist IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel sagedamini kui võrdlusravimit kasutanud patsientidel. Patsiente tuleb jälgida mittemelanoom nahavähi tekke suhtes.

Hüpertensioon
IMBRUVICA'ga ravi saanud patsientidel on esinenud hüpertensiooni (vt lõik 4.8). IMBRUVICA'ga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ning kogu IMBRUVICA'ga ravi kestel tuleb vajadusel alustada või kohandada hüpertensioonivastaste ravimite kasutamist.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (HLH)
IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud HLH juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud). HLH on eluohtlik patoloogilise immuunsuse aktiveerumise sündroom, mida iseloomustavad äärmusliku süsteemse põletiku kliinilised nähud ja sümptomid. HLH-le on iseloomulikud palavik, hepatosplenomegaalia, hüpertriglütserideemia, seerumi kõrge ferritiini tase ja tsütopeeniad. Patsiente tuleb teavitada HLH sümptomitest. Patsiente, kellel ilmnevad patoloogilise immuunsuse aktiveerumise varased ilmingud, tuleb hinnata kohe ja kaaluda HLH diagnoosi.

Ravimite omavahelised koostoimed
Tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine koos IMBRUVICA'ga võib suurendada ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ja sellest tulenevalt põhjustada suuremat toksilisuse riski. Teisalt võib CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine omakorda vähendada IMBRUVICA plasmakontsentratsiooni ning sellest tulenevalt põhjustada toime puudumise riski. Seetõttu tuleb alati kui võimalik hoiduda IMBRUVICA kasutamisest koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega, kaaludes samaaegset kasutamist üksnes juhul kui võimalik kasu kaalub selgelt üles võimalikud riskid. Kui CYP3A inhibiitorit on tingimata vaja kasutada, siis tuleb patsiente hoolikalt jälgida IMBRUVICA toksilisuse nähtude suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui on vajalik kasutada CYP3A4 indutseerijat, tuleb patsiente hoolikalt jälgida IMBRUVICA toime puudumisele viitavate nähtude suhtes.

Rasestumisvõimelised naised
Rasestumisvõimelised naised peavad IMBRUVICA võtmise ajal kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained
Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümi 3A4 (CYP3A4) abil.

Ained, mis võivad suurendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas
IMBRUVICA samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on tugevad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, võib ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni suurendada ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamisest tuleb hoiduda.

CYP3A4 tugevad inhibiitorid
CYP3A4 väga tugeva inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine 18-le tervele tühja kõhuga vabatahtlikule suurendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (C_{max} ja AUC) vastavalt 29 ja 24 korda. Simulatsioonides, milles kasutati tühja kõhu tingimusi, järeldati, et CYP3A4 tugev inhibiitor klaritromütsiin võib ibrutiniibi AUC-d suurendada 14 korda. B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kes võtavad IMBRUVICA't koos toiduga, suurendas CYP3A4 tugeva inhibiitori vorikonasooli samaaegne manustamine C_{max} väärtust 6,7 korda ja AUC väärtust 5,7 korda. CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin, itrakonasool, nefasodoon, kobitsistaat, vorikonasool ja posakonasool) kasutamisest tuleb hoiduda. Kui kasu kaalub riski üles ja CYP3A4 tugevat inhibiitorit peab tingimata kasutama, siis vähendada IMBRUVICA annust 140 mg-ni inhibiitori kasutamise ajaks või katkestada ajutiselt ravi IMBRUVICA'ga (7 päevaks või lühemaks ajaks) Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid
B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel, kes võtavad IMBRUVICA't koos toiduga, suurendas CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini samaaegne manustamine C_{max} väärtust 3,4 korda ja AUC väärtust 3,0 korda. Kui on näidustatud kasutada CYP3A4 mõõdukat inhibiitorit (nt flukonasool, erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, atasanaviir, tsiprofloksatsiin, krisotiniib, diltiaseem, fosamprenaviir, imatiniib, verapamiil, amiodaroon ja dronedaroon), siis vähendada IMBRUVICA annust 280 mg-ni kogu inhibiitori kasutamise ajaks. Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 nõrgad inhibiitorid
Simulatsioonkatsetes tühja kõhu tingimustes näidati, et CYP3A4 nõrgad inhibiitorid asitromütsiin ja fluvoksamiin võivad suurendada ibrutiniibi AUC-d < 2 korda. Kombinatsioonis nõrkade inhibiitoritega ei ole annuseid vaja muuta. Jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidada kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele.

Kaheksale tervele uuritavale manustati samaaegselt greibimahla, mis sisaldab CYP3A4 inhibiitoreid; see suurendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni järgnevalt: C_{max} suurenes ligikaudu 4 korda ja AUC 2 korda. Greipide ja pomerantside kasutamisest IMBRUVICA ravi ajal peab hoiduma, sest need sisaldavad CYP3A4 mõõdukaid inhibiitoreid (vt lõik 4.2).

Ained, mis võivad vähendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas
IMBRUVICA manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega võib ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas vähendada.

CYP3A4 tugeva indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine 18-le tervele tühja kõhuga vabatahtlikule vähendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni (C_{max} ja AUC) vastavalt 92 ja 90%. Vältida CYP3A4 tugevate või mõõdukate indutseerijate (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin) samaaegset kasutamist. IMBRUVICA ravi ajal on naistepuna ürti sisaldavate preparaatide kasutamine vastunäidustatud, sest see võib ravi efektiivsust vähendada. Kaaluda alternatiivsete ravimite, CYP3A4 nõrgemate indutseerijate kasutamist. Kui kasu kaalub üles riskid ja tugeva või mõõduka CYP3A4 indutseerija kasutamine on hädavajalik, siis jälgida patsienti hoolikalt ravitoime kadumise suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kergete indutseerijate kasutamine IMBRUVICA'ga samaaegselt on lubatud, kuid patsiente tuleb jälgida võimaliku ravitoime kadumise suhtes.

Ibrutiniibi lahustuvus sõltub pH tasemest, kusjuures lahustuvus on väiksem pH suuremate väärtuste juures. Vabatahtlikel, kellele pärast 40 mg omeprasooli võtmist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul manustati tühja kõhuga ühekordne annus 560 mg ibrutiniibi, täheldati madalamat C_{max} väärtust (vt lõik 5.2). Ei ole tõendatud, et madalam C_{max} väärtus võiks omada kliinilist tähendust; mao pH-d suurendavaid ravimeid (nt prootonpumba inhibiitorid) on kesksetes kliinilistes uuringutes kasutatud ilma piiranguteta.

Ained, mille plasmakontsentratsiooni ibrutiniib mõjutab
Ibrutiniib on P-gp ja rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor *in vitro*. Kuna sellise koostoime kohta puuduvad kliinilised andmed, siis ei saa välistada võimalust, et ibrutiniib võib pärast terapeutilise annuse manustamist inhibeerida soole P-gp-d ja BCRP-d. Et minimeerida potentsiaalset koostoimet seedetraktis, tuleb kitsa suukaudse terapeutilise vahemikuga P-gp või BCRP substraate nagu digoksiin või metotreksaat manustada vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA manustamist. Ibrutiniib võib ka inhibeerida BCRP-d maksas ja suurendada nende ravimpreparaatide ekspositsioone, mis alluvad BCRP poolt vahendatud väljavoolule maksas (näiteks rosuvastatiin).

Uuringutes ibrutiniib (420 mg) koos venetoklaksiga (400 mg) KLL patsientidel täheldati venetoklaksi kontsentratsioonide suurenemist (ligikaudu 1,8 korda AUC alusel) võrreldes venetoklaksi monoteraapia andmetega.

Ravimi koostoime uuringus B-rakulise pahaloomulise kasvajaga patsientidel ei olnud 560 mg ibrutiniibi ühekordsel annusel kliiniliselt olulist mõju CYP3A4 substraadi midasolaami ekspositsioonile. Samas uuringus ei omanud 2-nädalane ravi ibrutiniibi annusega 560 mg ööpäevas kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide (etünüülöstradiool ja levonorgestreel), CYP3A4 substraadi midasolaami ega CYP2B6 substraadi bupropiooni farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel
Loomkatsete põhjal võib IMBRUVICA loodet kahjustada, kui seda manustatakse rasedatele naistele. Naised peavad hoiduma rasestumisest IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus
IMBRUVICA't ei tohi kasutada raseduse ajal. IMBRUVICA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine
Ei ole teada, kas ibrutiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnapiimaga toidetavatele lastele ei saa välistada. IMBRUVICA ravi ajaks tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus
Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud toimeid fertiilsusele ega reproduktsioonivõimekusele kuni maksimaalsete testitud annusteni (100 mg/kg ööpäevas, mis vastab inimese ekvivalentsele annusele [*Human Equivalent Dose*, HED] 16 mg/kg ööpäevas) (vt lõik 5.3). Puuduvad andmed ibrutiniibi toimete kohta inimese viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IMBRUVICA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Mõnedel IMBRUVICA't võtvatel patsientidel on registreeritud väsimust, pearinglust ja jõuetust. Patsiendi autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet hinnates tuleb sellega arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Kõige sagedamini (≥ 20%) esinevad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, neutropeenia, lihaste ja luustiku valu, hemorraagia (nt verevalumite teke), lööve, iiveldus, trombotsütopeenia, artralgia ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Kõige sagedasemad (≥ 5%) 3./4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia, lümfotsütoos, trombotsütopeenia, hüpertensioon ja pneumoonia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis
B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate korral ibrutiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate alusel. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kokkuvõte B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate korral
Ohutusprofiili aluseks on koondandmed 1981 patsiendilt, kes said ravi IMBRUVICA'ga neljas II faasi kliinilises uuringus ja kaheksas randomiseeritud III faasi uuringus ning turuletulekujärgselt. Koondandmed ei hõlma TRIANGLE uuringu tulemusi, mis on esitatud eraldi tabelis 3. Kliinilistes uuringutes osalenud patsiendid said IMBRUVICA't MRL raviks 560 mg üks kord ööpäevas ja KLL või WM raviks 420 mg üks kord ööpäevas. Kõik kliinilistes uuringutes osalenud patsiendid said ravi IMBRUVICA'ga kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ravim ei olnud enam talutav, välja arvatud IMBRUVICA koos venetoklaksiga uuringud, kus patsientide ravi kestus oli fikseeritud (uuringud CLL3011 ja PCYC-1142-CA). Koondandmebaasi läbilõikes oli IMBRUVICA ravi kestuse mediaan 14,7 kuud. KLL/SLL ravi kestuse mediaan oli 14,7 kuud (kuni 52 kuud); MRL puhul 11,7 kuud (kuni 28 kuud); WM puhul 21,6 kuud (kuni 37 kuud).

Tabel 2: Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse järelevalve jooksul B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel[†]

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik astmed)	Kõrvaltoimed	Kõik astmed (%)	Aste ≥3 (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia[*#] Ülemiste hingamisteede infektsioon Nahainfektsioon*	12 21 15	7 1 2
	Sage	Sepsis[*#] Kuseteede infektsioon Sinusiit[*]	3 9 9	3 1 1
	Aeg-ajalt	Krüptokoki infektsioonid[*] *Pneumocystis*'e infektsioonid[*#] *Aspergillus*'e infektsioonid[*] B-hepatiidi reaktivatsioon[@#]	< 1 < 1 < 1 < 1	0 < 1 < 1 < 1

	Harv	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia[#]	< 1	< 1
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Mittemelanoom nahavähk[*] Basaalrakuline kartsinoom Lamerakuline kartsinoom	5 3 1	1 < 1 < 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia[*] Trombotsütopeenia[*] Lümfotsütoos[*]	39 29 15	31 8 11
	Sage	Febriilne neutropeenia Leukotsütoos	4 4	4 4
	Harv	Leukostaasi sündroom	< 1	< 1
Immuunsüsteemi häired	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus[*,#]	2	< 1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia	9	1
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom	1	1
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus Peavalu	12 19	< 1 1
	Sage	Perifeerne neuropaatia[*]	7	< 1
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne atakk[#] Transitoorne isheemiline atakk Isheemiline insult[#]	< 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine	6	0
	Aeg-ajalt	Silma hemorraagia[‡] Uveiit*	< 1 < 1	0 0
Südame häired	Sage	Südamepuudulikkus[*, #] Kodade fibrillatsioon	2 8	1 4
	Aeg-ajalt	Ventrikulaarne tahhüarütmia[*,#] Südameseiskus[#]	1 < 1	< 1 < 1
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hemorraagia[*#] Verevalumid[*] Hüpertensioon[*]	35 27 18	1 < 1 8
	Sage	Ninaverejooks Petehhiad	9 7	< 1 0
	Aeg-ajalt	Subduraalne hematoom[#]	1	< 1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha[*]	24	< 1
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Oksendamine Stomatiit[*] Iiveldus Kõhukinnisus Düspepsia	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus[*,#]	< 1	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve[*]	34	3
	Sage	Urtikaaria Erüteem Küünte murdumine	1 3 4	< 1 < 1 0
	Aeg-ajalt	Angioödeem Pannikuliit[*] Neutrofiilne dermatoos[*] Püogeenne granuloom Kutaanne vaskuliit	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom	< 1	< 1
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu Lihasspasmid Lihaste ja luustiku valu[*]	24 15 36	2 < 1 3

Neerude ja kuseteede häired	Sage	Äge neerupuudulikkus[#]	< 2	< 1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik Perifeersed tursed	19 16	1 1
Uuringud	Väga sage	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine	10	< 1

† Esinemissagedused on ümardatud lähima täisarvuni.
* Kaasa arvatud korduvad kõrvaltoimete terminid.
‡ Mõnedel juhtudel koos nägemiskaotusega.
[#] Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.
@ Valikuks kasutati alamkategooria mõisteid (LLT, *lower level term*).

Kokkuvõte varem ravi mittesaanud MRL-iga patsientidest, kellele sobis autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine (*autologous stem cell transplantation*, ASCT)
Ohutusprofiil põhineb andmetel, mis saadi 265 patsiendilt (IMBRUVICA harus), keda raviti IMBRUVICA'ga III faasi uuringus TRIANGLE. Patsiendid said IMBRUVICA't annuses 560 mg üks kord ööpäevas vastavalt TRIANGLE raviskeemile (vt lõik 5.1). Ravi kestuse mediaan oli IMBRUVICA harus 28,5 kuud.

Tabel 3: Kõrvaltoimed, millest teatati uuringu TRIANGLE IMBRUVICA harus[†]

		N=265		
Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus (kõik astmed)**	**Kõrvaltoimed**	**Kõik astmed (%)**	**Aste ≥ 3 (%)**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia* [#]	16	9
		Nahainfektsioon*	12	3
	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon	6	< 1
		Sepsis*	2	2
		Kuseteede infektsioon	6	< 1
		Sinusiit*	6	1
	Aeg-ajalt	*Aspergillus*'e infektsioonid*	1	< 1
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Mittemelanoom nahavähk*	1	< 1
		Basaalrakuline kartsinoom	1	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*	69	61
		Neutropeenia*	63	60
		Febriilne neutropeenia	14	14
	Sage	Leukotsütoos	3	1
Immuunsüsteemi häired	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus*	5	1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperurikeemia	8	3
		Tuumori lüüsi sündroom*	3	3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne neuropaatia*	35	3
		Peavalu	11	1
	Sage	Pearinglus	6	< 1
	Aeg-ajalt	Transitoorne isheemiline atakk	1	0
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Hägune nägemine	1	0
		Silma hemorraagia	< 1	0
Südame häired	Sage	Kodade fibrillatsioon	10	4
		Südamepuudulikkus*	2	0
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hemorraagia*	14	2
		Hüpertensioon*	14	5
	Sage	Verevalumid*	8	1
		Ninaverejooks	6	1
		Petehhiad	3	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus	32	4

		Kõhulahtisus	28	5
		Oksendamine	18	4
		Stomatiit*	11	2
		Kõhukinnisus	17	< 1
	Sage	Düspepsia	8	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve*	23	2
	Sage	Erüteem	5	0
		Küünte murdumine	2	0
	Aeg-ajalt	Urtikaaria	< 1	0
		Angioödeem	1	0
		Kutaanne vaskuliit	< 1	0
		Pannikuliit*	1	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu*	19	2
	Sage	Lihasspasmid	9	1
		Artralgia	8	1
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Äge neerupuudulikkus	11	5
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreksia	22	2
	Sage	Perifeersed tursed	5	0
Uuringud	Väga sage	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine	16	1

† Esinemissagedused on ümardatud lähima täisarvuni.

* Terminid, mis vajasid rühmitamist.

Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine ja annuste vähendamine kõrvaltoimete tõttu

1981-st IMBRUVICA'ga B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate vastu ravi saanud patsiendist katkestas ravi peamiselt kõrvaltoimete tõttu 6%. Siia kuuluvad pneumoonia, kodade fibrillatsioon, neutropeenia, lööve, trombotsütopeenia ja hemorraagia. Kõrvaltoimeid, mille tõttu oli vajalik annust vähendada, oli ligikaudu 8% patsientidest. III faasi uuringus TRIANGLE, mis hõlmas 265 varem ravi mittesaanud MRL-iga patsienti, kellele sobis ASCT, lõpetas ravi kõrvaltoimete tõttu 13% IMBRUVICA haru patsientidest. Kõrvaltoimete hulka kuulusid neutropeenia, pneumoonia, kodade fibrillatsioon, äge neerupuudulikkus, kõhulahtisus, lööve ja interstitsiaalne kopsuhaigus. Annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimeid esines ligikaudu 12%-l IMBRUVICA haru patsientidest.

Eakad

1981-st IMBRUVICA'ga ravitud patsiendist 50% olid 65-aastased või vanemad. 3. või kõrgema astme pneumooniat (≥ 65-aastastest patsientidest 11% ja < 65-aastastest patsientidest 4%) ja trombotsütopeeniat (≥ 65-aastastest patsientidest 11% ja < 65-aastastest patsientidest 5%) oli sagedamini IMBRUVICA'ga ravitud eakatel patsientidel.

Pikaajaline ohutus

Analüüsiti IMBRUVICA pikaajalise ravi ohutusandmeid rohkem kui 5 aasta kohta, mis saadi 1284 patsiendilt (varem ravi mittesaanud KLL/SLL n = 162, retsidiveerunud/refraktaarne KLL/SLL n = 646, retsidiveerunud/refraktaarne MRL n = 370 ja WM n = 106). KLL/SLL puhul oli ravi kestuse mediaan 51 kuud (vahemik 0,2...98 kuud); 70% ja 52% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. MRL ravi kestuse mediaan oli 11 kuud (vahemik 0...87 kuud); 31% ja 17% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. WM ravi kestuse mediaan oli 47 kuud (vahemik 0,3…61 kuud); 78% ja 46% patsientidest said ravi vastavalt rohkem kui 2 aastat ja rohkem kui 4 aastat. IMBRUVICA'ga ravitud patsientide üldine teadaolev ohutusprofiil jäi muutumatuks, välja arvatud hüpertensiooni esinemuse suurenemine; uusi ohutusalaseid probleeme ei tuvastatud. 3. või kõrgema astme hüpertensiooni esinemus oli 4% (aasta 0...1), 7% (aasta 1...2), 9% (aasta 2...3), 9% (aasta 3...4) ja 9% (aasta 4...5); 5-aastase perioodi üldine esinemissagedus oli 11%.

Lapsed

Ohutuse hinnang põhineb III faasi uuringu andmetel, kus retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastele ja noortele täiskasvanutele (vanuses 3…19 aastat)

manustati IMBRUVICA’t kombinatsioonis kas foonraviks valitud rituksimabi, ifosfamiidi, karboplatiini, etoposiidi ja deksametasooni (RICE) raviskeemiga või rituksimabi, vinkristiini, ifosfamiidi, karboplatiini, idarubitsiini ja deksametasooni (RVICI) raviskeemiga või ainult foonravi (vt lõik 5.1). Uusi kõrvaltoimeid selles uuringus ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

IMBRUVICA üleannustamise toimete kohta on vähe andmeid. I faasi uuringus, kus patsientidele manustati ravimit kuni 12,5 mg/kg ööpäevas (1400 mg ööpäevas), ei saavutatud maksimaalset talutavat annust. Ühes eraldi uuringus tekkis ühel tervel isikul, kes sai annuse 1680 mg, pöörduv 4. astme maksaensüümide aktiivsuse tõus [aspartaataminotransferaas (ASAT) ja alaniinaminotransferaas (ALAT)]. IMBRUVICA’l puudub spetsiifiline antidoot. Patsiente, kes võtavad sisse soovitatust suurema annuse, tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada asjakohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL01.

Toimemehhanism
Ibrutiniib on tugevatoimeline väiksemolekuliline Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Ibrutiniib moodustab BTK aktiivses toimekohas kovalentse sideme tsüsteiini jäägiga (Cys-481), mis annab tulemuseks BTK ensümaatilise aktiivsuse püsiva inhibeerimise. BTK, mis kuulub Tec-kinaaside perekonda, on B-raku antigeeni retseptori (BCR) ja tsütokiini retseptori radade oluline signaalmolekul. BCR rada on seotud mitmete B-rakuliste pahaloomuliste protsesside, sealhulgas mantelrakulise lümfoomi, difuusse B-suurrakk-lümfoomi, follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfotsüütleukeemia patogeneesiga. BTK keskse rolli - signaali ülekanne läbi B-raku pinnaretseptorite – tulemusel aktiveeruvad B-rakkude liikumiseks, kemotaksiseks ja adhesiooniks vajalikud rajad. Prekliinilised uuringud on näidanud, et ibrutiniib inhibeerib *in vivo* efektiivselt B-rakkude proliferatsiooni ja elulemust, samuti *in vitro* rakkude migratsiooni ja substraadi adhesiooni.

Prekliinilistes kasvajamudelites põhjustas ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioon suurenenud rakuapoptoosi ja kasvajavastase aktiivsuse võrreldes kummagi toimeainega eraldi. BTK inhibeerimine ibrutiniibi poolt suurendab KLL rakkude sõltuvust B-rakulise lümfoomi valgust 2 (BCL-2), raku ellujäämisrajast, samas kui venetoklaks inhibeerib BCL-2, mis viib apoptoosini.

Lümfotsütoos
Ravi alguses on ligikaudu kolmel neljandikul IMBRUVICA’ga ravitud lümfotsüütleukeemiaga haigetel täheldatud pöörduvat lümfotsüütide hulga suurenemist (st ≥ 50% suurenemine võrreldes ravieelsega ja absoluuthulk > 5000 rakku/mikroliitris), mis on sageli seotud lümfadenopaatia vähenemisega. Seda efekti on täheldatud ka ligikaudu ühel kolmandikul IMBRUVICA’ga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidest. Selline täheldatud lümfotsütoos on farmakodünaamiline toime ja seda ei tohiks ilma teiste kliiniliste leidudeta pidada haiguse progresseerumiseks. Mõlema haiguse tüübi korral ilmneb lümfotsütoos IMBRUVICA ravi esimestel nädalatel (mediaanaeg 1,1 nädalat) ja lahenemise mediaanaeg on üldjuhul 8,0 nädalat mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ja 14 nädalat kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel. Mõnedel patsientidel on täheldatud tsirkuleerivate lümfotsüütide hulga ulatuslikku suurenemist (nt > 400 000 rakku/mikroliitris).

Patsientidel, kes said ravi IMBRUVICA'ga WM-i tõttu, lümfotsütoosi ei täheldatud.

Trombotsüütide agregatsioon *in vitro*
Ühes *in vitro* uuringus näidati, et ibrutiniib pärsib kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni. Kasutamisel koos teiste trombotsüütide agregatsiooni agonistidega ei leitud ibrutiniibil olulist pärssivat toimet trombotsüütide agregatsioonile.

Mõju QT/QTc intervallile ja südame elektrofüsioloogiale
Ibrutiniibi mõju QTc intervallile hinnati 20 tervel mees- ja naissoost isikul platseebo- ja positiivsete kontrollrühmadega põhjalikus randomiseeritud topeltpimedas QT intervalli uuringus. Ibrutiniibi supraterapeutiline annus 1680 mg ei pikendanud QTc intervalli kliiniliselt olulisel määral. Ibrutiniibi ja platseebo algtaseme kohandatud keskmise erinevuse 2-poolse 90% usaldusvahemiku ülempiir oli alla 10 ms. Samas uuringus täheldati kontsentratsioonist sõltuvat QTc intervalli lühenemist (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] C_{max} tasemel 719 nanogrammi/ml pärast supraterapeutilise annuse 1680 mg manustamist).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
MRL
Kombinatsioonravi MRL-iga patsientidel, kes ei olnud ravi varem saanud ja kellele sobis autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust MRL-iga patsientidel, kes ei olnud ravi varem saanud ja kellele sobis autoloogne tüvirakkude siirdamine, hinnati ühes randomiseeritud III faasi mitmekeskuselises avatud kolmeharulises uuringus (TRIANGLE). Uuringus TRIANGLE randomiseeriti 870 patsienti suhtega 1 : 1 : 1 saama ühte järgmistest ravidest:

- IMBRUVICA haru: IMBRUVICA 560 mg ööpäevas (1. kuni 19. päev) kombinatsioonis R-CHOP-iga kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnes IMBRUVICA 560 mg ööpäevas 2 aasta jooksul;
- IMBRUVICA + ASCT haru: IMBRUVICA 560 mg ööpäevas (1. kuni 19. päev) kombinatsioonis R-CHOP-iga kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnesid suureannuseline kemoteraapia ja ASCT ning seejärel IMBRUVICA 560 mg ööpäevas 2 aasta jooksul;
- ASCT haru: R-CHOP kolme 21-päevase tsükli jooksul (tsüklid 1, 3, 5) vaheldumisi kolme 21-päevase R-DHAP tsükliga (tsüklid 2, 4, 6) sissejuhatava ravina, millele järgnesid suureannuseline kemoteraapia ja ASCT (kontrollharu).

Efektiivsuse analüüsid viidi läbi 809 patsiendist koosneva täieliku analüüsivalimi (*full analysis set*, FAS) populatsiooni alusel, kasutades 3 paarikaupa võrdlust 3 raviharu vahel: IMBRUVICA + ASCT *vs*. ASCT; IMBRUVICA *vs*. ASCT; ning IMBRUVICA + ASCT *vs*. IMBRUVICA. FAS populatsioon hõlmas patsiente, kes olid andnud selgesõnalise nõusoleku oma andmete lisamiseks vastavalt EL-i üldisele andmekaitsemäärusele või kes olid surnud. Esitatud andmed pärinevad ainult IMBRUVICA (N=265) harust ja ASCT (N=268) harust.

Kõigis kolmes raviharus kasutati sama sissejuhatavat raviskeemi R-CHOP (rituksimab 375 mg/m^2 0-päeval või 1. päeval, tsüklofosfamiid 750 mg/m^2 1. päeval, doksorubitsiin 50 mg/m^2 1. päeval, vinkristiin 1,4 mg/m^2 kuni maksimaalselt 2 mg 1. päeval ning prednisoon 100 mg 1. kuni 5. päeval) vaheldumisi R-DHAP-iga (rituksimab 375 mg/m^2 0-päeval või 1. päeval, deksametasoon 40 mg 1. kuni 4. päeval, Ara-C 2x 2 g/m^2 iga 12 tunni järel 2. päeval, tsisplatiin 100 mg/m^2 (alternatiivina oksaliplatiin 130 mg/m²) 1. päeval ja G-CSF 5 µg/kg alates 6. päevast kuni leukotsüütide normaliseerumiseni). Säilitusravi rituksimabiga oli lubatud kõigis ravirühmades (59,7% IMBRUVICA harus; 62,5% ASCT harus) vastavalt riiklikele ravijuhenditele.

Vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik: 27 kuni 65 aastat), 78% olid mehed, 99% europiidsest rassist. Üheksakümne kaheksal protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1.

Ravieelselt oli 86%-l Ann Arbori IV staadiumi haigus ning 57%-l, 28%-l ja 15%-l patsientidest oli vastavalt väike, keskmine ja suur riskiskoor MRL-i rahvusvahelise prognostilise indeksi (*MCL International Prognostic Index*, MIPI) järgi. 11,6%-l patsientidest oli blastoidne või pleomorfne histoloogia. P53 ekspressiooni hinnati 64,6%-l patsientidest; neist patsientidest 14,1%-l oli ekspressioon > 50%. Ki-67 proliferatsiooni indeksit hinnati 88,3%-l patsientidest ning neist patsientidest 32,9%-l oli proliferatsiooni indeks > 30%.

Kasvaja ravivastust hinnati rahvusvahelise töögrupi (*International Working Group*, IWG) mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) ülevaadatud kriteeriumite (2007) järgi. Esmane tulemusnäitaja oli ebaõnnestumisteta elulemus (*failure-free survival*, FFS), mida määratleti ajana alates randomiseerimisest kuni stabiilse haiguseni sissejuhatava kemoimmunoteraapia järel, progresseeruva haiguseni või mis tahes põhjusel surmani, ükskõik milline neist saabus esimesena.

Uuringu TRIANGLE jälgimisaja mediaaniga 54,9 kuud efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 4. FFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 1 ja 2.

Tabel 4: Efektiivsuse tulemused varem ravi mittesaanud MRL-iga patsientidel (TRIANGLE) (FAS populatsioon)

Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA haru N=268**	**ASCT haru N=269**
Ebaõnnestumisteta elulemus[±]		
Juhtude arv (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabiilne haigus sissejuhatava ravi lõpus	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Haiguse progressioon	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Surmajuhud	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Mediaan (95% CI), kuud	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
IMBRUVICA *vs*. ASCT harud HR (98,33% CI) (P-väärtus)[*]	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
Üldine elulemus[§]		
Surmade arv (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA *vs*. ASCT harud HR (95% CI) (P-väärtus)[*]	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
Üldine ravivastuse määr (%)[§] (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
CR määr (%)[§] (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

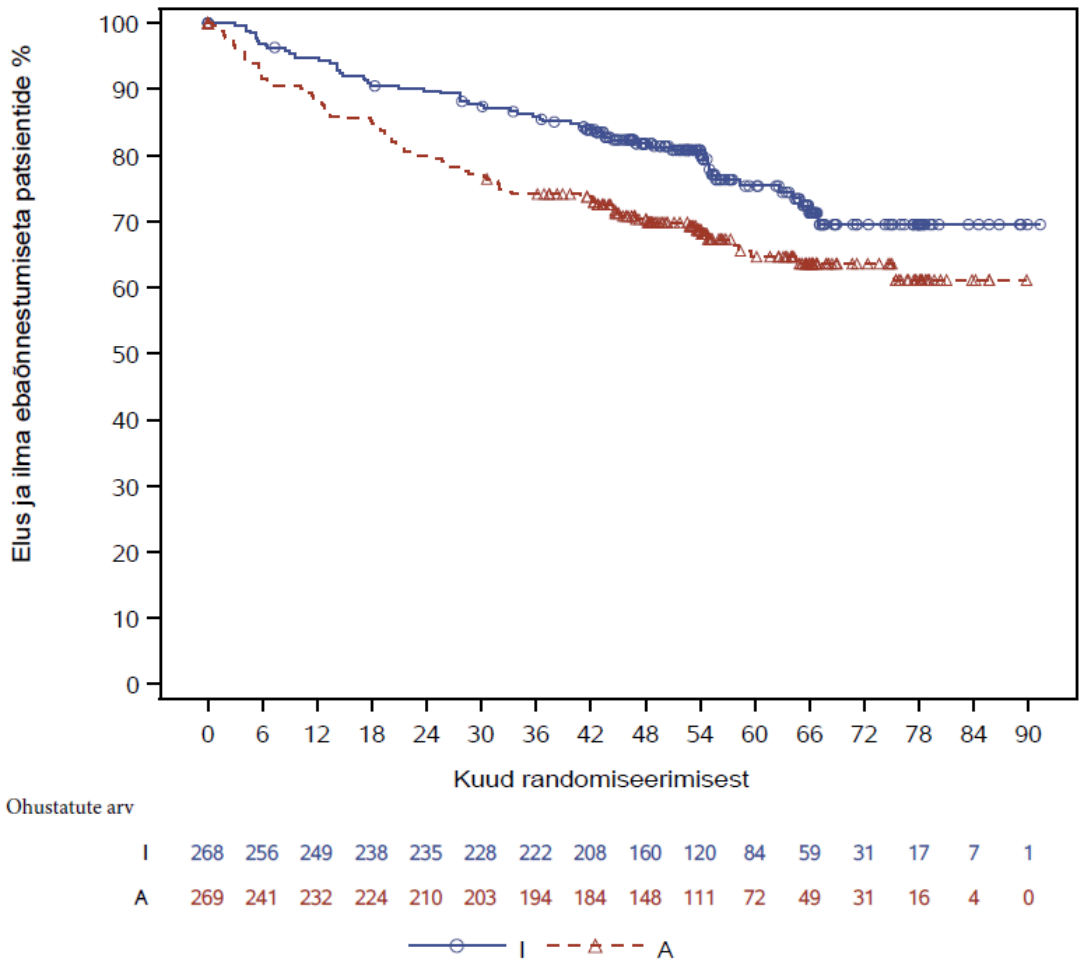
FFS=ebaõnnestumisteta elulemus; NE=ei ole hinnatav; HR=riskitiheduste suhe (põhineb stratifitseerimata Coxi regressiooni mudelil); RR=suhteline risk; CI=usaldusintervall; CR=täielik ravivastus; FAS=täielik analüüsivalim.

[±] FFS-i tulemusi ei ole kontrollitud 1. tüüpi vea suhtes, sest need analüüsid on saadud registreerimise eesmärgil läbi viidud lisaanalüüsidest.

[*]Kahepoolsed p-väärtused on saadud stratifitseerimata logaritmilisest astaktestist; p-väärtusi testiti p < 0,0167 alusel.

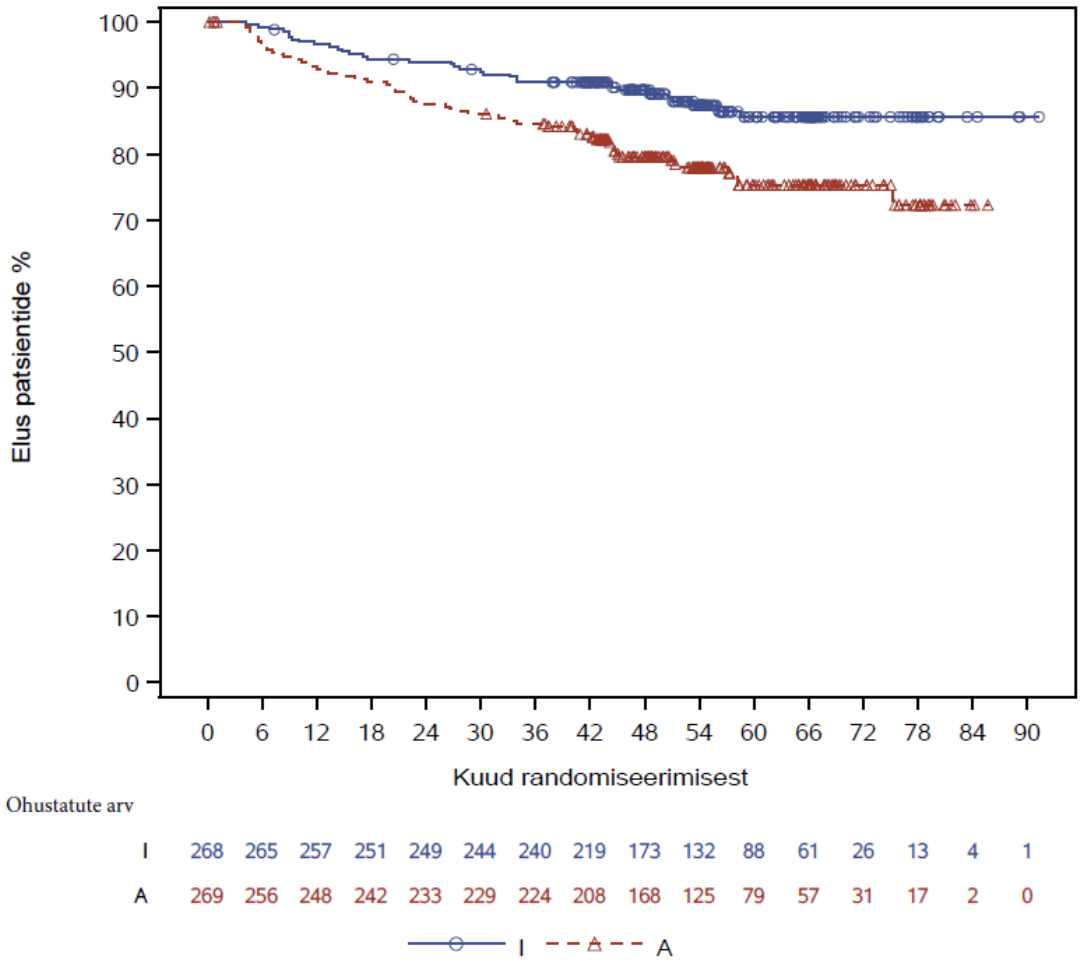
[§]Esitatud tulemused on saadud kirjeldavast analüüsist.

Joonis 1: Euroopa MRL-i võrgustiku poolt hinnatud ebaõnnestumisteta elulemuse Kaplani-Meieri kõver uuringus TRIANGLE (FAS populatsioon)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT.

Joonis 2: OS-i Kaplani-Meieri kõver[§] uuringus TRIANGLE (FAS populatsioon)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT.

§Esitatud tulemused on saadud kirjeldavast analüüsist.

MRL-iga patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühte varasemat ravi
Monoteraapia
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidel hinnati ühes avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus (PCYC-1104-CA), milles osales 111 patsienti. Mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik: 40 kuni 84 aastat, 77% patsientidest olid meessoost ja 92% europiidsest rassist. Patsiendid, kelle sooritusvõime skoor ECOG skaalal oli 3 või suurem, jäeti uuringust välja. Mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 42 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 3 (vahemik: 1 kuni 5 ravikuuri), sealhulgas 35% juhtudest eelnes suure ravimiannusega kemoteraapia, 43% juhtudest varasem ravi bortesomiibiga, 24% juhtudest varasem ravi lenalidomiidiga ja 11% juhtudest eelnev autoloogsete või allogeensete tüvirakkude siirdamine. Ravieelselt oli 39% patsientidest suurte kasvajamassidega haigus (ingl. k. *bulky disease*) (≥ 5 cm), 49% oli kõrge riski skoor lihtsustatud MIPI (*Simplified MCL International Prognostic Index*) skaalal ja 72% oli sõelumisel kaugelearenenud (väljaspool lümfisõlmi ja/või luuüdi haaratusega) haigus.

IMBRUVICA't manustati suukaudse annusena 560 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Kasvaja ravivastust hinnati mitte-Hodgini lümfoomi (NHL) rahvusvahelise töörühma (*International Working Group, IWG*) korrigeeritud kriteeriumite alusel. Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (*overall response rate, ORR*). IMBRUVICA ravivastused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5: ORR ja DOR retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidel (uuring PCYC-1104-CA)

	Kokku N = 111
Üldine ravivastuse määr (ORR) (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
Täielik ravivastus (CR) (%)	20,7
Osaline ravivastus (PR) (%)	46,8
Ravivastuse kestuse (DOR) (CR+PR) mediaan (kuudes)	17,5 (15,8; NR)
Esmase ravivastuse saavutamiseni kulunud ajavahemiku mediaan (vahemik)	1,9 (1,4...13,7)
Täieliku ravivastuse saavutamiseni kulunud ajavahemiku mediaan (vahemik)	5,5 (1,7…11,5)

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus (*complete response*); DOR = ravivastuse kestus (*duration of response*); ORR = üldine ravivastuse määr; PR = osaline ravivastus (*partial response*); NR = ei saavutatud (*not reached*)

Efektiivsuse andmeid hinnati täiendavalt sõltumatu järelvalvekomitee poolt ja sellest ilmnes üldine ravivastuse määr 69%, millest 21% täieliku ravivastuse (CR) määr ja 48% osalise ravivastuse (PR) määr. Sõltumatu järelvalvekomisjoni poolt antud hinnanguline ravivastuse kestuse mediaan oli 19,6 kuud.

IMBRUVICA üldine ravivastus ei sõltunud varasemast ravist, sealhulgas bortesomiibi ja lenalidomiidiga, ega põhjuslikest riski/prognostilistest teguritest, suurte kasvajamassidega haigusest, soost ega vanusest.

IMBRUVICA efektiivsust ja ohutust näidati ühes randomiseeritud III faasi avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 280 mantelrakulise lümfoomiga patsienti, kes olid varem saanud vähemalt ühte ravi (uuring MCL3001). Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama kas 560 mg IMBRUVICA't suukaudselt üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul või 175 mg temsiroliimust intravenoosselt 1., 8., 15. päeval esimeses ravitsüklis ning 75 mg 1., 8., ja 15. päeval igas järgmises 21-päevases tsüklis. Mõlemas rühmas kestis ravi haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vanuse mediaan oli 68 aastat (vahemikus 34…88 aastat), 74% olid mehed ja 87% europiidid. Mediaanne aeg diagnoosist oli 43 kuud ja mediaanne eelnevate ravikuuride arv oli 2 (vahemikus 1…9 ravi), sealhulgas 51% oli eelnevalt saanud suure annusega kemoteraapiat, 18% ravi bortesomiibiga, 5% ravi lenalomiidiga ja 24%-le oli siiratud tüvirakke. Algtasemel oli 53%-l patsientidest ulatuslik haigus (≥ 5 cm), 21% lihtsustatud MIPI järgi suure riskiga, 60% ekstranodaalse haigusega ja 54%-l oli skriinimisel haaratud ka luuüdi.

Progressioonivaba elulemust hindas IRC rahvusvahelise töörühma mitte-Hodgkini lümfoomi ülevaadatud kriteeriumite kohaselt. Uuringu MCL3001 efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 6 ja Kaplani-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse kohta joonisel 3.

Tabel 6: Retsidiveeruva või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientide efektiivsuse tulemused (uuring MCL3001)

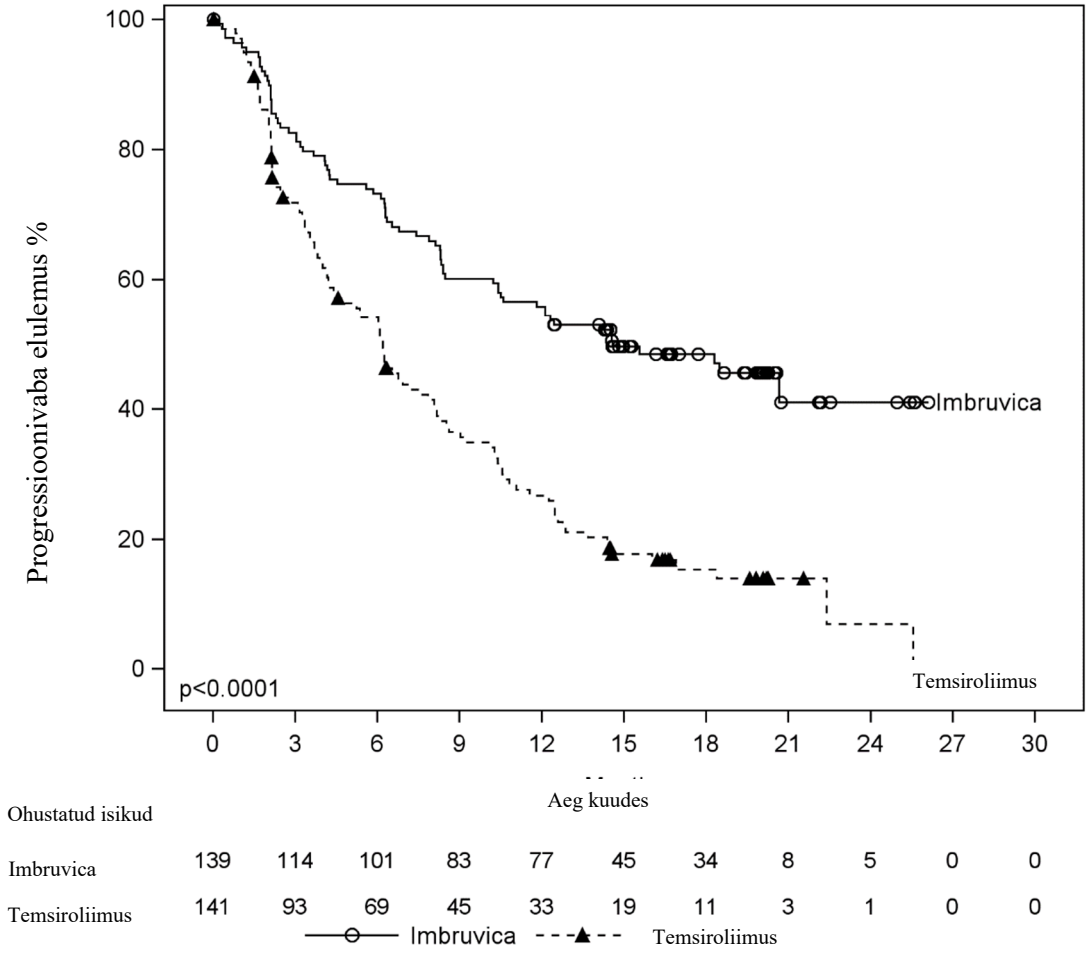
Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsiroliimus N = 141**
PFS[a]		
Mediaanne PFS (95% CI), (kuudes)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-väärtus	p < 0,0001	

NE = ei ole hinnatav; HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; ORR = üldine ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus

[a] IRC hinnang.

Ibrutiniibiga ravitutel tekkis võrreldes temsiroliimusega väiksemal hulgal patsientidel kliiniliselt oluline lümfoomi sümptomite süvenemine (27% *vs* 52%) ja ibrutiniibiga süvenesid sümptomid aeglasemalt kui temsiroliimusega (HR 0,27, p < 0,0001).

Joonis 3: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus MCL3001



KLL
KLL patsiendid, kes ei ole eelnevalt ravi saanud
Monoravim
65-aastastel ja vanematel ravi mitte saanud KLL patsientidel viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud III faasi uuring (PCYC-1115-CA), milles võrreldi IMBRUVICA't ja kloorambutsiili. 65- kuni 70-aastastel patsientidel oli nõutav vähemalt ühe kaasneva haiguse olemasolu, mis välistas võimaluse kasutada esimese rea kemoimmunoteraapiat fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga. Patsiendid (n = 269) randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas IMBRUVICA't annuses 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilise toime avaldumiseni või kloorambutsiili algannuses 0,5 mg/kg iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval, maksimaalselt 12 tsükli jooksul, kusjuures annust võis patsiendi taluvuse alusel suurendada kuni annuseni 0,8 mg/kg. Haiguse progressiooni kinnitumise järgselt võis kloorambutsiiliga ravitud patsiendid üle viia ibrutiniibile.

Vanuse mediaan oli 73 aastat (vahemik 65 kuni 90 aastat), 63% olid meessoost ja 91% olid europiidsest rassist. Üheksakümne ühel protsendil patsientidest oli ravieelne sooritusvõime skoor ECOG skaalal 0 või 1 ja 9%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 2. Uuringus osales 269 patsienti, kellel oli KLL. Ravieelselt oli 45% kaugelearenenud kliinilises staadiumis (Rai III või IV staadium), 35%-l patsientidest oli vähemalt üks ≥ 5 cm kasvaja, 39%-l oli ravieelselt aneemia, 23%- oli ravieelselt trombotsütopeenia, 65%-l oli β2 mikroglobuliini tase tõusnud > 3500 mikrogrammi/l, 47%-l oli CrCL < 60 ml/min, 20%-l patsientidest esines del11q, 6%-l patsientidest esines del17p/kasvajavalk 53

(TP53) mutatsioon ning 44%-l patsientidest esines muteerumata immunoglobluliini raske ahela varieeruv piirkond (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Sõltumatu järelevalvekomitee (IRC) hinnangust progressioonivabale elulemusele (PFS), mis tugines kroonilise lümfotsüütleukeemia rahvusvahelise töörühma (*International Workshop on CLL,* IWCLL) kriteeriumitele, selgus 84%-line, statistiliselt oluline surma või progressiooni riski vähenemine IMBRUVICA raviharus. Uuringu PCYC-1115-CA efektiivsustulemused on esitatud tabelis 7 ja PFS ja OS Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 4 ja 5.

Ravikavatsuslikus populatsioonis esines statistiliselt oluline püsiv paranemine vereliistakute ja hemoglobiini näitajates ibrutiniibi rühmas võrreldes kloorambutsiiliga. Ravieelsete tsütopeeniatega patsientidel esinesid järgmised hematoloogilise seisundi püsivad paranemised vastavalt ibrutiniibi ja kloorambutsiili rühmades: vereliistakud 77,1% *versus* 42,9%, hemoglobiin 84,3% *versus* 45,5%.

Tabel 7: Efektiivsustulemused uuringus PCYC-1115-CA

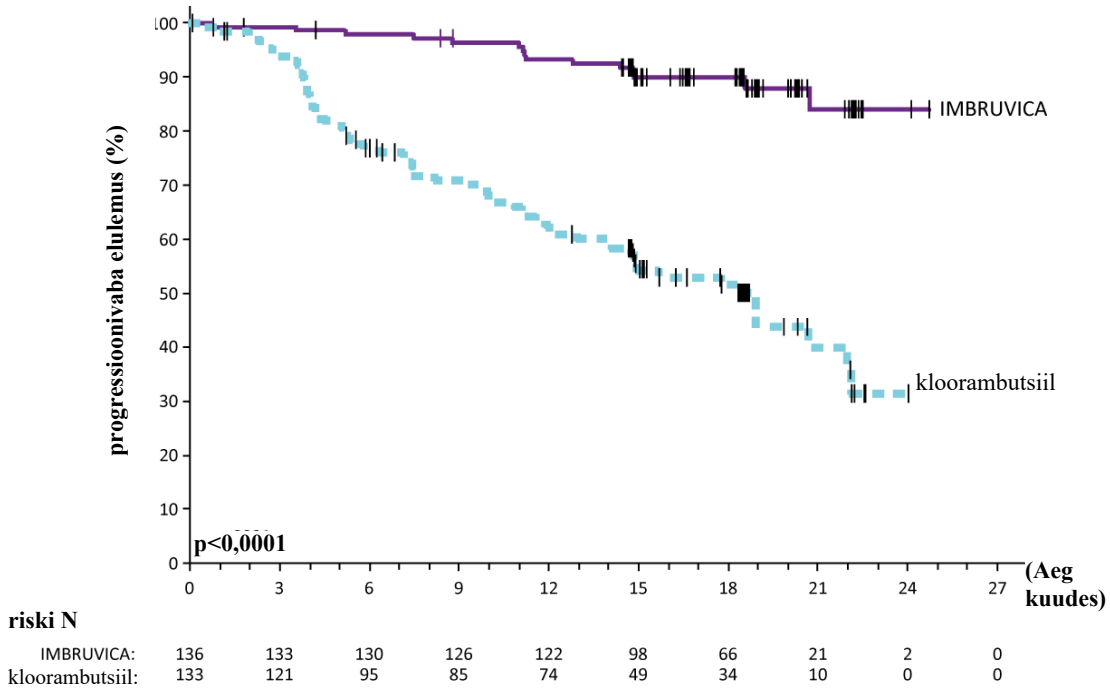
Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 136**	**Kloorambutsiil N = 133**
PFS[a]		
Sündmuste arv (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saabunud	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR +PR)	82,4%	35,3%
P-väärtus	< 0,0001	
OS[b]		
Surmade arv (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; CR = täielik ravivastus; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline ravivastus

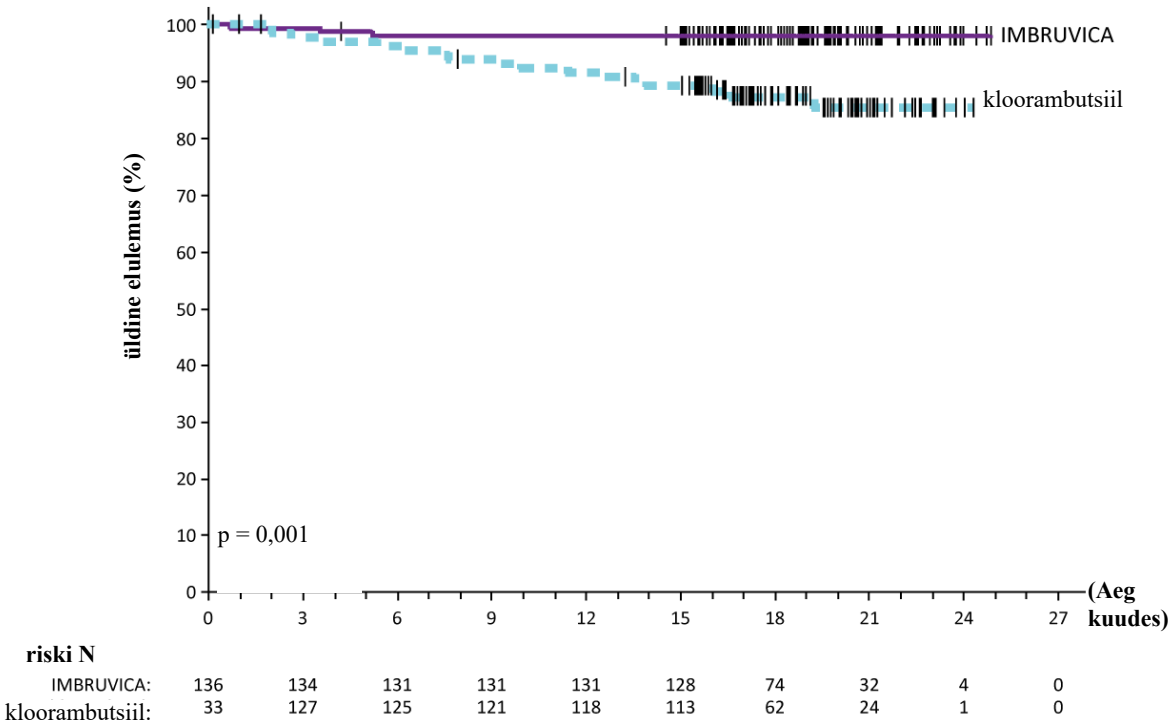
[a] Sõltumatu järelevalvekomitee (IRC) hinnangul, jälgimisperioodi mediaan 18,4 kuud.

[b] Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saabunud kummaski raviharus. OS p < 0,005

Joonis 4: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA



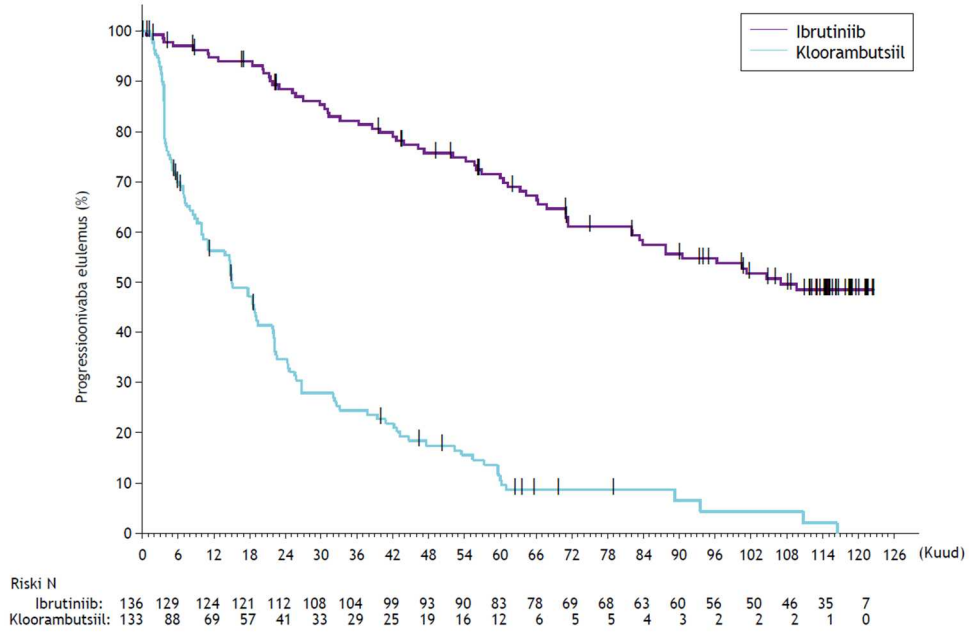
Joonis 5: Kaplani-Meieri kõver OS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA



Uuringus PCYC-1115-CA oli ibrutiniibi ravitoime samalaadne kõrge riskiga patsientidel, kellel esines del17p/TP53 mutatsioon, del11q ja/või muteerumata IGHV.

Lõppanalüüs jälgimisperioodi mediaaniga > 9 aastat (115 kuud)
Uuringus PCYC-1115-CA ja selle jätku-uuringus jälgimisperioodi mediaaniga 115 kuud täheldati IMBRUVICA haru patsientidel uurija poolt hinnatud surma või progressiooni riski vähenemist 85% võrra. Uurija poolt hinnatud PFS-i mediaan oli IMBRUVICA harus 107 kuud ja kloorambutsiili harus 15 kuud (HR = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Joonisel 6 on uuendatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver. ORR-i paranemine püsis ibrutiniibi harus (91,2%) erinevalt kloorambutsiili harust (36,8%). Täieliku ravivastuse määr (CR ja CRi) suurenes IMBRUVICA harus 11%-lt esmase analüüsi ajal 36%-ni uuringu lõppemisel. Kaplani-Meieri OS-i hetkehinnang 108. kuul oli IMBRUVICA harus 68,0%.

Joonis 6: PFS-i Kaplani-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1115-CA jälgimisperioodiga 115 kuud



Kombinatsioonravi
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravimata KLL/VLL (krooniline lümfotsüütleukeemia/väikerakuline lümfotsütaarne lümfoom) patsientidel hinnati ka ühes randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (PCYC-1130-CA), kus kasutati IMBRUVICA't kombinatsioonis obinutuzumabiga *versus* kloorambutsiili kombinatsioonis obinutuzumabiga. Uuringusse kaasati patsiendid, kes oli 65-aastased või vanemad või < 65-aastased koos kaasnevate haigustega, vähenenud neerufunktsiooniga, mida mõõdeti kreatiniini kliirensi väärtusega <70 ml/min, või kellel esines del17p/TP53 mutatsioon. Patsiendid (n=229) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni, või kloorambutsiili annuses 0,5 mg/kg iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval 6 tsükli jooksul. Mõlemas harus said patsiendid 1000 mg obinutuzumabi esimese tsükli päevadel 1, 8 ja 15 ning seejärel 5 järgneva tsükli esimesel päeval (kokku 6 tsüklit, iga tsükli pikkus 28 päeva). Obinutuzumabi esimene annus jagati 1. päeva (100 mg) ja 2. päeva (900 mg) vahel.

Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 40...87 aastat), 64% olid meessoost ja 96% olid europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 (48%) või 1...2 (52%). Ravieelselt oli 52% kaugelearenenud kliinilises staadiumis (Rai III või IV staadium), 32%-l patsientidest oli suurte kasvajamassidega haigus (≥5 cm), 44%-l oli ravieelselt aneemia, 22%-l oli ravieelselt trombotsütopeenia, 28%-l oli CrCL <60 ml/min ning mediaanne kumulatiivne haiguse hindamise skoor eakatel (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*, CIRS-G) oli 4 (vahemik 0...12). Ravieelselt oli 65%-l KLL/VLL patsientidest kõrge riski tegureid (del17p/TP53 mutatsioon [18%], del11q [15%] või muteerumata IGHV [54%]).

IRC poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) näitas surma või haiguse progressiooni riski 77% statistiliselt olulist vähenemist IMBRUVICA harus. Uuringu mediaanse jälgimisaja 31 kuu jooksul ei saavutatud PFS mediaani IMBRUVICA+obinutuzumabi harus ja see oli 19 kuud kloorambutsiili+obinutuzumabi harus. Uuringu PCYC-1130-CA efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 8 ja Kaplani-Meieri kõver PFS kohta on joonisel 7.

Tabel 8: Efektiivsuse näitajad uuringus PCYC-1130-CA

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	kloorambutsiil+obinutuzumab N=116
Progressioonivaba elulemus[a]		
Sündmuste arv (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Üldine ravivastuse määr[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

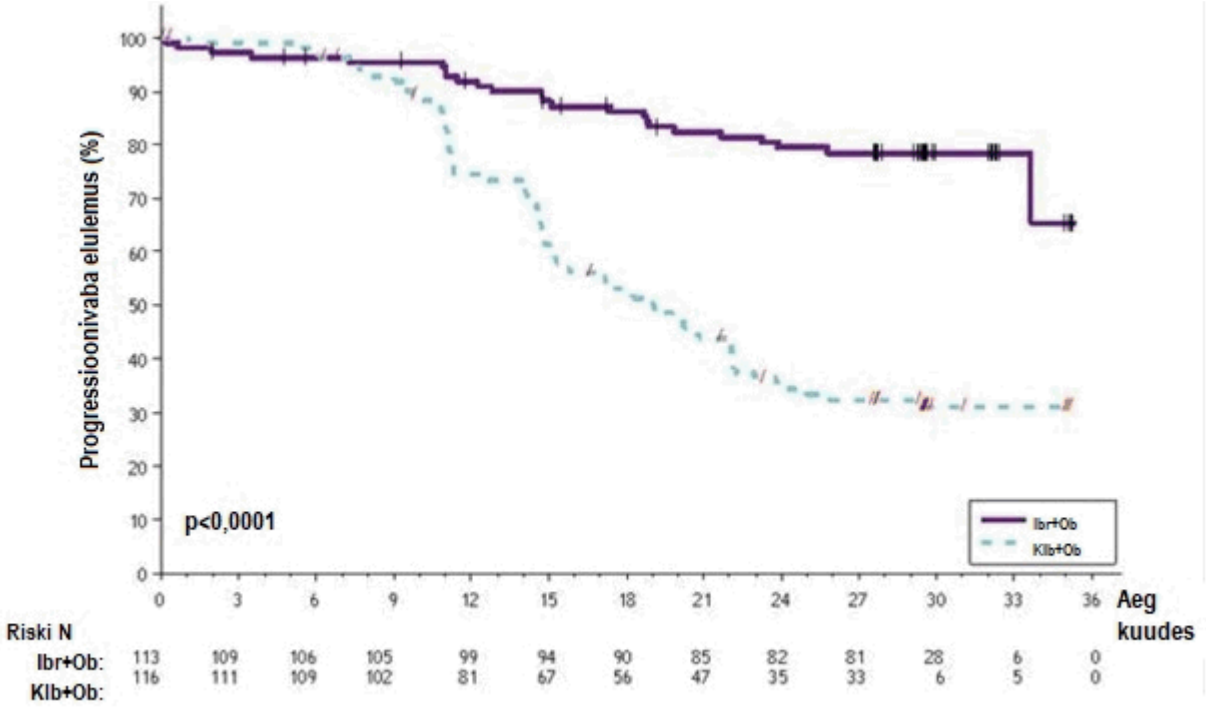
CI=usaldusintervall; HR=riskitiheduste suhe; CR=täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus.

[a] IRC poolt hinnatud.

[b] Hõlmab 1 patsienti IMBRUVICA+obinutuzumabi harus, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Joonis 7: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1130-CA



Ibrutiniibi ravitoime oli samalaadne kõigi kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonide lõikes (del17p/TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV), PFS riskitiheduste suhtega (HR) 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], nagu näidatud tabelis 9. 2-aastase PFS määra hinnangud kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonis olid IMBRUVICA+obinutuzumabi ja kloorambutsiili+obinutuzumabi harudes vastavalt 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] ja 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)].

Tabel 9: PFS alarühma analüüs (uuring PCYC-1130-CA)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	229	0,231	0,145; 0,367
Kõrge risk (del17p/TP53/del11q/muteerumata IGHV)			
Jah	148	0,154	0,087; 0,270
Ei	81	0,521	0,221; 1,231

Del17p/TP53			
Jah	41	0,109	0,031; 0,380
Ei	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Teised	162	0,302	0,176; 0,520
Muteerumata IGHV			
Jah	123	0,150	0,084; 0,269
Ei	91	0,300	0,120; 0,749
Vanus			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Suurte kasvajamassidega haigus			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai staadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG CRF järgi			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Riskitiheduste suhe mittestratifitseeritud analüüsis

Mis tahes astme infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 25% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+obinutuzumabiga, ja 58% patsientidest, kes said ravi kloorambutsiili+obinutuzumabiga. 3. või kõrgema astme reaktsioone või tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 3% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+obinutuzumabiga, ja 9% patsientidest, kes said ravi kloorambutsiili+obinutuzumabiga.

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravimata KLL-i või VLL-iga patsientidel hinnati veel ühes randomiseeritud mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (E1912), kus võrreldi IMBRUVICA't kombinatsioonis rituksimabiga (IR) ja standardset kemoimmunoteraapiat fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga (FCR). Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata KLL-i või VLL-iga patsiendid, kes olid 70-aastased või nooremad. Uuringust välistati del17p-ga patsiendid. Patsiendid (n=529) randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas IR või FCR. IMBRUVICA't manustati annuses 420 mg ööpäevas kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Fludarabiini manustati annuses 25 mg/m^2 ja tsüklofosfamiidi manustati annuses 250 mg/m^2, mõlemat 1. kuni 6. tsükli päevadel 1, 2 ja 3. Rituksimabi manustamist alustati IR harus 2. tsüklis ja FCR harus 1. tsüklis. Seda manustati annuses 50 mg/m^2 esimese tsükli 1. päeval, 325 mg/m^2 esimese tsükli 2. päeval ja 500 mg/m^2 järgneva 5 tsükli 1. päevadel, kokku 6 tsüklit. Iga tsükli pikkus oli 28 päeva.

Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 28...70 aastat), 67% olid mehed ja 90% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1 (98%) või 2 (2%). Ravieelselt oli 43%-l patsientidest Rai III või IV staadium ning 59%-l patsientidest oli KLL/VLL koos kõrgriskiteguritega (TP53 mutatsioon [6%], del11q [22%] või muteerumata IGHV [53%]).

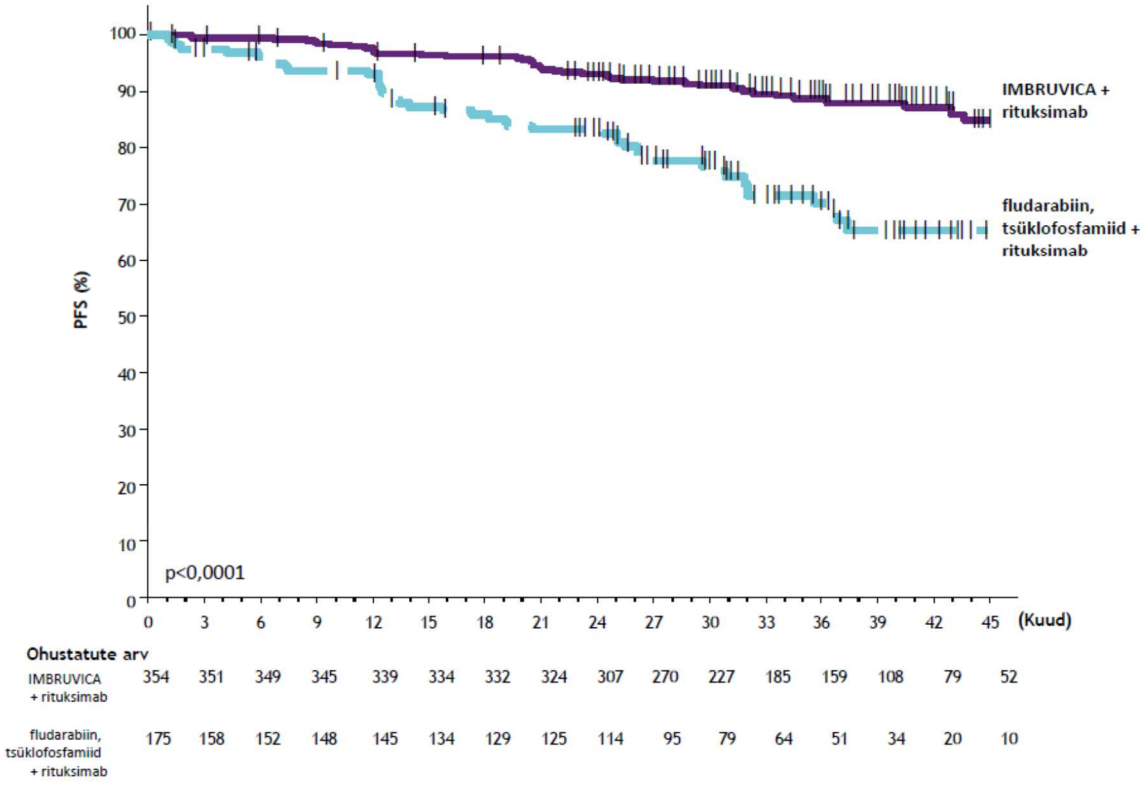
Uuringu E1912 efektiivsustulemused jälgimisperioodi mediaaniga 37 kuud on esitatud tabelis 10. Kaplani-Meieri kõverad PFS kohta, hinnatuna IWCLL kriteeriumite järgi, ja OS kohta on esitatud vastavalt joonistel 8 ja 9.

Tabel 10: Efektiivsustulemused uuringus E1912

Tulemusnäitaja	Ibrutiniib+rituksimab (IR) N=354	Fludarabiin, tsüklofosfamiid ja rituksimab (FCR) N=175
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	41 (12)	44 (25)
Haiguse progressioon	39	38
Surmade arv	2	6
Mediaan (95% CI), kuud	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-väärtus[a]	< 0,0001	
Üldine elulemus		
Surmade arv (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-väärtus[a]	0,0007	
Üldine ravivastuse määr[b] (%)	96,9	85,7

[a] P-väärtus mittestratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.
[b] Uurija hinnangul.
HR = riskitiheduste suhe; NE = ei ole hinnatav

Joonis 8: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus E1912



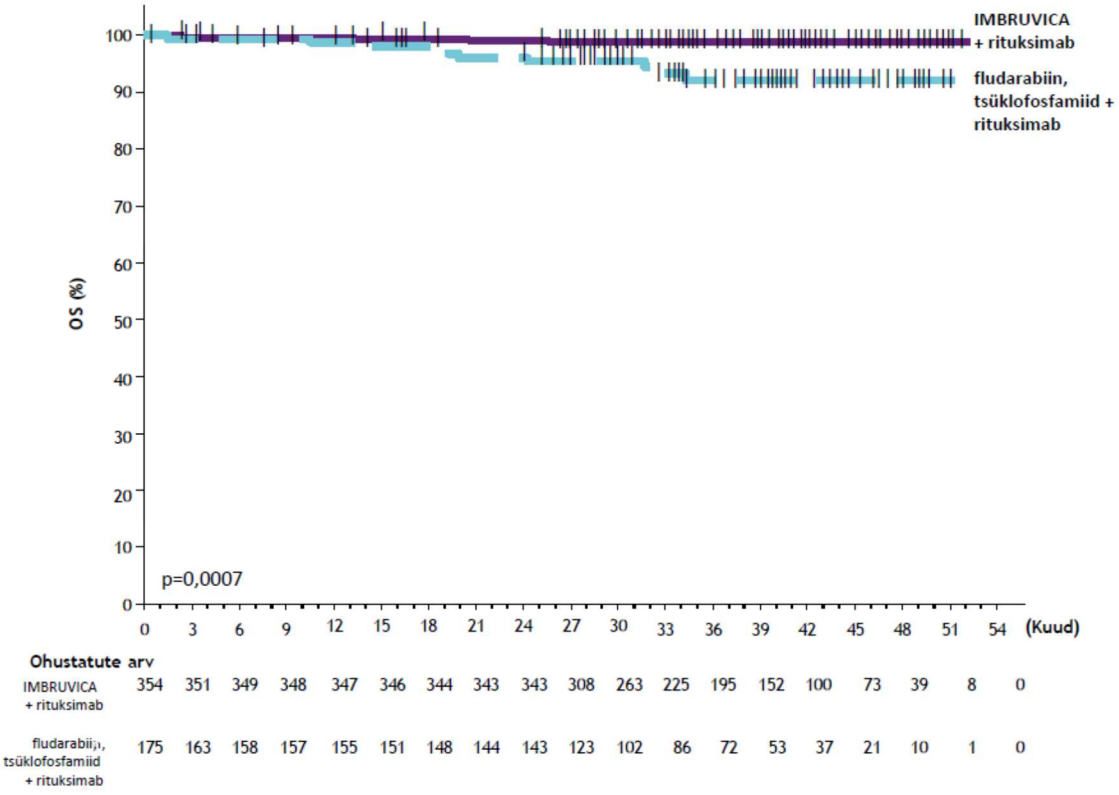
Ibrutiniibi ravitoime oli samalaadne kõigi kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonide lõikes (TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV), PFS riskitiheduste suhtega (HR) 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)], p <0,0001, nagu näidatud tabelis 11. 3-aastase PFS määra hinnangud kõrge riskiga KLL/VLL populatsioonis olid IR ja FCR harudes vastavalt 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] ja 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)].

Tabel 11: PFS alarühma analüüs (uuring E1912)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	529	0,340	0,222; 0,522
Kõrge risk (TP53/del11q/muteerumata IGHV)			
Jah	313	0,231	0,132; 0,404
Ei	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Jah	117	0,199	0,088; 0,453
Ei	410	0,433	0,260; 0,722
Muteerumata IGHV			
Jah	281	0,233	0,129; 0,421
Ei	112	0,741	0,276; 1,993
Suurte kasvajamassidega haigus			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai staadium			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Riskitiheduste suhe mittestratifitseeritud analüüsist

Joonis 9: Kaplani-Meieri kõver OS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus E1912



Fikseeritud kestusega kombinatsioonravi

IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni *versus* kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsiooni fikseeritud kestusega ravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-iga patsientidel hinnati ühes randomiseeritud avatud III faasi uuringus (CLL3011). Uuringusse kaasati varem ravimata KLL-iga patsiendid vanuses 65 aastat või vanemad ning täiskasvanud patsiendid vanuses < 65 aastat, kelle CIRS skoor oli > 6 või CrCL ≥ 30…<70 ml/min. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid del17p või teadaolevad TP53 mutatsioonid. Patsiendid (n = 211) randomiseeriti 1:1 saama kas

IMBRUVICA’t kombinatsioonis venetoklaksiga või kloorambutsiili kombinatsioonis obinutuzumabiga. IMBRUVICA koos venetoklaksiga haru patsientidele manustati ainult IMBRUVICA’t 3 tsükli jooksul ja seejärel 12 tsükli jooksul IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni (sh 5-nädalane annuse tiitrimise skeem). Iga tsükkel kestis 28 päeva. IMBRUVICA’t manustati annuses 420 mg ööpäevas. Venetoklaksi manustati üks kord ööpäevas, alustades annusega 20 mg ühe nädala jooksul, seejärel 50 mg, 100 mg ja 200 mg, iga annust ühe nädala jooksul, ning seejärel jätkati soovitatava ööpäevase annusega 400 mg. Kloorambutsiil koos obinutuzumabi harusse randomiseeritud patsiendid said ravi 6 tsükli jooksul. Obinutuzumabi manustati annuses 1000 mg 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval. 2.-st 6. tsüklini manustati 1000 mg obinutuzumabi tsükli 1. päeval. Kloorambutsiili manustati annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta 1. kuni 6. tsükli 1. ja 15. päeval. Patsiente, kellel kinnitati haiguse progressioon IWCLL kriteeriumite alusel pärast ükskõik kumma fikseeritud kestusega raviskeemi läbimist, võis ravida IMBRUVICA monoteraapiaga.

Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 47…93 aastat), 58% olid mehed ja 96% europiidsest rassist. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime oli 0 (35%), 1 (53%) või 2 (12%). Algtasemel oli 18% patsientidest KLL koos del11q-ga ja 52% muteerumata IGHV.

Ravieelsel tuumori lüüsi sündroomi riski hindamisel oli 25% patsientidest suur kasvajakoormus. Pärast 3 tsüklit IMBRUVICA’ga monoteraapiat sissejuhatava ravina oli suur kasvajakoormus 2% patsientidest. Suurt kasvajakoormust määratleti kui mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 10 cm või mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 5 cm koos lümfotsüütide absoluutarvuga ≥ 25×10^9/l.

Uuringu CLL3011 efektiivsustulemusi jälgimisperioodi mediaaniga 28 kuud hindas sõltumatu järelevalvekomitee vastavalt IWCLL kriteeriumitele, mis on esitatud tabelis 12; PFS-i Kaplani-Meieri kõver on kujutatud joonisel 10 ning minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) negatiivsuse määrad on esitatud tabelis 13.

Tabel 12: Efektiivsustulemused uuringus CLL3011

Tulemusnäitaja[a]	**IMBRUVICA + venetoklaks N = 106**	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaan (95% CI), kuud	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-väärtus[b]	< 0,0001	
Täieliku ravivastuse määr (%)[c]	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-väärtus[d]	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr (%)[e]	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] Põhineb sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul

[b] P-väärtus on saadud stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

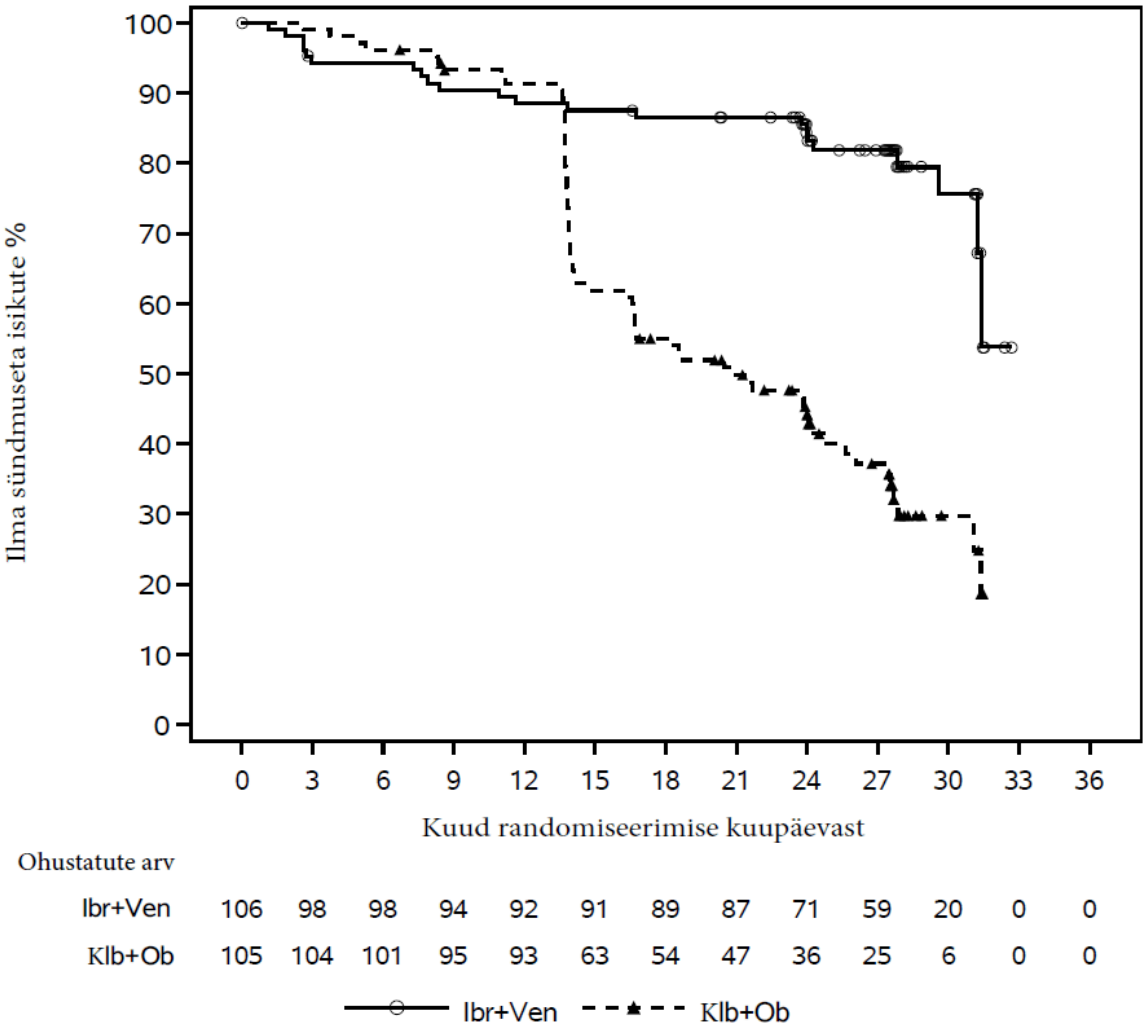
[c] Hõlmab 3 patsienti IMBRUVICA + venetoklaksi harust, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi)

[d] P-väärtus on saadud Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testist

[e] Üldine ravivastus = CR+CRi+nPR+PR

CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega; HR = riskitiheduste suhe; NE = ei ole hinnatav; nPR = lümfisõlmede osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus

Joonis 10: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ITT populatsioonis) KLL-iga patsientidel uuringus CLL3011



IMBRUVICA koos venetoklaksiga ravitoime oli kõrgriski KLL-i populatsioonis (TP53 mutatsioon, del11q või muteerumata IGHV) ühtlane, PFS-i HR-iga 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Üldise elulemuse andmed ei ole valmis. Jälgimisperioodil mediaaniga 28 kuud ei olnud olulisi erinevusi ravirühmade vahel, kokku oli 23 surmajuhtu: 11 (10,4%) IMBRUVICA koos venetoklaksiga harus ja 12 (11,4%) kloorambutsiil koos obinutuzumabiga harus, OS-i HR-iga 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Pärast 6 kuud kestnud täiendavat jälgimisperioodi teatati IMBRUVICA koos venetoklaksiga ja kloorambutsiil koos obinutuzumabiga harudes vastavalt 11 (10,4%) ja 16 (15,2%) surmast, OS-i HR-iga hinnanguliselt 0,760 [95% CI (0,352; 1,642]).

Tabel 13: Minimaalse jääkhaiguse negatiivsuse määrad uuringus CLL3011

	NGS uuring[a]		**Voolutsütomeetria[b]**	
	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + venetoklaks N = 106**	**kloorambutsiil + obinutuzumab N = 105**
MRD negatiivsuse määr				
Luuüdi, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-väärtus	< 0,0001			
Perifeerne veri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)

95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
MRD negatiivsuse määr kolm kuud pärast ravi lõpetamist				
Luuüdi, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifeerne veri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-väärtused on saadud Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testist. MRD põhianalüüsiks oli MRD negatiivsuse määra P-väärtus luuüdi NGS uuringus.

[a] Põhineb läviväärtusel 10^{-4} järgmise põlvkonna sekveneerimise uuringus (clonoSEQ)

[b] MRD-d hinnati perifeerse vere või luuüdi voolutsütomeetrilisel uuringul kesklabori andmete järgi. Negatiivse staatusena määratleti < 1 KLL rakku 10 000 leukotsüüdi kohta ($< 1\times10^{4}$).

CI = usaldusintervall; NGS = järgmise põlvkonna sekveneerimine

Kaksteist kuud pärast ravi lõpetamist olid MRD negatiivsuse määrad perifeerses veres 49,1% (52/106) NGS meetodil ja 54,7% (58/106) voolutsütomeetrilisel uuringul patsientidel, kes said ravi IMBRUVICA koos venetoklaksiga, ning vastaval ajahetkel 12,4% (13/105) NGS meetodil ja 16,2% (17/105) voolutsütomeetrilisel uuringul patsientidel, kes said ravi kloorambutsiil koos obinutuzumabiga.

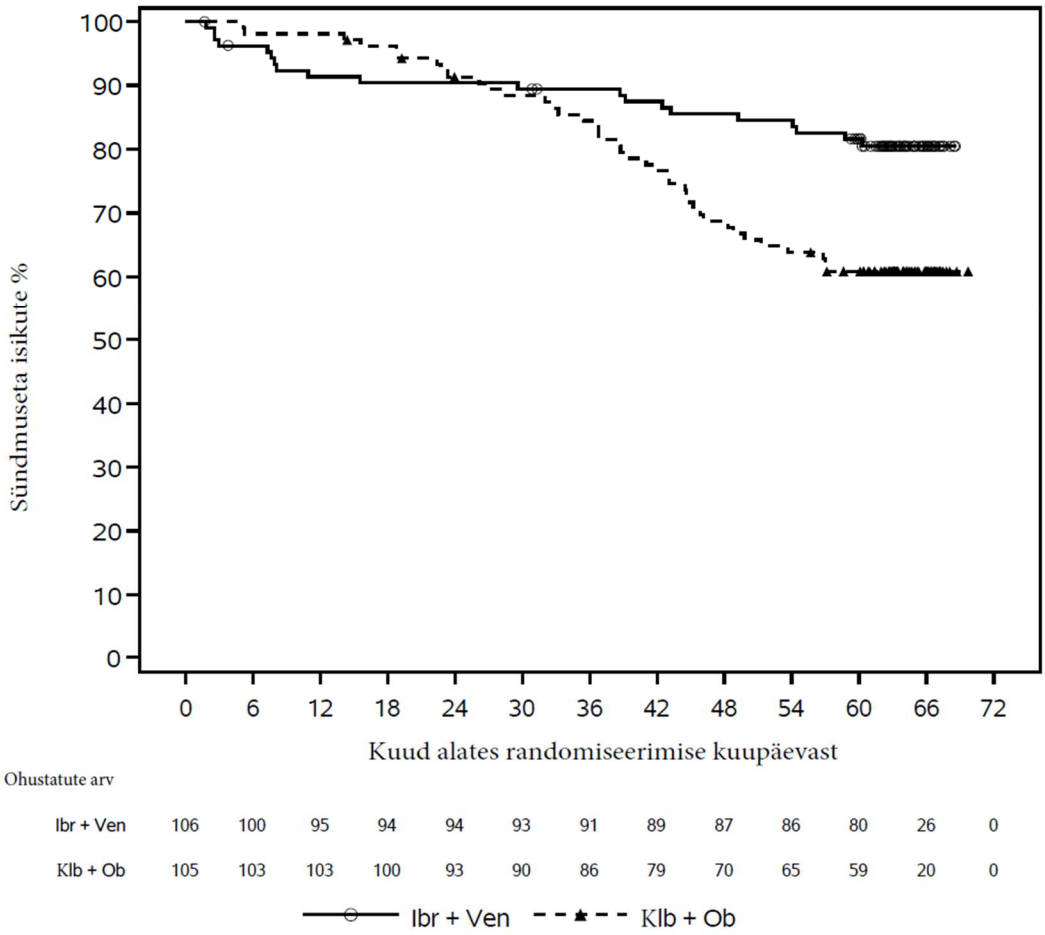
TLS-ist teatati 6 patsiendil, kes said ravi kloorambutsiil koos obinutuzumabiga, ning TLS-ist ei teatatud IMBRUVICA't kombinatsioonis venetoklaksiga saanute rühmas.

Jälgimisperioodi mediaan 64 kuud

Uuringus CLL3011 jälgimisperioodi mediaaniga 64,0 kuud täheldati IMBRUVICA haru patsientidel uurija poolt hinnatud surma või progressiooni riski vähenemist 73% võrra. PFS-i riskitiheduste suhe oli 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominaalne p < 0,0001, I tüüpi viga ei kontrollitud]. IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus oli 20 surmajuhtu (18,9%) ja kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus oli 40 surmajuhtu (38,1%), mis vastab riskitiheduste suhtele 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominaalne p = 0,0039, I tüüpi viga ei kontrollitud). IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus mediaanaega järgmise ravini ei saavutatud ja kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus oli see 65 kuud (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416): järgmist vähivastast ravi alustas IMBRUVICA pluss venetoklaksi harus 15,1% ning kloorambutsiili pluss obinutuzumabi harus 43,8% uuritavatest.

Joonisel 11 on kujutatud OS-i Kaplani-Meieri kõver.

Joonis 11: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ITT populatsioonis) KLL/SLL-iga patsientidel uuringus CLL3011 jälgimisperioodiga 64 kuud



IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooni fikseeritud kestusega ravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata KLL-iga patsientidel hinnati täiendavalt ühe II faasi mitmekeskuselise 2 kohordiga uuringu (PCYC-1142-CA) ühes kohordis. Uuringusse kaasati varem ravimata KLL-iga patsiendid vanuses kuni 70 aastat. Uuringus osales 323 patsienti, kellest 159 patsienti kaasati fikseeritud kestusega ravile, mis hõlmas 3 tsüklit IMBRUVICA monoravi koos järgneva IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooniga 12 tsükli jooksul (kaasa arvatud 5-nädalane annuse tiitrimise skeem). Iga tsükli kestus oli 28 päeva. IMBRUVICA't manustati annuses 420 mg ööpäevas. Venetoklaksi manustati üks kord ööpäevas, alustades annusega 20 mg ühe nädala jooksul, seejärel 50 mg, 100 mg ja 200 mg, iga annust ühe nädala jooksul, ning seejärel jätkati soovitatava ööpäevase annusega 400 mg. Patsiente, kellel kinnitati haiguse progressioon IWCLL kriteeriumite alusel pärast fikseeritud kestusega raviskeemi läbimist, võis edasi ravida IMBRUVICA monoraviga.

Vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik 33…71 aastat), 67% olid mehed ja 92% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelne ECOG sooritusvõime 0 (69%) või 1 (31%). Algtasemel oli 13% patsientidest del17p, 18% del11q, 17%-l del17p/TP53 mutatsioon, 56% muteerumata IGHV ja 19% komplitseeritud karüotüüp. Ravieelsel tuumori lüüsi sündroomi riski hindamisel oli 21% patsientidest suur kasvajakoormus.

Pärast 3 tsüklit IMBRUVICA'ga monoteraapiat sissejuhatava ravina oli suur kasvajakoormus 1% patsientidest. Suurt kasvajakoormust määratleti kui mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 10 cm või mis tahes lümfisõlm suurusega ≥ 5 cm koos lümfotsüütide absoluutarvuga ≥ 25×10^9/l.

Uuringu PCYC-1142-CA efektiivsustulemusi jälgimisperioodiga 28 kuud hindas sõltumatu järelevalvekomitee vastavalt IWCLL kriteeriumitele, mis on esitatud tabelis 14, ning minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määrad on esitatud tabelis 15.

Tabel 14: Efektiivsustulemused uuringus PCYC 1142-CA (fikseeritud kestusega ravi kohort)

Tulemusnäitaja[a]	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Ilma del17p-ta (N = 136)	**Kõik (N = 159)**
Üldine ravivastuse määr, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Täieliku ravivastuse määr, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
CR-i kestuse mediaan, kuud (vahemik)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Põhineb sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul

[b] Üldine ravivastus = CR + CRi + nPR + PR

[c] Hõlmab 3 patsienti, kellel oli täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega (CRi)

[d] '+' tähistab tsenseeritud leidu

CR = täielik ravivastus; CRi = täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega; nPR = lümfisõlmede osaline ravivastus; PR = osaline ravivastus; NE = ei ole hinnatav

Tabel 15: Minimaalse jääkhaiguse negatiivsuse määrad uuringus PCYC 1142-CA (fikseeritud kestusega ravi kohort)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Ilma del17p-ta (N = 136)	**Kõik (N = 159)**
MRD negatiivsuse määr		
Luuüdi, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifeerne veri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD negatiivsuse määr kolm kuud pärast ravi lõpetamist		
Luuüdi, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifeerne veri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD-d hinnati perifeerse vere või luuüdi voolutsütomeetrilisel uuringul kesklabori andmete järgi. Negatiivse staatusena määratleti < 1 KLL rakku 10 000 leukotsüüdi kohta (< 1×10^4).

CI = usaldusintervall

Uuringus PCYC-1142-CA oli üldine ravivastuse määr del17p/TP53 mutatsiooniga patsientidel (n = 27) sõltumatu järelevalvekomitee hinnangul 96,3%; täieliku ravivastuse määr oli 55,6% ja täieliku ravivastuse kestuse mediaan ei saabunud (vahemik 4,3…22,6 kuud). MRD negatiivsuse määr del17p/TP53 mutatsiooniga patsientidel 3 kuud pärast ravi lõpetamist oli luuüdis ja perifeerses veres vastavalt 40,7% ja 59,3%.

IMBRUVICA ja venetoklaksi kombinatsiooniga ravitud patsientidel ei teatatud ühestki TLS-i juhust.

KLL patsiendid, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri
Monoravim
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel demonstreeriti ühes mitte-võrdlusuuringus ja ühes randomiseeritud võrdlusuuringus. Avatud mitmekeskuselisse uuringusse (PCYC-1102-CA) kaasati 51 retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsienti, kes said ravimit 420 mg üks kord ööpäevas. IMBRUVICA't manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik: 37 kuni 82 aastat), mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 80 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 4 (vahemik: 1 kuni 12 ravikuuri), sealhulgas

92,2% juhtudest varasem ravi nukleosiidi analoogiga, 98,0% juhtudest varasem ravi rituksimaabiga, 86,3% juhtudest varasem ravi alkülaatoriga, 39,2% juhtudest varasem ravi bendamustiiniga ja 19,6% varasem ravi ofatumumabiga. Ravieelselt oli 39,2% patsientidest haiguse IV staadium Rai järgi, 45,1% juhtudel oli tegemist suurte kasvajamassidega haigusega (≥ 5 cm), 35,3% patsientidest esines 17p deletsioon ja 31,4% 11q deletsioon.

Üldise ravivastuse määra hindasid uurijad ja sõltumatu järelvalvekomitee vastavalt IWCLL 2008. aasta kriteeriumitele. Ravijärgsel jälgimisperioodil mediaankestusega 16,4 kuud oli sõltumatu järelvalvekomitee hinnangul üldine ravivastus, mis saavutati 51 retsidiveerunud või refraktaarse haigusega patsiendil, 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), kusjuures kõigil juhtudel oli tegemist osalise ravivastusega (PR). Lümfotsütoosi puhul oli üldine ravivastuse määr, sh PR 70,6%. Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,9 kuud. Ravivastuse kestus varieerus vahemikus 3,9 kuni 24,2+ kuud. Ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud.

Randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud III faasi uuring IMBRUVICA võrdlemiseks ofatumumabiga (PCYC-1112-CA) viidi läbi retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidega. Patsiendid (n = 391) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't annusena 420 mg ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või talumatute toksiliste toimete avaldumiseni või ofatumumabi kuni 12 annusena (300/2000 mg). Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsientidest viiskümmend seitse patsienti viidi haiguse progresseerumise järgselt üle IMBRUVICA rühma. Mediaanvanus oli 67 aastat (vahemik: 30 kuni 88 aastat), 68% patsientidest olid meessoost ja 90% europiidsest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelselt ECOG sooritusvõime hinne 0 või 1. Mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 91 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 2 (vahemik: 1 kuni 13 ravikuuri). Ravieelselt oli 58% patsientidest vähemalt üks kasvajakolle ≥5 cm. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest esines 17p deletsioon (50% patsientidest oli 17p deletsioon/TP53 mutatsioon), 24% patsientidest 11q deletsioon ja 47% patsientidest esines muteerumata IGHV.

Ühe sõltumatu järelvalvekomitee poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud progressioonivaba elulemuse osas ilmnes IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt oluline 78% surma või haiguse progresseerumise riski vähenemine. OS analüüs näitas IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt olulist 57% surma riski vähenemist. Uuringus PCYC-1112-CA saavutatud efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsuse näitajad KLL patsientidel (uuring PCYC-1112-CA)

Tulemusnäitaja	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
PFS mediaan	Ei saavutatud	8,1 kuud
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR, sealhulgas osaline ravivastus koos lümfotsütoosiga[d] (%)	62,6	4,1

HR = riskitiheduste suhe; CI = usaldusintervall; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline ravivastus

[a] Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud kummaski ravirühmas. Üldise elulemuse p < 0,005.

[b] Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsiendid tsenseeriti IMBRUVICA ravi alguses, kui see oli asjakohane.

[c] Tundlikkuse analüüs, milles ofatumumabi rühmast üleviidud patsiente ei tsenseeritud IMBRUVICA esimese annuse manustamise päeval.

[d] Sõltumatu järelvalvekomitee (IRC) andmete kohaselt. Ravivastuse kinnitamiseks on nõutavad korduvad KT uuringud.

[e] Saavutati kõik osalised ravivastused; üldise ravivastuse (ORR) korral p < 0,0001.

Jälgimisaja mediaan uuringus=9 kuud

Efektiivsus oli kõigis uuritud alarühmades sarnane, sealhulgas patsientidel, kellel esines või ei esinenud eelnevalt määratletud stratifikatsiooni tegur - 17p deletsioon (tabel 17).

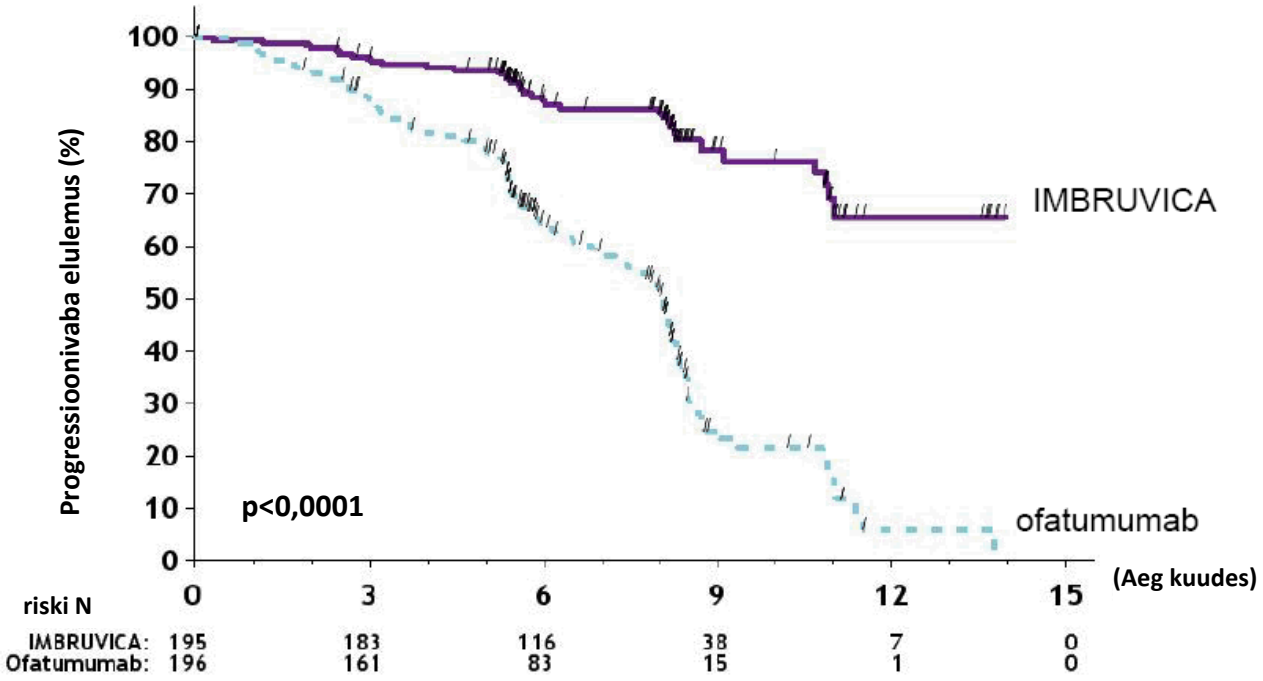
Tabel 17: PFS analüüs alarühmades (Uuring PCYC-1112-CA)

	N	Riskitiheduste suhe	95% CI
Kõik uuritavad	391	0,210	(0,143; 0,308)
17p deletsioon			
Jah	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriini analoogide suhtes refraktaarne haigus			
Jah	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Vanus			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Varasemate ravikuuride arv			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurte kasvajamassidega haigus (*bulky disease*)			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskitiheduste suhte aluseks on mitte-stratifitseeritud analüüs

Kaplani-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse kohta on esitatud joonisel 12.

Joonis 12: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon) uuringus PCYC-1112-CA



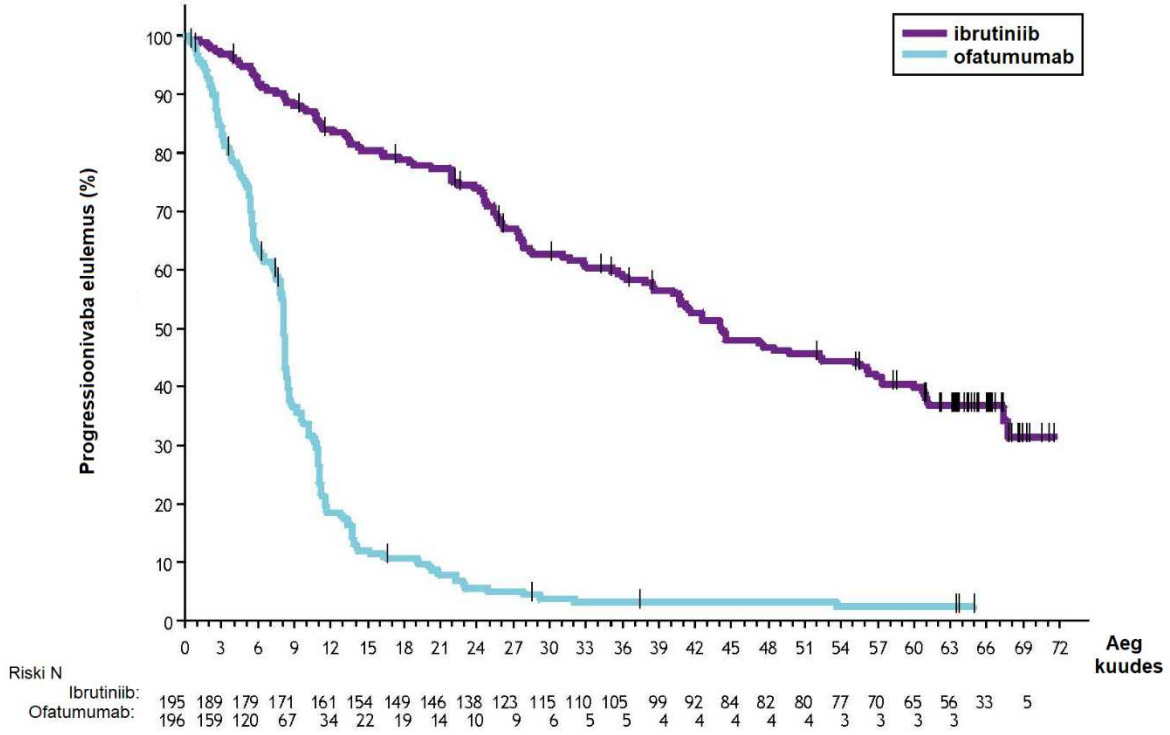
65 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüs

Uuringus PCYC-1112-CA esines uuringu mediaanse jälgimisaja 65 kuu jooksul uurija poolt hinnatud surma või haiguse progressiooni riski 85% vähenemine IMBRUVICA haru patsientidel. Uurija poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud PFS mediaan oli vastavalt 44,1 kuud [95% CI (38,47; 56,18)] IMBRUVICA harus ja 8,1 kuud [95% CI (7,79; 8,25)] ofatumumabi harus; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Uuendatud Kaplani-Meieri kõver PFS kohta on esitatud joonisel 13. Uurija poolt hinnatud ORR oli IMBRUVICA harus 87,7%, võrreldes 22,4%-ga ofatumumabi harus. Lõppanalüüsi ajal viidi 133 (67,9%) uuritavat 196-st, kes algselt olid randomiseeritud ofatumumabi raviharusse,

ristuvalt üle ibrutiniibi ravile. Uurija poolt hinnatud PFS2 (aeg randomiseerimisest kuni progressioonivaba elulemuse sündmuseni pärast esimest järgnevat kasvajavastast ravi) mediaan oli IWCLL kriteeriumite alusel vastavalt 65,4 kuud [95% CI (51,61; ei ole hinnatav)] IMBRUVICA harus ja 38,5 kuud [95% CI (19,98; 47,24)] ofatumumabi harus; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. IMBRUVICA harus oli OS mediaan 67,7 kuud [95% CI (61,0; ei ole hinnatav)].

Uuringus PCYC-1112-CA oli ibrutiniibi ravitoime samalaadne kõigi kõrge riskiga patsientide lõikes, kellel esines 17p deletsioon/TP53 mutatsioon, 11q deletsioon ja/või muteerumata IGHV.

Joonis 13: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1112-CA 65 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüsis



Kombinatsioonravi
IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust varem ravitud KLL-iga patsientidel uuriti veel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus, kus võrreldi IMBRUVICA't koos rituksimabiga *versus* platseebo koos rituksimabiga (uuring CLL3001). Patsiendid (n = 578) randomiseeriti 1:1 saama kas 420 mg IMBRUVICA't ööpäevas või platseebot koos rituksimabiga haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kõik patsiendid said rituksimabi maksimaalselt kuus 28-päevast tsüklit. Bendamustiini annus oli 70 mg/m^2, mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul 1. tsükli 2. ja 3. päeval ning 2. kuni 6. tsükli 1. ja 2. päeval, kokku kuni 6 tsüklit. Rituksimabi manustati annuses 375 mg/m^2 esimese tsükli 1. päeval ja 500 mg/m^2 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. 90 patsienti randomiseeriti saama platseebot ja rituksimabi ning pärast haiguse IRC poolt kinnitatud progresseerumist viidi nad üle ravile IMBRUVICA'ga. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemikus 31…86 aastat), 66% olid mehed ja 91% olid europiidid. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Mediaanne aeg diagnoosi saamisest oli 6 aastat ja mediaanne eelnevate ravikuuride arv oli 2 (vahemikus 1…11 ravikuuri). Algtasemel oli 56% patsientidel vähemalt üks kasvaja suurusega ≥ 5 cm ja 26%-l oli del11q.

Progressioonivaba elulemust hindas IRC IWCLL-i kriteeriumite kohaselt. Uuringu CLL3001 efektiivsuse tulemused on näidatud tabelis 18.

Tabel 18: KLL patsientide efektiivsuse tulemused (uuring CLL3001)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + rituksimab N = 289	Platseebo + rituksimab N = 289
PFS[a]		
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,15; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; ORR = üldine ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus

[a] IRC hinnatud.

[b] IRC hinnatud, ORR (täielik ravivastus, täielik ravivastus koos mittetäieliku luuüdi taastumisega, nodulaarne osaline ravivastus, osaline ravivastus).

[c] Mediaanne OS, mida ei saavutatud kummaski rühmas.

WM

Monoravim

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust WM ravis (WM on IgM-sekreteeriv lümfoplasmatsütaarne lümfoom) hinnati ühes avatud mitmekeskuselises üheharulises uuringus 63-l eelnevalt ravi saanud patsiendil. Uuritavate mediaanvanus oli 63 aastat (vahemikus 44 kuni 86 aastat), 76% olid meessoost ja 95% olid europiidsest rassist. Kõigi patsientide ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Diagnoosi saamisest möödunud aja mediaan oli 74 kuud ja eelnevate ravikuuride arvu mediaan oli keskmiselt 2 (vahemikus 1 kuni 11 ravikuuri). Ravieelselt oli seerumi IgM väärtuse mediaan 3,5 g/dl ja 60%-l patsientidest oli aneemia (hemoglobiin ≤ 11 g/dl või 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA't manustati suukaudselt annuses 420 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni. Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine ravivastuse määr (ORR) uuringuarsti hinnangul. ORR ja DOR (ravivastuse kestus) hindamisel lähtuti kriteeriumitest, mis on kehtestatud WM kolmandal rahvusvahelisel seminaril. IMBRUVICA ravivastused on esitatud tabelis 19.

Tabel 19: ORR ja DOR WM patsientidel

	Kokku (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Ravivastuse mediaankestus (DOR) kuudes (vahemik)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = usaldusintervall; DOR = ravivastuse kestus; NR = ei ole saabunud; MR = minimaalne ravivastus; PR = osaline ravivastus; VGPR = väga hea osaline ravivastus; ORR = MR+PR+VGPR
Jälgimisaja mediaan uuringus=14,8 kuud

Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemikus 0,7…13,4 kuud).
Efektiivsusandmeid hindas ka IRC, kelle hinnangul oli üldine ravivastuse määr (ORR) 83%, kusjuures väga hea osalise ravivastuse (VGPR) määr oli 11% ja osalise ravivastuse (PR) määr oli 51%.

Kombinatsioonravi

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust WM ravis hinnati ka ühes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas III faasi uuringus eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud WM patsientidel, kus võrreldi IMBRUVICA kombinatsiooni rituksimabiga *versus* platseebo kombinatsiooni rituksimabiga (PCYC-1127-CA). Patsiendid (n=150) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't 420 mg ööpäevas või platseebot kombinatsioonis rituksimabiga kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Rituksimabi manustati üks kord nädalas annuses 375 mg/m^2 4 järjestikuse nädala jooksul (nädalad 1...4), millele järgnes teine iganädalase rituksimabi ravikuur 4 järjestikusel nädalal (nädalad 17...20).

Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik 36...89 aastat), 66% olid meessoost ja 79% olid europiidsest rassist. Üheksakümne kolmel protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 7% patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 2. Nelikümmend viis protsenti patsientidest ei olnud eelnevalt ravi saanud ja 55% patsientidest olid eelnevalt ravi saanud. Diagnoosi saamisest möödunud aja mediaan oli 52,6 kuud (eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid=6,5 kuud ja eelnevalt ravi saanud patsiendid=94,3 kuud). Eelnevalt ravi saanud patsientide eelmiste ravide arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...6 ravi). Ravieelselt oli seerumi IgM mediaanne väärtus 3,2 g/dl (vahemik 0,6...8,3 g/dl), 63% patsientidest olid aneemilised (hemoglobiin ≤11 g/dl või 6,8 mmol/l) ning MYD88 L265P mutatsioonid esinesid 77% patsientidest, puudusid 13% patsientidest ja 9% patsientidest ei olnud hinnatavad mutatsiooni staatuse suhtes.

Esmases analüüsis (jälgimisperioodi mediaan 26,5 kuud) oli IRC poolt hinnatud PFS riskitiheduste suhe 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. PFS riskitiheduste suhted eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, eelnevalt ravi saanud patsientidel ja MYD88 L265P mutatsioonidega või ilma nende mutatsioonideta patsientidel olid kooskõlas PFS riskitiheduste suhtega ITT populatsioonis.

3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioone täheldati 1% patsientidest, kes said ravi IMBRUVICA+rituksimabiga, ning 16% patsientidest, kes said ravi platseebo+rituksimabiga.

Kasvaja läbimurre IgM suurenemise vormis esines 8,0% uuritavatest IMBRUVICA+rituksimabi harus ja 46,7% uuritavatest platseebo+rituksimabi harus.

63 kuud kestnud jälgimisperioodi lõppanalüüs
Tabelis 20 on esitatud uuringu PCYC-1127-CA lõppanalüüsi ajal IRC poolt hinnatud efektiivsuse tulemused üldise jälgimisperioodi kohta, mis kestis 63 kuud, ja joonisel 14 on PFS-i Kaplani-Meieri kõver. PFS-i riskitiheduste suhted eelnevalt ravimata patsientidel (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) ja eelnevalt ravitud patsientidel (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) olid kooskõlas PFS-i riskitiheduste suhtega ravikavatsuslikus populatsioonis.

Tabel 20: Efektiivsuse tulemused uuringus PCYC-1127-CA (lõppanalüüs*)

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA + R N = 75	Platseebo + R N = 75
Progressioonivaba elulemus[a, b]		
Sündmuste arv (%)	22 (29)	50 (67)
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-väärtus	< 0,0001	
Aeg järgmise ravini		
Mediaan (95% CI), kuudes	Ei saavutatud	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Parim üldine ravivastus (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Üldine ravivastuse määr[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Üldise ravivastuse mediaanne kestus, kuudes (vahemik)	Ei saavutatud (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Ravivastuse määr[c, d] (CR, VGPR, PR) (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Ravivastuse mediaanne kestus, kuudes (vahemik)	Ei saavutatud (1,9+; 58,9+)	Ei saavutatud (4,6; 49,7+)
Hemoglobiini püsiva paranemise määr[c, e] (%)	77,3	42,7

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; HR = riskitiheduste suhe; MR = minimaalne ravivastus; PR = osaline ravivastus; R = rituksimab; VGPR = väga hea osaline ravivastus

* Uuringu jälgimisperioodi mediaan = 49,7 kuud.

[a] Hinnatud IRC poolt.

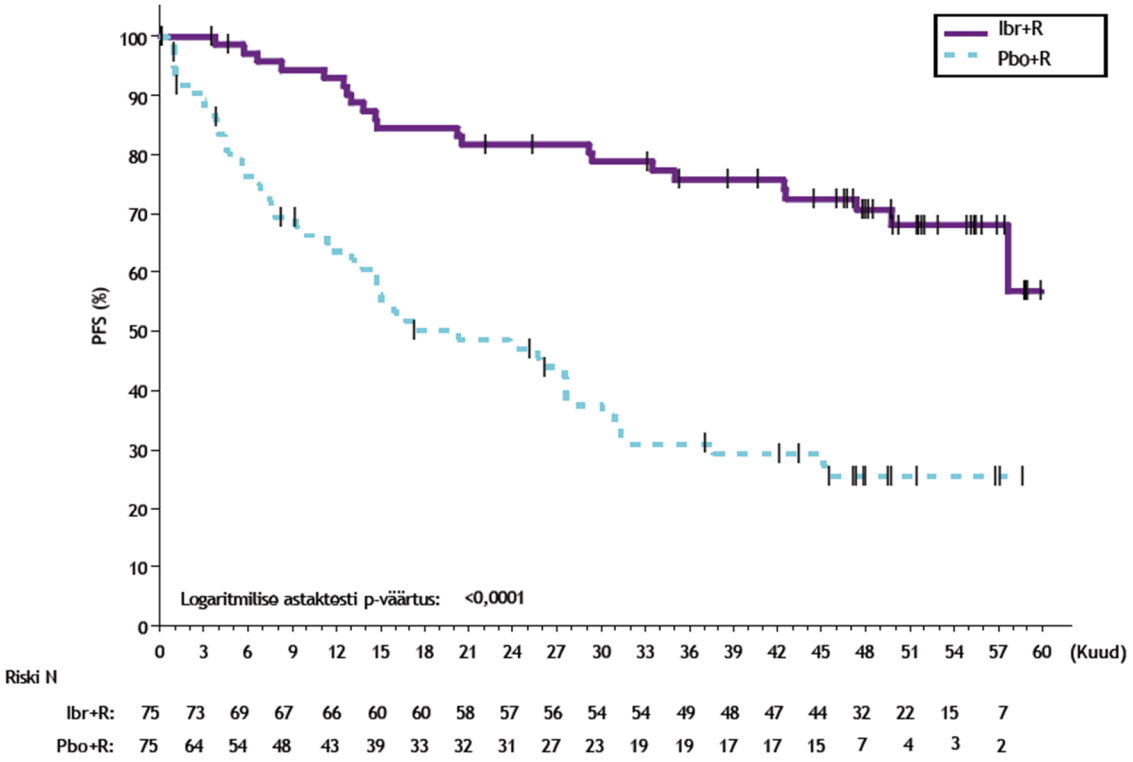
[b] 4 aasta PFS-i hinnangud olid IMBRUVICA + R harus 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] ja platseebo + R harus 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)]

[c] Ravivastuse määraga seotud p-väärtus oli < 0,0001.

[d] Ravivastuse määrad IMBRUVICA + R harus ja platseebo + R harus olid vastavalt 76% *vs.* 41% eelnevalt ravimata patsientidel ja 76% *vs.* 22% eelnevalt ravitud patsientidel.

[e] Määratletud suurenemisena ≥ 2 g/dl võrreldes ravieelsega, sõltumata ravieelsest väärtusest, või suurenemisena väärtuseni > 11 g/dl koos paranemisega ≥ 0,5 g/dl, kui ravieelne väärtus oli ≤ 11 g/dl.

Joonis 14: Kaplani-Meieri kõver PFS kohta (ravikavatsuslik populatsioon) uuringus PCYC-1127-CA (lõppanalüüs)



Uuringus PCYC-1127-CA oli eraldi monoteraapia haru, mis hõlmas 31 patsienti, kellel oli eelnevalt ravitud WM ja eelnev rituksimabi sisaldav ravi oli ebaõnnestunud; neile manustati IMBRUVICA't ainsa toimeainena. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik 47...90 aastat). Kaheksakümne ühel protsendil patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 19%-l oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 2. Eelnevate ravide arvu mediaan oli 4 (vahemik 1...7 ravi). Uuringu PCYC-1127-CA monoteraapia harus, üldise jälgimisperioodiga 61 kuud, oli IRC poolt hinnatud ravivastuse määr 77% (CR 0%, VGPR 29%, PR 48%). Ravivastuse kestuse mediaan oli 33 kuud (vahemik 2,4 kuni 60,2+ kuud). Monoteraapia harus oli IRC poolt hinnatud üldine ravivastuse määr 87% (CR 0%, VGPR 29%, PR 48%, MR 10%). Üldise ravivastuse kestuse mediaan oli 39 kuud (vahemik 2,07 kuni 60,2+ kuud).

Lapsed

IMBRUVICA ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel hinnati kaheosalises mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (LYM3003), kus manustati IMBRUVICA't kombinatsioonis foonraviks valitud rituksimabi, ifosfamiidi, karboplatiini, etoposiidi ja deksametasooni (RICE) raviskeemiga või rituksimabi, vinkristiini, ifosfamiidi, karboplatiini, idarubitsiini ja deksametasooni (RVICI) raviskeemiga.

Uuringu 1. osas (21 patsienti vanuses 3…17 aastat) hinnati annust, mida manustada 2. osas (51 patsienti vanuses 3…19 aastat) (vt lõik 5.2).

Uuringu 2. osas randomiseeriti patsiendid suhtega 2:1 saama kas IMBRUVICA't annuses 440 mg/m^2 ööpäevas (vanuses kuni 12 aastat) või 329 mg/m^2 (12-aastased ja vanemad) koos foonraviga või ainult foonravi kuni 3 ravitsükli lõpetamiseni, siirdamiseni, haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Esmase tulemusnäitaja juhuvaba elulemuse (*event-free survival*, EFS) puhul paremust ei saavutatud, mis viitab sellele, et ibrutiniibi lisamine RICE või RVICI raviskeemile ei andnud täiendavat kasu (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Ibrutiniib imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja selle T_{max} mediaan on 1 kuni 2 tundi. Absoluutne biosaadavus oli tühja kõhuga 2,9% (90% CI = 2,1...3,9) (n = 8) ja kahekordistus toidu juuresolekul. Ibrutiniibi farmakokineetika ei erine oluliselt erinevate B-rakuliste pahaloomuliste protsesside korral. Ibrutiniibi ekspositsioon suureneb annustega kuni 840 mg. Tasakaaluseisundi AUC on ilmnenud patsientidel 560 mg juures (keskmine ± standardhälve) 953 ± 705 ng·h/ml. Ibrutiniibi manustamine tühja kõhuga andis tulemuseks ligikaudu 60%-lise ekspositsiooni ($AUC_{viimane}$) võrreldes manustamisega kas 30 minutit enne, 30 minutit pärast (täis kõhuga) või 2 tundi pärast suure rasvasisaldusega hommikusööki.

Ibrutiniibi lahustuvus sõltub pH tasemest, kusjuures lahustuvus on väiksem pH suuremate väärtuste juures. Vabatahtlikel, kellele pärast 40 mg omeprasooli võtmist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul manustati tühja kõhuga ühekordne annus 560 mg ibrutiniibi, olid AUC_{0-24}, AUC_{last} ja C_{max} geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) võrreldes ainult ibrutiniibi kasutamisega vastavalt 83% (68…102%), 92% (78…110%) ja 38% (26…53%).

Jaotumine
In vitro toimus ibrutiniibi pöörduv seondumine inimese plasmavalkudega 97,3% ulatuses ja see ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 50 kuni 1000 ng/ml. Näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis ($V_{d,ss}$/F) oli ligikaudu 10 000 l.

Biotransformatsioon
Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 kaudu, andes tulemuseks dihüdrodioolmetaboliidi moodustumise, mille BTK vastane inhibeeriv toime on 15 korda madalam kui ibrutiniibil. CYP2D6 osalemine ibrutiniibi metabolismis näib olevat minimaalne.

Seetõttu ei ole CYP2D6 erinevate genotüüpidega patsientidel vaja rakendada ettevaatusabinõusid.

Eritumine
Näiv kliirens (CL/F) oli ligikaudu 1000 l/h. Ibrutiniibi poolväärtusaeg on 4 kuni 13 tundi. Pärast radioaktiivselt märgistatud [^{14}C]-ibrutiniibi ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele eritus 90% radioaktiivsest ainest 168 tunni jooksul ning suurem osa annusest (80%) väljus väljaheitega ja < 10% uriiniga. Ibrutiniib muutumatul kujul moodustas väljaheites ligikaudu 1% radioaktiivselt märgistatud ravimist ja uriinis seda ei leidunud.

Patsientide erirühmad
Eakad
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et vanus ei mõjuta oluliselt ibrutiniibi kliirensit vereringest.

Lapsed
Farmakokineetilised andmed näitavad, et ibrutiniibi süsteemne saadavus retsidiveerunud või refraktaarse küpse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel vanuses 12 aastat ja vanemad, kellele manustati annus 329 mg/m^2 ööpäevas, ning lastel vanuses 3…< 12 aastat, kellele manustati annus

440 mg/m^2 ööpäevas, olid üldiselt samas vahemikus, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kellele manustati annus 560 mg ööpäevas.

Sugu
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et sugu ei mõjuta oluliselt ibrutiniibi kliirensit vereringest.

Rass
Puuduvad piisavad andmed, mille alusel hinnata rassi võimalikku mõju ibrutiniibi farmakokineetikale.

Kehakaal
Populatsiooni farmakokineetika andmetest ilmnes, et kehakaal (vahemikus 41...146 kg; keskmine [SD]: 83 [19 kg]) ei omanud ibrutiniibi kliirensile olulist mõju.

Neerukahjustus
Ibrutiniibil on minimaalne renaalne kliirens, metaboliitidest eritub uriini kaudu < 10% annusest. Neerufunktsiooni häiretega patsientidega ei ole senini spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Raske neerukahjustusega või dialüüsravil patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. Maksakahjustuse uuring viidi läbi mitte-vähihaigetel patsientidel, kellele manustati tühja kõhuga ühekordse annusena 140 mg ravimit. Maksa kahjustav mõju oli isikuti oluliselt varieeruv, kuid kerge (n = 6, Childi-Pugh klass A), mõõduka (n = 10, Childi-Pugh klass B) ja raske (n = 8, Childi-Pugh klass C) maksakahjustuse korral täheldati ibrutiniibi vastavate ekspositsioonide ($AUC_{viimane}$) keskmiselt 2,7-, 8,2- ja 9,8-kordset suurenemist. Ibrutiniibi vaba fraktsiooni sisaldus suurenes samuti koos kahjustuse raskusastme suurenemisega - kerge, mõõduka ja raske maksakahjustuse korral vastavalt 3,0%, 3,8% ja 4,8% võrreldes 3,3%-ga selles uuringus osalenud tervete isikute võrdlusrühmas. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutel on seondumata ibrutiniibi ekspositsiooni ($AUC_{seondumata,\ viimane}$) vastav suurenemine arvestuslikult 4,1-, 9,8- ja 13-kordne (vt lõik 4.2).

Samaaegne manustamine koos transporterite substraatide/inhibiitoritega
In vitro uuringud on näidanud, et ibrutiniib ei ole P-gp ega teiste peamiste transporterite substraat, välja arvatud OCT2. Dihüdrodioolmetaboliit ja teised metaboliidid on P-gp substraadid. Ibrutiniib on *in vitro* P-gp ja BCRP inhibiitor (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja koertega tehtud 13-nädalase kestusega uuringutes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid. Leiti, et ibrutiniib indutseerib rottidel ja koertel seedetrakti toimeid (pehme väljaheide/kõhulahtisus ja/või põletik) ja lümfotsüütide ammendumist (*lymphoid depletion*) ning kõrvaltoimeid mitte põhjustav annus (*No Observed Adverse Effect Level,* NOAEL) oli mõlema liigi puhul 30 mg/kg ööpäevas. Vastavalt keskmisele ekspositsioonile (AUC) 560 mg ööpäevase kliinilise annusega olid AUC suhtarvud kõrvaltoimeid mitte põhjustava annuse juures isastel ja emastel rottidel vastavalt 2,6 ja 21 ning isastel ja emastel koertel vastavalt 0,4 ja 1,8. Minimaalse kõrvaltoimet põhjustava annuse (*Lowest Observed Effect Level,* LOEL) marginaalid on koertel 3,6-kordsed (isasloomadel) ja 2,3-kordsed (emasloomadel). Rottidel täheldati ≥ 100 mg/kg annuste kasutamisel isasloomadel pankrease atsinaarsete rakkude mõõdukat atroofiat (mida peeti kõrvaltoimeks) (AUC ekspositsioonimarginaal 2,6-kordne) ja seda ei täheldatud emasloomadel kuni 300 mg/kg ööpäevaste annuste kasutamisel (AUC ekspositsioonimarginaal 21,3-kordne). Emastel rottidel, kellele manustati ravimit ≥ 100 mg/kg ööpäevase annusena, täheldati trabekulaarse ja kortikaalse luukoe kerget vähenemist (AUC ekspositsioonimarginaal 20,3-kordne). Kõik seedetrakti, lümfoidorganite ja luudega seotud leiud paranesid pärast 6...13 nädalat kestnud taastumisperioodi. Pankrease leiud paranesid osaliselt võrreldavate taastumisperioodide jooksul.

Juveniilse toksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Kartsinogeensus/genotoksilisus
Ibrutiniib ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel (Tg.rasH2) suukaudsete annustega kuni 2000 mg/kg ööpäevas, ekspositsiooni piiridega, mis vastasid ligikaudu 23-kordsele (mehed) kuni 37-kordsele (naised) ibrutiniibi AUC-le inimestel pärast 560 mg ööpäevase annuse kasutamist.
Ibrutiniibil ei ilmnenud genotoksilisi omadusi testimisel bakteritel, imetajate rakkudel või hiirtel.

Reproduktsioonitoksilisus
Tiinetel rottidel seostus ibrutiniib annusena 80 mg/kg ööpäevas sagedasema implantatsioonijärgse tiinuse katkemise ja vistseraalsete (südame ja peamiste veresoonte) arenguhäiretega ning skeleti variatsioonidega 14-kordse AUC ekspositsioonimarginaaliga võrreldes AUC-ga, mis saavutati patsientidel 560 mg ööpäevase annusega. ≥ 40 mg/kg ööpäevast annust seostati madalama loote massiga (AUC suhtarv ≥ 5,6 võrreldes patsientide 560 mg ööpäevase annusega). Sellest tulenevalt oli kõrvaltoimeid mitte põhjustav annus lootel 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 1,3 korda AUC ibrutiniibi 560 mg ööpäevase annuse korral) (vt lõik 4.6).

Tiinetel küülikutel põhjustasid 15 mg/kg ööpäevas ja suuremad ibrutiniibi annused skeleti väärarenguid (sternumi lõhustumine) ning ibrutiniibi annust 45 mg/kg ööpäevas seostati implantatasioonijärgsete lootesurmade sagenemisega. Ibrutiniibi annus 15 mg/kg ööpäevas (vastab ligikaudu 2-kordsele süsteemsele biosaadavusele (AUC) MRL patsientidel, kellele manustati ibrutiniibi annuses 560 mg ööpäevas ja 2,8-kordsele süsteemsele biosaadavusele KLL või WM patsientidel, kellele manustati ibrutiniibi annuses 420 mg ööpäevas) põhjustas küülikutel väärarenguid. Seega oli loote NOAEL 5 mg/kg ööpäevas (vastab ligikaudu 0,7-kordsele ibrutiniibi AUC-le ööpäevase annuse 560 mg kasutamisel) (vt lõik 4.6).

Fertiilsus
Isastel ja emastel rottidel ei täheldatud toimeid fertiilsusele ega reproduktsioonivõimekusele kuni maksimaalse testitud annuseni 100 mg/kg ööpäevas (HED 16 mg/kg ööpäevas).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Tableti kate
IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Makrogool
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Makrogool
Polüvinüülalkohol
Talk

Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Makrogool
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kaks polüvinüülkloriidist (PVC) lamineeritud polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)/alumiinium blistrit, kummaski 7 õhukese polümeerikattega tabletti kartongümbrises. Igas karbis on 2 ümbrist (28 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kaks polüvinüülkloriidist (PVC) lamineeritud polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE)/alumiinium blistrit, kummaski 5 õhukese polümeerikattega tabletti kartongümbrises. Igas karbis on 3 ümbrist (30 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/945/007 – 28 tabletti (2 ümbrist, kummaski 14 tabletti)
EU/1/14/945/008 – 30 tabletti (3 ümbrist, igas 10 tabletti)

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/945/009 – 28 tabletti (2 ümbrist, kummaski 14 tabletti)

EU/1/14/945/010 – 30 tabletti (3 ümbrist, igas 10 tabletti)

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/945/011 – 28 tabletti (2 ümbrist, kummaski 14 tabletti)
EU/1/14/945/005 – 30 tabletti (3 ümbrist, igas 10 tabletti)

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/945/012 – 28 tabletti (2 ümbrist, kummaski 14 tabletti)
EU/1/14/945/006 – 30 tabletti (3 ümbrist, igas 10 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. oktoober 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

IMBRUVICA kõvakapslid
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

IMBRUVICA õhukese polümeerikattega tabletid
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP - 140 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/001 (90 kõvakapslit)
EU/1/14/945/002 (120 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT - 140 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg kapslid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 kapslit
120 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/001 (90 kõvakapslit)
EU/1/14/945/002 (120 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - 140 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 140 MG TABLETID (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Suukaudne

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 140 MG TABLETID (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kui võtate tableti, märkige ära nädalapäev või kuupäev selleks ettenähtud kohas.

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 140 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER - 140 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg tabletid
ibrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - 280 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 280 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 280 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 280 MG TABLETID (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 280 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Suukaudne

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 280 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 280 MG TABLETID (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 280 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kui võtate tableti, märkige ära nädalapäev või kuupäev selleks ettenähtud kohas.

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 280 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER - 280 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 280 mg tabletid
ibrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - 420 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 420 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 420 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 420 MG TABLETID (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 420 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Suukaudne

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 420 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 420 MG TABLETID (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 420 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kui võtate tableti, märkige ära nädalapäev või kuupäev selleks ettenähtud kohas.

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 420 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER - 420 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 420 mg tabletid
ibrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP - 560 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 560 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 560 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 560 MG TABLETID (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 560 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

Suukaudne

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 560 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS - 560 MG TABLETID (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 560 mg ibrutiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Kui võtate tableti, märkige ära nädalapäev või kuupäev selleks ettenähtud kohas.

Avage pakend. Suruge tablett teiselt poolt läbi blistri.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/945/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imbruvica 560 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER - 560 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 560 mg tabletid
ibrutinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid
ibrutiniib (*ibrutinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMBRUVICA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMBRUVICA võtmist
3. Kuidas IMBRUVICA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMBRUVICA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMBRUVICA ja milleks seda kasutatakse

Mis on IMBRUVICA
IMBRUVICA on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena ibrutiniibi. See kuulub ravimiklassi, mida nimetatakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks.

Milleks IMBRUVICA't kasutatakse
Seda kasutatakse järgmiste verevähkide raviks täiskasvanutel:
- Mantelrakuline lümfoom (MRL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab lümfisõlmi. IMBRUVICA't kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem MRL-i ravi saanud ja kellele sobib tüvirakkude siirdamine, või kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud.
- Krooniline lümfotsüütleukeemia (KLL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks ja mis haarab ka lümfisõlmi. IMBRUVICA't kasutatakse patsientidel, kes ei ole eelnevalt KLL ravi saanud või siis, kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud.
- Waldenströmi makroglobulineemia (WM) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks. Seda kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem saanud WM ravi, või kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud, samuti patsientidel, kellel kemoteraapia koos antikehade manustamisega ei ole osutunud sobivaks raviks.

Kuidas IMBRUVICA toimib
IMBRUVICA blokeerib MRL, KLL ja WM puhul organismis Bruton'i türosiinkinaasi (üks valk organismis), mida vähirakkudel on vaja eluks ja kasvamiseks. Nimetatud valku blokeerides aitab IMBRUVICA vähirakke tappa ja nende hulka vähendada. See aeglustab ka vähi halvenemist.

2. Mida on vaja teada enne IMBRUVICA võtmist

IMBRUVICA't ei tohi võtta
- kui olete ibrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate taimset ravimit, mida nimetatakse naistepuna ürdiks. Seda kasutatakse depressiooni raviks. Kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne IMBRUVICA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:
- kui teil on kunagi esinenud ebatavalisi verevalumeid või verejooksu; või kui te kasutate ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad verejooksu riski (vt lõik **„Muud ravimid ja IMBRUVICA“**);
- kui teil on ebaregulaarne südametegevus või on varem esinenud ebaregulaarseid südamelööke või raske südamepuudulikkus või kui te tunnete midagi järgnevast: õhupuudus, nõrkus, pearinglus, peapööritustunne, minestamine või minestustunne, valu rinnus või jalgade tursed;
- kui teil on probleeme maksaga, sealhulgas varasem või praegune B-hepatiidi infektsioon (maksainfektsioon);
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on hiljuti olnud mis tahes operatsioon, eriti kui see võib mõjutada toidu või ravimite imendumist maost või soolestikust;
- kui teil on planeeritud mis tahes operatsioon – teie arst võib paluda teil katkestada IMBRUVICA võtmise lühikeseks ajaks (3 kuni 7 päeva) enne ja pärast operatsiooni;
- kui teil on probleeme neerudega.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne selle ravimi võtmist või ravimi võtmise ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega (vt lõik „**Võimalikud kõrvaltoimed**“).

IMBRUVICA võtmise ajal teatage otsekohe oma arstile, kui te märkate või kui keegi teine märkab teie juures midagi järgnevast: mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need nähud võivad tekkida seoses harvaesineva, kuid tõsise ajuinfektsiooniga, mis võib lõppeda surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML) (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teatage viivitamata oma arstile, kui märkate ise või märkab keegi teine teil mõnda järgmistest sümptomitest: jäsemete (eriti ühe kehapoole) äkiline tuimus või nõrkus, äkiline segasusseisund, kõnehäired või kõnest arusaamise raskused, nägemiskadu, käimisraskused, tasakaalu kadu või koordinatsioonipuudus, teadmata põhjusega äkiline tugev peavalu. Need võivad olla insuldinähud ja -sümptomid.

Kui teil tekib pärast IMBRUVICA võtmise lõpetamist valu vasakul ülakõhus, valu vasaku roidekaare all või vasakul õlavöötme ülaosas (need võivad olla põrna rebendi sümptomid), teatage sellest kohe oma arstile.

Toimed südamele
Ravi IMBRUVICA’ga võib kahjustada südant, eriti juhul kui teil on südamehaigus, nagu rütmihäired, südamepuudulikkus, kõrgvererõhutõbi, kui teil on suhkurtõbi või kui olete eakas. Kõrvaltoimed võivad olla rasked ja põhjustada surma, sh mõnikord äkksurma. Teie südametalitlust kontrollitakse enne ravi ja ravi ajal IMBRUVICA’ga. Kui te tunnete ravi ajal IMBRUVICA’ga hingeldust, teil on hingamisraskus pikaliasendis, jalalabade, pahkluude või jalgade turse ning nõrkus/väsimus, teatage sellest kohe oma arstile – need võivad olla südamepuudulikkuse nähud.

Infektsioonid
Teil võib ravi ajal IMBRUVICA’ga tekkida viirus-, bakter- või seeninfektsioon. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, kehavalu, külmetuse või gripi sümptomid, väsimus või raskendatud hingamine, naha või silmade kollasus (ikterus). Need võivad olla infektsiooni nähud.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
Harva on teatatud vere valgeliblede ülemäärasest aktiveerimisest, mida seostatakse põletikuga (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos) ja mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei diagnoosita ega ravita varakult. Kui teil esinevad mitmed sümptomid, nagu palavik, näärmete turse, verevalumid või nahalööve, pöörduge kohe oma arsti poole.

Analüüsid ja kontrollid enne ravi ja ravi ajal
Tuumori lüüsi sündroom (TLS): Vähiravi ajal, aga mõnikord ka ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mis on tingitud vähirakkude kiirest lagunemisest. See võib põhjustada neerufunktsiooni muutusi, ebatavalist südamerütmi või krambihoogusid. Teie arst või mõni teine tervishoiutöötaja teeb vereanalüüse, et kontrollida teid TLS suhtes.

Lümfotsütoos: Laborianalüüsid võivad näidata, et teie veres on ravi esimestel nädalatel suurenenud valgeliblede (mida nimetatakse lümfotsüütideks) hulk. See on ootuspärane ja võib kesta mõne kuu jooksul. See ei tähenda tingimata, et teie verevähk süveneb. Arst kontrollib teie vererakkude sisaldust enne ravi ja selle ajal ja harvadel juhtudel võib vaja minna teist ravimit. Arutage oma arstiga, mida teie analüüsitulemused tähendavad.

Maksaga seotud kõrvaltoimed: teie arst teeb teile mõned vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie maks toimib õigesti, ega teil ei ole maksainfektsiooni, mida nimetatakse viiruslikuks hepatiidiks, ning ega B-hepatiit ei ole uuesti aktiveerunud (see võib lõppeda surmaga).

Lapsed ja noorukid
IMBRUVICA’t ei tohi lastel ja noorukitel kasutada.

Muud ravimid ja IMBRUVICA
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid, taimsed ravimid ja toidulisandid. See on vajalik, kuna IMBRUVICA võib mõjutada viisi, kuidas mõned teised ravimid toimivad. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada viisi, kuidas IMBRUVICA toimib.

IMBRUVICA tõttu võib teil kergemini tekkida verejooksusid. See tähendab, et peate oma arstile ütlema, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski. Nende hulka kuuluvad:
- atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), näiteks ibuprofeen või naprokseen;
- verevedeldajad, näiteks varfariin, hepariin ja teised vere hüübimist vähendavad ravimid;
- toidulisandid, mis suurendavad verejooksu riski, nagu kalaõli, E-vitamiin või linaseemned.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne IMBRUVICA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Samuti teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest – IMBRUVICA või teiste ravimite toimeid võib mõjutada, kui võtate IMBRUVICA’t koos mõnega järgmistest ravimitest:
- antibiootikumideks nimetatavad ravimid, mida kasutakse bakteriaalsete nakkuste raviks – klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin või rifampitsiin
- seennakkuste vastased ravimid – posakonasool, ketokonasool, itrakonasool, flukonasool või vorikonasool
- HIV nakkuse raviks kasutatavad ravimid – ritonaviir, kobitsistaat, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, amprenaviir, atasanaviir või fosamprenaviir
- kemoteraapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõeldud ravimid – aprepitant
- depressiooni ravimid – nefasodoon
- kinaasi inhibiitoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse teiste vähivormide raviks – krisotiniib või imatiniib
- kaltsiumikanali blokaatoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või valu korral – diltiaseem või verapamiil
- ravimid, mida nimetatakse statiinideks ja kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks - rosuvastatiin
- südameravimid/antiarütmikumid – amiodaroon või dronedaroon
- ravimid, mida kasutatakse krampide ennetamiseks või epilepsia raviks või ravimid, mille abil ravitakse näopiirkonna valulikku seisundit – kolmiknärvi neuralgiat – karbamasepiin või fenütoiin.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne IMBRUVICA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te võtate digoksiini – ravimit, mida kasutatakse südameprobleemide korral või metotreksaati - ravimit, mida kasutatakse teiste vähivormide raviks või immuunsüsteemi aktiivsuse pärssimiseks (nt reumatoidartriidi või psoriaasi korral), siis võtke see vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA võtmist.

IMBRUVICA koos toiduga
Ärge võtke IMBRUVICA't koos greibiga või pomerantsidega (mõruapelsin) – siia kuulub viljade söömine, mahla joomine või greipi sisaldava toidulisandi kasutamine. See on vajalik, kuna need võivad suurendada IMBRUVICA kogust teie veres.

Rasedus ja imetamine
Hoiduge rasedusest selle ravimi võtmise ajal. IMBRUVICA't ei tohi raseduse ajal kasutada. Puuduvad andmed IMBRUVICA ohutuse kohta rasedatel.

Viljakas eas naised peavad kasutama äärmiselt efektiivset rasestumisvastast vahendit IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõppu.

- Teavitage otsekohe oma arsti, kui olete rasestunud.
- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnapiimaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
IMBRUVICA võtmise ajal võib teil esineda väsimust või pearinglust, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitsemise võimet.

IMBRUVICA sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas IMBRUVICA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta
Mantelrakuline lümfoom (MRL)
IMBRUVICA soovitatav annus on neli kapslit (560 mg) üks kord ööpäevas.

Krooniline lümfotsüütleukeemia (KLL)/Waldenströmi makroglobulineemia (WM)
IMBRUVICA soovitatav annus on kolm kapslit (420 mg) üks kord ööpäevas.

Teie arst võib annust kohandada.

Selle ravimi võtmine
- Võtke seda ravimit suu kaudu koos klaasitäie veega.
- Võtke kapsleid iga päev ligikaudu samal ajal.
- Neelake kapslid tervelt alla. Ärge avage, purustage ega närige neid.

Kui te võtate IMBRUVICA't rohkem, kui ette nähtud
Kui võtsite IMBRUVICA't rohkem, kui ette nähtud, rääkige otsekohe oma arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke kapslid ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate IMBRUVICA’t võtta
- Kui üks annus jääb vahele, siis võib selle võtta samal päeval niipea kui võimalik ja jätkata tavapärase skeemiga järgmisel päeval.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, millal järgmist annust võtta, siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate IMBRUVICA võtmise
Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne kui arst ütleb, et peate seda tegema.
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.
Selle ravimi kasutamise ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Lõpetage IMBRUVICA võtmine ja teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:
sügelev ebatasane nahalööve, hingamisraskus, näo, huulte, keele või kõri turse – teil võib olla allergiline reaktsioon selle ravimi suhtes.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:

B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsiendid, kes saavad ravi IMBRUVICA’ga:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus – need võivad olla (viirusliku, bakteriaalse või seen-) nakkuse tunnused. Nende hulka võivad kuuluda nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu (ülemiste hingamisteede), kopsude või naha infektsioonid
- veri maos, sooles, väljaheites või uriinis, vererohkemad menstruatsioonid või vigastuste korral veritsus, mida te ei suuda peatada
- verevalumite teke või suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks
- suuõõne haavandid
- köha
- pearinglus
- peavalu
- kõhukinnisus
- iiveldus või oksendamine
- seedehäire
- kõhulahtisus – võib juhtuda, et teie arst peab tegema teile vedeliku ja soolade asendusravi või manustama muud ravimit
- nahalööve
- käte või jalgade valu
- seljavalu või liigesevalu
- lihaskrambid, -valud või -spasmid
- palavik
- vere hüübimisel osalevate rakkude (trombotsüütide) väike hulk, vere valgeliblede väga väike hulk – see on nähtav vereanalüüsides
- vere valgeliblede arvu või osakaalu suurenemine, mis on nähtav vereanalüüsides
- käte ja jalgade, pahkluude paistetus
- kõrge vererõhk
- kreatiniini sisalduse suurenemine veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis)
- kuseteede infektsioonid
- ninaverejooksud, nahaalusest verejooksust tingitud väikesed punased või lillad täpid
- südamepuudulikkus
- südamelöökide vahelejäämine, nõrk või ebaregulaarne pulss, joobnud tunne, hingeldus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid)
- vere valgeliblede hulga vähenemine palaviku korral (febriilne neutropeenia)
- mittemelanoom nahavähk, kõige sagedamini lamerakuline ja basaalrakuline nahavähk
- hägune nägemine
- nahapunetus
- põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust
- vere suur kusihappesisaldus (tuvastatav vereanalüüsides), mis võib põhjustada podagrat
- küünte murdumine
- nõgestõbi
- ägeda algusega neerupuudulikkus
- nõrkus, tuimus, torkimistunne või valu kätes, jalgades või teistes kehaosades (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- maksapuudulikkus, sh surmaga lõppevad juhud
- rasked seeninfektsioonid
- B-hepatiidi reaktivatsioon (kui teil on varem olnud B-hepatiit, võib see tagasi tulla)
- veritsus peaaju pinnal
- segasus, peavalu koos ebaselge kõne või minestustundega – need võivad olla raske sisemise ajuverejooksu tunnused
- vähiravi ajal ja mõnikord isegi ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom)
- allergiline reaktsioon, mõnikord raske, mille korral võivad esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- nahaaluse rasvkoe põletik
- verevoolu katkemisest tingitud ajutine peaaju või närvi funktsiooni vähenemine, insult
- silmasisene veritsus (mõnedel juhtudel koos nägemiskaotusega)
- silmasisene põletik (uveiit), mis võib mõjutada nägemist
- südameseiskus (süda ei löö enam)
- ebatavaliselt kiire südame löögisagedus
- valulik naha haavandumine (*pyoderma gangrenosum*) või punased kõrgenenud valulikud laigud nahal, palavik ja suurenenud vere valgeliblede hulk (need võivad olla ägeda febriilse neutrofiilse dermatoosi või Sweeti sündroomi nähud)
- väike punane kühm nahal, mis võib kergesti veritseda (püogeenne granuloom)
- nahaveresoonte põletik, mis võib põhjustada löövet (kutaanne vaskuliit).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
- vere valgeliblede hulga tugev tõus, mis võib põhjustada rakkude kokkukleepumist
- raske lööve naha villistumise ja irdumisega, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom)
- mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need võivad olla tõsise ajuinfektsiooni (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML) nähud.

IMBRUVICA'ga ravi saavad patsiendid, kes ei ole varem MRL-i ravi saanud

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- vere hüübimisel osalevate rakkude (trombotsüütide) väike hulk, vere valgeliblede väga väike hulk – see on nähtav vereanalüüsides

- vere valgeliblede hulga vähenemine palaviku korral (febriilne neutropeenia)
- iiveldus või oksendamine
- kõhulahtisus – võib juhtuda, et teie arst peab tegema teile vedeliku ja soolade asendusravi või manustama muud ravimit
- suuõõne haavandid
- kõhukinnisus
- palavik
- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus – need võivad olla (viirusliku, bakteriaalse või seen-) nakkuse tunnused. Nende hulka võivad kuuluda kopsu- või nahainfektsioonid
- kreatiniinisisalduse suurenemine veres
- käte või jalgade valu
- nõrkus, tuimus, torkimistunne või valu kätes, jalgades või teistes kehaosades (perifeerne neuropaatia)
- peavalu
- ägeda algusega neerupuudulikkus
- nahalööve
- veri maos, sooles, väljaheites või uriinis, suuremad menstruaalverejooksud või vigastuste korral ei ole võimalik peatada verejooksu
- kõrge vererõhk.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- vere valgeliblede hulga suurenemine
- nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- südamelöökide vahelejäämine, nõrk või ebaregulaarne pulss, joobnud tunne, hingeldus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid)
- südamepuudulikkus
- seedehäire
- käte ja jalgade, pahkluude paistetus
- põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust
- rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis)
- kuseteede infektsioonid
- vere suur kusihappesisaldus (tuvastatav vereanalüüsides), mis võib põhjustada podagrat
- vähiravi ajal ja mõnikord isegi ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom)
- lihaskrambid, -valud või -spasmid
- seljavalu või liigesevalu
- mittemelanoomne nahavähk, sh basaalrakuline nahavähk
- pearinglus
- nahapunetus
- küünte murdumine
- nõgestõbi
- verevalumite teke või suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks
- ninaverejooksud, nahaalusest verejooksust tingitud väikesed punased või lillad täpid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- hägune nägemine
- rasked seeninfektsioonid
- silmasisene veritsus
- verevoolu katkemisest tingitud ajutine peaaju või närvi funktsiooni vähenemine, insult
- allergiline reaktsioon, mõnikord raske, mille korral võivad esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- nahaveresoonte põletik, mis võib põhjustada löövet (kutaanne vaskuliit)

- nahaaluse rasvkoe põletik.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMBRUVICA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi ja pudeli etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMBRUVICA sisaldab
- Toimeaine on ibrutiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi.
- Teised koostisosad on:
  - kapsli sisu: naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos ja naatriumlaurüülsulfaat (E487)
  - kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171)
  - trükitint: šellak, must raudoksiid (E172) ja propüleenglükool (E1520).

Kuidas IMBRUVICA välja näeb ja pakendi sisu
IMBRUVICA kapslid on valged läbipaistmatud kõvakapslid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „ibr 140 mg".
Kapslid on saadaval lastekindla polüpropüleenist sulguriga plastpudelis. Iga pudel sisaldab kas 90 või 120 kapslit. Igas pakendis on üks pudel.

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

Tootja
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

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

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibrutiniib (*ibrutinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMBRUVICA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMBRUVICA võtmist
3. Kuidas IMBRUVICA’t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMBRUVICA’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMBRUVICA ja milleks seda kasutatakse

Mis on IMBRUVICA
IMBRUVICA on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena ibrutiniibi. See kuulub ravimiklassi, mida nimetatakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks.

Milleks IMBRUVICA’t kasutatakse
Seda kasutatakse järgmiste verevähkide raviks täiskasvanutel:
- Mantelrakuline lümfoom (MRL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab lümfisõlmi. IMBRUVICA’t kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem MRL-i ravi saanud ja kellele sobib tüvirakkude siirdamine, või kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud.
- Krooniline lümfotsüütleukeemia (KLL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks ja mis haarab ka lümfisõlmi. IMBRUVICA’t kasutatakse patsientidel, kes ei ole eelnevalt KLL ravi saanud või siis, kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud.
- Waldenströmi makroglobulineemia (WM) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab vere valgeliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks. Seda kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem saanud WM ravi, või kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud, samuti patsientidel, kellel kemoteraapia koos antikehade manustamisega ei ole osutunud sobivaks raviks.

Kuidas IMBRUVICA toimib
IMBRUVICA blokeerib MRL, KLL ja WM puhul organismis Bruton’i türosiinkinaasi (üks valk organismis), mida vähirakkudel on vaja eluks ja kasvamiseks. Nimetatud valku blokeerides aitab IMBRUVICA vähirakke tappa ja nende hulka vähendada. See aeglustab ka vähi halvenemist.

2. Mida on vaja teada enne IMBRUVICA võtmist

IMBRUVICA’t ei tohi võtta
- kui olete ibrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

- kui te võtate taimset ravimit, mida nimetatakse naistepuna ürdiks. Seda kasutatakse depressiooni raviks. Kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne IMBRUVICA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:
- kui teil on kunagi esinenud ebatavalisi verevalumeid või verejooksu; või kui te kasutate ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad verejooksu riski (vt lõik **„Muud ravimid ja IMBRUVICA“**);
- kui teil on ebaregulaarne südametegevus või on varem esinenud ebaregulaarseid südamelööke või raske südamepuudulikkus või kui te tunnete midagi järgnevast: õhupuudus, nõrkus, pearinglus, peapööritustunne, minestamine või minestustunne, valu rinnus või jalgade tursed;
- kui teil on probleeme maksaga, sealhulgas varasem või praegune B-hepatiidi infektsioon (maksainfektsioon);
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on hiljuti olnud mis tahes operatsioon, eriti kui see võib mõjutada toidu või ravimite imendumist maost või soolestikust;
- kui teil on planeeritud mis tahes operatsioon – teie arst võib paluda teil katkestada IMBRUVICA võtmise lühikeseks ajaks (3 kuni 7 päeva) enne ja pärast operatsiooni;
- kui teil on probleeme neerudega.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne selle ravimi võtmist või ravimi võtmise ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega (vt lõik „**Võimalikud kõrvaltoimed**“).

IMBRUVICA võtmise ajal teatage otsekohe oma arstile, kui te märkate või kui keegi teine märkab teie juures midagi järgnevast: mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need nähud võivad tekkida seoses harvaesineva, kuid tõsise ajuinfektsiooniga, mis võib lõppeda surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML) (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teatage viivitamata oma arstile, kui märkate ise või märkab keegi teine teil mõnda järgmistest sümptomitest: jäsemete (eriti ühe kehapoole) äkiline tuimus või nõrkus, äkiline segasusseisund, kõnehäired või kõnest arusaamise raskused, nägemiskadu, käimisraskused, tasakaalu kadu või koordinatsioonipuudus, teadmata põhjusega äkiline tugev peavalu. Need võivad olla insuldinähud ja -sümptomid.

Kui teil tekib pärast IMBRUVICA võtmise lõpetamist valu vasakul ülakõhus, valu vasaku roidekaare all või vasakul õlavöötme ülaosas (need võivad olla põrna rebendi sümptomid), teatage sellest kohe oma arstile.

Toimed südamele
Ravi IMBRUVICA’ga võib kahjustada südant, eriti juhul kui teil on südamehaigus, nagu rütmihäired, südamepuudulikkus, kõrgvererõhutõbi, kui teil on suhkurtõbi või kui olete eakas. Kõrvaltoimed võivad olla rasked ja põhjustada surma, sh mõnikord äkksurma. Teie südametalitlust kontrollitakse enne ravi ja ravi ajal IMBRUVICA’ga. Kui te tunnete ravi ajal IMBRUVICA’ga hingeldust, teil on hingamisraskus pikaliasendis, jalalabade, pahkluude või jalgade turse ning nõrkus/väsimus, teatage sellest kohe oma arstile – need võivad olla südamepuudulikkuse nähud.

Infektsioonid
Teil võib ravi ajal IMBRUVICA’ga tekkida viirus-, bakter- või seeninfektsioon. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, kehavalu, külmetuse või gripi sümptomid, väsimus või raskendatud hingamine, naha või silmade kollasus (ikterus). Need võivad olla infektsiooni nähud.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
Harva on teatatud vere valgeliblede ülemäärasest aktiveerimisest, mida seostatakse põletikuga (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos) ja mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei diagnoosita ega ravita varakult. Kui teil esinevad mitmed sümptomid, nagu palavik, näärmete turse, verevalumid või nahalööve, pöörduge kohe oma arsti poole.

Analüüsid ja kontrollid enne ravi ja ravi ajal
Tuumori lüüsi sündroom (TLS): Vähiravi ajal, aga mõnikord ka ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mis on tingitud vähirakkude kiirest lagunemisest. See võib põhjustada neerufunktsiooni muutusi, ebatavalist südamerütmi või krambihoogusid. Teie arst või mõni teine tervishoiutöötaja teeb vereanalüüse, et kontrollida teid TLS suhtes.

Lümfotsütoos: Laborianalüüsid võivad näidata, et teie veres on ravi esimestel nädalatel suurenenud valgeliblede (mida nimetatakse lümfotsüütideks) hulk. See on ootuspärane ja võib kesta mõne kuu jooksul. See ei tähenda tingimata, et teie verevähk süveneb. Arst kontrollib teie vererakkude sisaldust enne ravi ja selle ajal ja harvadel juhtudel võib vaja minna teist ravimit. Arutage oma arstiga, mida teie analüüsitulemused tähendavad.

Maksaga seotud kõrvaltoimed: teie arst teeb teile mõned vereanalüüsid, et kontrollida, kas teie maks toimib õigesti, ega teil ei ole maksainfektsiooni, mida nimetatakse viiruslikuks hepatiidiks, ning ega B-hepatiit ei ole uuesti aktiveerunud (see võib lõppeda surmaga).

Lapsed ja noorukid
IMBRUVICA’t ei tohi lastel ja noorukitel kasutada.

Muud ravimid ja IMBRUVICA
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ilma retseptita ostetud ravimid, taimsed ravimid ja toidulisandid. See on vajalik, kuna IMBRUVICA võib mõjutada viisi, kuidas mõned teised ravimid toimivad. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada viisi, kuidas IMBRUVICA toimib.

IMBRUVICA tõttu võib teil kergemini tekkida verejooksusid. See tähendab, et peate oma arstile ütlema, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski. Nende hulka kuuluvad:
- atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), näiteks ibuprofeen või naprokseen;
- verevedeldajad, näiteks varfariin, hepariin ja teised vere hüübimist vähendavad ravimid;
- toidulisandid, mis suurendavad verejooksu riski, nagu kalaõli, E-vitamiin või linaseemned.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne IMBRUVICA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Samuti teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest – IMBRUVICA või teiste ravimite toimeid võib mõjutada, kui võtate IMBRUVICA’t koos mõnega järgmistest ravimitest:
- antibiootikumideks nimetatavad ravimid, mida kasutakse bakteriaalsete nakkuste raviks – klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin või rifampitsiin
- seennakkuste vastased ravimid – posakonasool, ketokonasool, itrakonasool, flukonasool või vorikonasool
- HIV nakkuse raviks kasutatavad ravimid – ritonaviir, kobitsistaat, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, amprenaviir, atasanaviir või fosamprenaviir
- kemoteraapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõeldud ravimid – aprepitant
- depressiooni ravimid – nefasodoon
- kinaasi inhibiitoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse teiste vähivormide raviks – krisotiniib või imatiniib
- kaltsiumikanali blokaatoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või valu korral – diltiaseem või verapamiil

- ravimid, mida nimetatakse statiinideks ja kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks - rosuvastatiin
- südameravimid/antiarütmikumid – amiodaroon või dronedaroon
- ravimid, mida kasutatakse krampide ennetamiseks või epilepsia raviks või ravimid, mille abil ravitakse näopiirkonna valulikku seisundit – kolmiknärvi neuralgiat – karbamasepiin või fenütoiin.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis pidage enne IMBRUVICA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te võtate digoksiini – ravimit, mida kasutatakse südameprobleemide korral või metotreksaati - ravimit, mida kasutatakse teiste vähivormide raviks või immuunsüsteemi aktiivsuse pärssimiseks (nt reumatoidartriidi või psoriaasi korral), siis võtke see vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA võtmist.

IMBRUVICA koos toiduga
Ärge võtke IMBRUVICA't koos greibiga või pomerantsidega (mõruapelsin) – siia kuulub viljade söömine, mahla joomine või greipi sisaldava toidulisandi kasutamine. See on vajalik, kuna need võivad suurendada IMBRUVICA kogust teie veres.

Rasedus ja imetamine
Hoiduge rasedusest selle ravimi võtmise ajal. IMBRUVICA't ei tohi raseduse ajal kasutada. Puuduvad andmed IMBRUVICA ohutuse kohta rasedatel.

Viljakas eas naised peavad kasutama äärmiselt efektiivset rasestumisvastast vahendit IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõppu.

- Teavitage otsekohe oma arsti, kui olete rasestunud.
- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi last rinnapiimaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
IMBRUVICA võtmise ajal võib teil esineda väsimust või pearinglust, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitsemise võimet.

IMBRUVICA sisaldab laktoosi
IMBRUVICA sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

IMBRUVICA sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas IMBRUVICA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta
Mantelrakuline lümfoom (MRL)
IMBRUVICA soovitatav annus on 560 mg üks kord ööpäevas.

Krooniline lümfotsüütleukeemia (KLL)/Waldenströmi makroglobulineemia (WM)
IMBRUVICA soovitatav annus on 420 mg üks kord ööpäevas.

Teie arst võib annust kohandada.

Selle ravimi võtmine
- Võtke tabletid suu kaudu koos klaasitäie veega.
- Võtke tablette iga päev ligikaudu samal ajal.
- Neelake tabletid tervelt alla. Ärge purustage ega närige neid.

Kui te võtate IMBRUVICA't rohkem, kui ette nähtud
Kui võtsite IMBRUVICA't rohkem, kui ette nähtud, rääkige otsekohe oma arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke tabletid ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate IMBRUVICA't võtta
- Kui üks annus jääb vahele, siis võib selle võtta samal päeval niipea kui võimalik ja jätkata tavapärase skeemiga järgmisel päeval.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, millal järgmist annust võtta, siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate IMBRUVICA võtmise
Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne kui arst ütleb, et peate seda tegema.
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.
Selle ravimi kasutamise ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Lõpetage IMBRUVICA võtmine ja teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:
sügelev ebatasane nahalööve, hingamisraskus, näo, huulte, keele või kõri turse – teil võib olla allergiline reaktsioon selle ravimi suhtes.

Teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:

B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsiendid, kes saavad ravi IMBRUVICA'ga:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus – need võivad olla (viirusliku, bakteriaalse või seen-) nakkuse tunnused. Nende hulka võivad kuuluda nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu (ülemiste hingamisteede), kopsude või naha infektsioonid
- veri maos, sooles, väljaheites või uriinis, vererohkemad menstruatsioonid või vigastuste korral veritsus, mida te ei suuda peatada
- verevalumite teke või suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks
- suuõõne haavandid
- köha
- pearinglus
- peavalu
- kõhukinnisus
- iiveldus või oksendamine
- seedehäire
- kõhulahtisus – võib juhtuda, et teie arst peab tegema teile vedeliku ja soolade asendusravi või manustama muud ravimit
- nahalööve
- käte või jalgade valu
- seljavalu või liigesevalu

- lihaskrambid, -valud või -spasmid
- palavik
- vere hüübimisel osalevate rakkude (trombotsüütide) väike hulk, vere valgeliblede väga väike hulk – see on nähtav vereanalüüsides
- vere valgeliblede arvu või osakaalu suurenemine, mis on nähtav vereanalüüsides
- käte ja jalgade, pahkluude paistetus
- kõrge vererõhk
- kreatiniini sisalduse suurenemine veres.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis)
- kuseteede infektsioonid
- ninaverejooksud, nahaalusest verejooksust tingitud väikesed punased või lillad täpid
- südamepuudulikkus
- südamelöökide vahelejäämine, nõrk või ebaregulaarne pulss, joobnud tunne, hingeldus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid)
- vere valgeliblede hulga vähenemine palaviku korral (febriilne neutropeenia)
- mittemelanoom nahavähk, kõige sagedamini lamerakuline ja basaalrakuline nahavähk
- hägune nägemine
- nahapunetus
- nõgestõbi
- põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust
- vere suur kusihappesisaldus (tuvastatav vereanalüüsides), mis võib põhjustada podagrat
- küünte murdumine
- ägeda algusega neerupuudulikkus
- nõrkus, tuimus, torkimistunne või valu kätes, jalgades või teistes kehaosades (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- maksapuudulikkus, sh surmaga lõppevad juhud
- rasked seeninfektsioonid
- B-hepatiidi reaktivatsioon (kui teil on varem olnud B-hepatiit, võib see tagasi tulla)
- veritsus peaaju pinnal
- segasus, peavalu koos ebaselge kõne või minestustundega – need võivad olla raske sisemise ajuverejooksu tunnused
- vähiravi ajal ja mõnikord isegi ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom)
- allergiline reaktsioon, mõnikord raske, mille korral võivad esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- nahaaluse rasvkoe põletik
- verevoolu katkemisest tingitud ajutine peaaju või närvi funktsiooni vähenemine, insult
- silmasisene veritsus (mõnedel juhtudel koos nägemiskaotusega)
- silmasisene põletik (uveiit), mis võib mõjutada nägemist
- südameseiskus (süda ei löö enam)
- ebatavaliselt kiire südame löögisagedus
- valulik naha haavandumine (*pyoderma gangrenosum*) või punased kõrgenenud valulikud laigud nahal, palavik ja suurenenud vere valgeliblede hulk (need võivad olla ägeda febriilse neutrofiilse dermatoosi või Sweeti sündroomi nähud)
- väike punane kühm nahal, mis võib kergesti veritseda (püogeenne granuloom)
- nahaveresoonte põletik, mis võib põhjustada löövet (kutaanne vaskuliit).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
- vere valgeliblede hulga tugev tõus, mis võib põhjustada rakkude kokkukleepumist

- raske lööve naha villistumise ja irdumisega, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnsoni sündroom)
- mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need võivad olla tõsise ajuinfektsiooni (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML) nähud.

IMBRUVICA'ga ravi saavad patsiendid, kes ei ole varem MRL-i ravi saanud

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- vere hüübimisel osalevate rakkude (trombotsüütide) väike hulk, vere valgeliblede väga väike hulk – see on nähtav vereanalüüsides
- vere valgeliblede hulga vähenemine palaviku korral (febriilne neutropeenia)
- iiveldus või oksendamine
- kõhulahtisus – võib juhtuda, et teie arst peab tegema teile vedeliku ja soolade asendusravi või manustama muud ravimit
- suuõõne haavandid
- kõhukinnisus
- palavik
- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus – need võivad olla (viirusliku, bakteriaalse või seen-) nakkuse tunnused. Nende hulka võivad kuuluda kopsu- või nahainfektsioonid
- kreatiniinisisalduse suurenemine veres
- käte või jalgade valu
- nõrkus, tuimus, torkimistunne või valu kätes, jalgades või teistes kehaosades (perifeerne neuropaatia).
- peavalu
- ägeda algusega neerupuudulikkus
- nahalööve
- veri maos, sooles, väljaheites või uriinis, suuremad menstruaalverejooksud või vigastuste korral ei ole võimalik peatada verejooksu
- kõrge vererõhk.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- vere valgeliblede hulga suurenemine
- nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- südamelöökide vahelejäämine, nõrk või ebaregulaarne pulss, joobnud tunne, hingeldus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid)
- südamepuudulikkus
- seedehäire
- käte ja jalgade, pahkluude paistetus
- põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust
- rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis)
- kuseteede infektsioonid
- vere suur kusihappesisaldus (tuvastatav vereanalüüsides), mis võib põhjustada podagrat
- vähiravi ajal ja mõnikord isegi ilma ravita on esinenud keemiliste ainete ebatavalisi kontsentratsioone veres, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom)
- lihaskrambid, -valud või -spasmid
- seljavalu või liigesevalu
- mittemelanoomne nahavähk, sh basaalrakuline nahavähk
- pearinglus
- nahapunetus
- küünte murdumine
- nõgestõbi
- verevalumite teke või suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks
- ninaverejooksud, nahaalusest verejooksust tingitud väikesed punased või lillad täpid.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- hägune nägemine
- rasked seeninfektsioonid
- silmasisene veritsus
- verevoolu katkemisest tingitud ajutine peaaju või närvi funktsiooni vähenemine, insult
- allergiline reaktsioon, mõnikord raske, mille korral võivad esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, sügelev lööve (nõgestõbi)
- nahaveresoonte põletik, mis võib põhjustada löövet (kutaanne vaskuliit)
- nahaaluse rasvkoe põletik.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMBRUVICA’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMBRUVICA sisaldab
- Toimeaine on ibrutiniib.
  - IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 140 mg ibrutiniibi.
  - IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 280 mg ibrutiniibi.
  - IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 420 mg ibrutiniibi.
  - IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 560 mg ibrutiniibi.
- Teised koostisosad on:
  - Tableti tuum: kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „IMBRUVICA sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, povidoon, naatriumlaurüülsulfaat (E487).
  - Tableti kate: polüvinüülalkohol, makrogool, talk, titaandioksiid (E171);
    IMBRUVICA 140 mg ja IMBRUVICA 420 mg tabletid sisaldavad ka musta raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172);
    IMBRUVICA 280 mg tabletid sisaldavad ka musta raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172);
    IMBRUVICA 560 mg tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172);

Kuidas IMBRUVICA välja näeb ja pakendi sisu
IMBRUVICA 140 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollakasrohelised kuni rohelised ümmargused tabletid (9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „140“. Igas 28-päevase pakendi karbis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti - 2 kartongümbrist, kummaski 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas 30-päevase pakendi karbis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti - 3 kartongümbrist, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

IMBRUVICA 280 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lillad ovaalsed tabletid (pikkus 15 mm ja laius 7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „280“. Igas 28-päevase pakendi karbis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti - 2 kartongümbrist, kummaski 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas 30-päevase pakendi karbis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti - 3 kartongümbrist, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

IMBRUVICA 420 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollakasrohelised kuni rohelised ovaalsed tabletid (pikkus 17,5 mm ja laius 7,4 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „420“. Igas 28-päevase pakendi karbis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti - 2 kartongümbrist, kummaski 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas 30-päevase pakendi karbis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti - 3 kartongümbrist, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

IMBRUVICA 560 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased kuni oranžid ovaalsed tabletid (pikkus 19 mm ja laius 8,1 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „ibr“ ja teisel küljel „560“. Igas 28-päevase pakendi karbis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti - 2 kartongümbrist, kummaski 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas 30-päevase pakendi karbis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti - 3 kartongümbrist, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

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

Tootja
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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

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

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@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
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ibrutiniibi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kliinilistest uuringutest, kirjandusest, päriselu andmete allikatest, spontaansetest teadetest (sh 3 juhtu, mis olid hinnanguliselt tõenäoliselt seotud ibrutiniibiga raviga ja 22 juhtu, mis võisid hinnanguliselt olla seotud ibrutiniibiga raviga), saadud olemasolevaid andmeid progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) kohta, ning arvestades usutavat toimemehhanismi ja ka võimalikku ravimiklassi toimet, on ravimiohutuse riskihindamise komitee hindaja arvamusel, et põhjuslik seos ibrutiniibi ja PML-i vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindaja järeldas, et ibrutiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Pidades silmas kliinilistest uuringutest, kirjandusest, päriselu andmete allikatest, spontaansetest teadetest (sh 52 juhtu, mille puhul esines kõrvaltoime taandumine ravimi kasutamise lõpetamisel ja 6 juhtu, mille puhul esines kõrvaltoime kordumine ravimi kasutamise taasalustamisel), saadud olemasolevaid andmeid köha kohta, ning arvestades usutavat toimemehhanismi ja ka võimalikku ravimiklassi toimet, on ravimiohutuse riskihindamise komitee hindaja arvamusel, et põhjuslik seos ibrutiniibi ja köha vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindaja järeldas, et ibrutiniibi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ibrutiniibi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et ibrutiniibi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovitab muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.