

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Manttelisolulymfooma

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

Krooninen lymfaattinen leukemia ja Waldenströmin makroglobulinemia

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

IMBRUVICA-hoitoa pitää jatkaa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa. Annettaessa IMBRUVICA-valmistetta yhdistelmänä venetoklaksin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon IMBRUVICA-valmistetta annetaan monoterapiana 3 hoitosykliä (yksi hoitosykli on

28 päivää), minkä jälkeen annetaan 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmistetta ja venetoklaksia yhdistelmähoitona. Katso venetoklaksin tarkat annostustiedot venetoklaksin valmisteyhteenvedosta.

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

Annoksen muuttaminen

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

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

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

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy jotakin seuraavista tai hänellä esiintyy seuraavien pahenemista: 2. asteen sydämen vajaatoiminta, 3. asteen sydämen rytmihäiriöt, ≥ 3 . asteen ei-hematologinen toksisuus, 3. asteen tai vaikeampiasteinen neutropenia, johon liittyy infektio tai kuumetta tai 4. asteen hematologinen toksisuus. Kun toksisuuden oireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen (potilas toipunut), jatka IMBRUVICA-hoitoa suositeltuina annoksina jäljempänä olevien taulukoiden mukaisesti.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuositukset sydämeen liittymättömien tapahtumien yhteydessä:

Tapahtumat[†]	Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulyymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
3. tai 4. asteen ei-hematologinen toksisuus	Ensimmäinen kerta [*]	jatka hoitoa 560 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella
3. tai 4. asteen neutropenia, johon liittyy infektio tai kuumetta	Toinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
	Kolmas kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
4. asteen hematologinen toksisuus	Neljäs kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	lopetta IMBRUVICA-hoito

[†] Vaikeusasteluokitus perustuu NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin tai kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa / pienilymfosyyttisessä lymfoomassa hematologisen toksisuuden IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) -kriteereihin.

^{*} Aloitettaessa hoitoa uudelleen jatka hyöty-riskiarvion perusteella samalla tai pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu, pienennä vuorokausiannosta 140 mg:lla.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuosituksen sydämen vajaatoiminnan tai sydämen rytmihäiriöiden yhteydessä:

Tapahtumat	Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulymfomaan hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
2. asteen sydämen vajaatoiminta	Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
	Toinen kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
	Kolmas kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
3. asteen sydämen rytmihäiriöt	Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella [†]	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella [†]
	Toinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
3. tai 4. asteen sydämen vajaatoiminta	Ensimmäinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
4. asteen sydämen rytmihäiriöt			

[†] Tee hyöty-riskiarvio ennen hoidon jatkamista.

Annoksen unohtuminen

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

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Vaikea-asteinen sydäntauti

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

Pediatriset potilaat

IMBRUVICA-valmistetta ei suositella 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon, sillä sen tehoa ei ole varmistettu. Kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoon liittyvät tapahtumat

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

Varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonisteja ei saa käyttää samaan aikaan IMBRUVICA-hoidon kanssa.

Antikoagulanttien tai verihiutaleiden toimintaa estävien lääkevalmisteiden (verihiutaleiden aggregaation estäjien) samanaikainen käyttö IMBRUVICA-kapselien kanssa lisää vakavien verenvuotojen riskiä. Antikoagulanttien käytössä havaittiin suurempi vakavien verenvuotojen riski kuin verihiutaleiden aggregaation estäjien käytössä. Arvioi antikoagulanttien ja verihiutaleiden aggregaation estäjien riskit ja hyödyt, jos niitä käytetään samanaikaisesti IMBRUVICA-kapselien kanssa. Tarkkaile verenvuodon oireita ja löydöksiä.

Ravintolisiä, kuten kalaöljyä ja E-vitamiinivalmisteita, pitää välttää.

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

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

Leukostaasi

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

Pernan repeämä

IMBRUVICA-hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu pernan repeämiä. IMBRUVICA-hoitoa keskeyttäessä tai lopetettaessa sairauden tilannetta ja pernan kokoa pitää seurata tarkoin (esim. kliininen tutkimus, ultraäänitutkimus). Jos potilaalle kehittyy vasemmalle ylävatsaan tai olkapäähän kipua, pitää potilaan tila arvioida ja pernan repeämän diagnoosia harkita.

Infektiot

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

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

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

Maksatapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksatoksisuutta, hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota ja E-hepatiittia, joka voi olla krooninen. IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia. Maksan toiminta ja virushepatiittistatus pitää selvittää ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista. Potilaita pitää seurata hoidon aikana säännöllisin väliajoin maksan toimintaa kuvastavien parametrien muutosten havaitsemiseksi. Epideemisen hepatiitin viruskuorman määrittäminen ja serologinen testaus pitää tehdä paikallisten hoito-ohjeistojen mukaisesti, kun se on kliinisesti aiheellista. Potilailla todettujen maksatapahtumien hoidossa on harkittava maksasairauksien asiantuntijan konsultoimista.

Sytopeniat

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Sydämen rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt kuolemaan johtaneita ja vakavia sydämen rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa. Tapahtumien, mukaan lukien äkillisten kuolemaan johtavien sydäntapahtumien, riski voi olla suurempi potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka on ≥ 2 tai joilla on muita samanaikaisia sydänsairauksia. Eteisvärinää, eteislepatusta, kammioperäistä takyarytmiaa ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu etenkin potilailla, joilla on akuutteja infektiota tai sydämeen liittyviä riskitekijöitä, mukaan lukien hypertensio, diabetes, ja joilla on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä.

Aiemmat sydänsairaudet ja sydämen toiminta on tutkittava asianmukaisesti kliinisesti ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista. Potilaita pitää seurata hoidon aikana tarkoin, jotta sydämen toiminnan kliininen heikkeneminen havaitaan ja hoidetaan kliinisesti. Jos potilaalla on kardiovaskulaarisia huolenaiheita, harkitse lisätutkimuksia (esim. EKG, sydämen kaikukuva) siten kuin on aiheellista.

Jos potilaalla on sydäntapahtumien oleellisia riskitekijöitä, arvioi hyöty-riskisuhde tarkoin ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista; vaihtoehtoista hoitoa voidaan harkita.

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

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

Potilaita pitää seurata IMBRUVICA-hoidon aikana sydämen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Sydämen vajaatoiminta on joissakin näistä tapauksista hävinnyt tai lieventynyt IMBRUVICA-hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen.

Aivoverisuonitapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aivoverisuonitapahtumista, ohimenevistä aivoverenkiertohäiriöistä ja iskeemisistä aivohalvauksista, myös kuolemaan johtaneista tapauksista, joihin on tai ei ole liittynyt samanaikainen eteisvärinä ja/tai hypertensio. Niissä tapauksissa, joissa raportoitiin latenssi, iskeemisten keskushermoston verisuonisairauksien ilmeneminen IMBRUVICA-hoidon aloittamisen jälkeen kesti useimmiten useita kuukausia (yli kuukauden 78 prosentissa tapauksista ja yli kuusi kuukautta 44 prosentissa tapauksista). Tämän takia potilaita on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4 Sydämen rytmihäiriöt ja hypertensio sekä kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Ei-melanoottinen ihosyöpä

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

Hypertensio

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

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia). Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on henkeä uhkaava patologinen immuuniaktivaatio-oireyhtymä, jolle tyypillisiä kliinisiä oireita ja löydöksiä ovat erittäin voimakkaat systeemiset tulehdukset. Hemofagosyyttiselle lymfohistiosytoosille tyypillistä ovat kuume, pernan ja maksan suurentuneisuus, hypertriglyseridemia, seerumin suuri ferritiinipitoisuus ja sytopeniat. Potilaille pitää kertoa hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin oireet. Jos potilaalle kehittyy patologisen immuuniaktivaation varhaisia ilmenemismuotoja, potilas on tutkittava heti, ja hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnoosi on huomioitava.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

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

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

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

Heikot CYP3A4:n estäjät

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

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

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

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICA-valmisteen ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää ibrutinibipitoisuutta plasmassa.

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

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

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa ibrutinibi saattaa muuttaa

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

Tutkimuksissa, joissa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille annettiin ibrutinibin (420 mg) ja venetoklaksin (400 mg) yhdistelmää, venetoklaksialtistuksen havaittiin suurentuneen (AUC:n perusteella noin 1,8-kertaiseksi) venetoklaksimonerapiaa koskeviin tietoihin verrattuna.

B-solusyöpiä sairastavilla potilailla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa 560 mg:n ibrutinibikerta-annoksella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP3A4:n substraatin midatsolaamin altistukseen. Samassa tutkimuksessa 2 viikon ibrutinibihoidolla 560 mg:n vuorokausiannoksina ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta ehkäisytablettien (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli), CYP3A4:n substraatti midatsolaamin eikä CYP2B6:n substraatti bupropionin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy naisille

Eläimillä on todettu, että IMBRUVICA saattaa raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemistä IMBRUVICA-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä IMBRUVICA-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

IMBRUVICA on vasta-aiheista raskauden aikana. IMBRUVICA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ibrutinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava IMBRUVICA-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IMBRUVICA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ripuli, neutropenia, tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu, verenvuodot (esim. mustelmat), ihottuma, pahoinvointi, trombositopenia, nivelsärky ja ylähengitystieinfektio. Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat neutropenia, lymfosytoosi, trombositopenia, hypertensio ja keuhkokuume.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu neljässä vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa ja kahdeksassa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa IMBRUVICA-hoitoa saaneen 1 981 potilaan yhdistettyihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa manttelisolulyymfoomaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta 560 mg kerran vuorokaudessa, ja kliinisissä tutkimuksissa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai Waldenströmin makroglobulinemiaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta 420 mg kerran vuorokaudessa. Kaikki klinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta, kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa; poikkeuksena tästä olivat IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää koskeneet tutkimukset, joissa potilaiden hoitojakso oli määräaikainen (tutkimukset CLL3011 ja PCYC-1142-CA). IMBRUVICA-hoidon keston mediaani yhdistetyssä tietoaaineistossa oli 14,7 kuukautta. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 14,7 kuukautta (enintään 52 kuukautta), manttelisolulyymfooman hoidossa se oli 11,7 kuukautta (enintään 28 kuukautta) ja Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa se oli 21,6 kuukautta (enintään 37 kuukautta).

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki asteet)	Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume ^{*#}	12	7
		Ylempien hengitysteiden infektio	21	1
		Ihoinfektio [*]	15	2
	Yleinen	Sepsis ^{*#}	3	3
		Virtsatieinfektio	9	1
		Sinuiitti [*]	9	1
	Melko harvinainen	Kryptokokki-infektiot [*]	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infektiot ^{* #}	< 1	< 1
		<i>Aspergillus</i> -infektiot [*]	< 1	< 1
		Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio ^{@ #}	< 1	< 1
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Yleinen	Ei-melanootinen ihosyöpä [*]	5	1
		Tyvisolusyöpä	3	< 1
		Okasolusyöpä	1	< 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia [*]	39	31
		Trombosytopenia [*]	29	8
		Lymfocytoosi [*]	15	11
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	4	4
		Leukosytoosi	4	4
	Harvinainen	Leukostaasioireyhtymä	< 1	< 1
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^{* #}	2	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperurikemia	9	1
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä	1	1
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus	12	< 1
		Päänsärky	19	1
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia [*]	7	< 1
	Melko harvinainen	Aivoverisuonitapahtuma [#]	< 1	< 1
		Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	< 1	< 1
		Iskeeminen aivohalvaus [#]	< 1	< 1
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen	6	0
	Melko harvinainen	Silmäverenvuoto [†]	< 1	0
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta ^{* #}	2	1
		Eteisvärinä	8	4
	Melko harvinainen	Kammiooperäinen takyarytmia ^{* #}	1	< 1
		Sydämenpysähdys [#]	< 1	< 1
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{*#}	35	1
		Mustelmat [*]	27	< 1
		Hypertensio [*]	18	8
	Yleinen	Nenäverenvuoto	9	< 1
		Petekiat	7	0
	Melko harvinainen	Subduraalihakematooma [#]	1	< 1
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	47	4
		Oksentelu	15	1
		Stomatiitti [*]	17	1
		Pahoinvointi	31	1
		Ummetus	16	< 1
		Dyspepsia	11	< 1

Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{*,#}	< 1	< 1
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma [*]	34	3
	Yleinen	Nokkosihottuma	1	< 1
		Punoitus	3	< 1
		Kynsien haurastuminen	4	0
	Melko harvinainen	Angioedeema	< 1	< 1
		Pannikuliitti [*]	< 1	< 1
		Neutrofiiliset dermatoosit [*]	< 1	< 1
		Pyogeeninen granulooma	< 1	0
		Ihovaskuliitti	< 1	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	< 1	< 1
		Nivelkipu	24	2
		Lihasspasmit	15	< 1
		Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu [*]	36	3
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Akuutti munuaisvaurio [#]	< 2	< 1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume	19	1
		Perifeerinen turvotus	16	1
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	10	< 1

† Esiintyvyydet on pyöristetty lähimpään kokonaislukuun.

* Sisältää useita hättäväsäikutustermejä.

† Jöihinkin tapauksiin liittyy näönmenetys.

Sisältää kuolemaan johtaneita tapahtumia.

@ Valiköidöista hättäväsäikutuksista käytetty alemman tason termi.

Valiköitujen hättäväsäikutusten kuvaus

Höidön lopettaminen ja annoksen pienentäminen hättäväsäikutusten vuoksi

B-solusyöpien hoitöön IMBRUVICA-valmistetta saaneista 1 981 potilaasta 6 % lopetti höidön pääasiassa hättäväsäikutusten vuoksi. Tällaisia hättäväsäikutuksia ölivat keuhkokuume, eteisvärinä, neutropenia, ihottuma, trombosytopenia ja verenvuodot. Annoksen pienentämiseen johtaneita hättäväsäikutuksia esiintyi noin 8 %:lla potilaista.

Iäkkäät

IMBRUVICA-hoitoa saaneista 1 981 potilaasta 50 % öli 65-vuotiaita tai vanhempia.

Asteen 3 tai vaikeampiasteista keuhkokuumetta (11 %:lla ≥ 65-vuotiaista potilaista verrattuna 4 %:iin < 65-vuotiaista potilaista) ja trombosytopeniaa (11 %:lla ≥ 65-vuotiaista potilaista verrattuna 5 %:iin < 65-vuotiaista potilaista) esiintyi yleisemmin iäkkäillä IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla.

Pitkäaikaisturvallisuus

Viiden vuoden ajalta 1 284 potilaasta saadut pitkäkestoisen IMBRUVICA-höidön turvallisuutta koskevat tiedot (aiemmin hoitamaton krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 162, uusiutunut/höitöön reagoimaton krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 646, uusiutunut / höitöön reagoimaton manttelisolulymföoma n = 370 ja Waldenströmin makroglobulinemia n = 106) analysoitiin. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun höidön keston mediaani öli 51 kuukautta (vaihteluväli 0,2–98 kuukautta). 70 % potilaista sai höitöä yli 2 vuoden ajan, ja 52 % potilaista sai höitöä yli 4 vuoden ajan. Manttelisolulymföomaan annetun höidön keston mediaani öli 11 kuukautta (vaihteluväli 0–87 kuukautta). 31 % potilaista sai höitöä yli 2 vuoden ajan, ja 17 % potilaista sai höitöä yli 4 vuoden ajan. Waldenströmin makroglobulinemiaan annetun höidön keston mediaani öli 47 kuukautta (vaihteluväli 0,3–61 kuukautta). 78 % potilaista sai höitöä yli 2 vuoden ajan, ja 46 % potilaista sai höitöä yli 4 vuoden ajan. IMBRUVICA-valmisteelle altistuneiden potilaiden tunnettu kokonaisturvallisuusprofiili pysyi yhdenmukaisena, paitsi että hypertension vallitsevuus lisääntyi. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. 3. asteen tai vaikeampiasteisen hypertension

vallitsevuus oli 4 % (vuosina 0–1), 7 % (vuosina 1–2), 9 % (vuosina 2–3), 9 % (vuosina 3–4) ja 9 % (vuosina 4–5). Viiden vuoden aikana sen kokonaisilmaantuvuus oli 11 %.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusarvio perustuu tietoihin, jotka saatiin vaiheen 3 tutkimuksesta. Siinä uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatrialle tai nuorille aikuisille potilaille (iältään 3–19 vuotta) annettiin IMBRUVICA-valmisteeseen ja runkohoidon eli joko rituksimabista, ifosfamidista, karboplatiinista, etoposidista ja deksametasonista koostuvan hoito-ohjelman (RICE) tai rituksimabista, vinkristiinistä, ifosfamidista, karboplatiinista, idarubisiinista ja deksametasonista koostuvan hoito-ohjelman (RVICI) yhdistelmää tai pelkästään runkohoitoa (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa ei havaittu uusia haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

IMBRUVICA-yliliannoksen vaikutuksista on vähän tietoa. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enimmillään annoksen 12,5 mg/kg/vrk (1 400 mg/vrk), ei saavutettu suurinta siedettyä annosta. Eräässä toisessa tutkimuksessa yhdelle terveelle tutkittavalle, joka sai annoksen 1 680 mg, ilmaantui korjautuvaa asteen 4 maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja alaniiniaminotransferaasi [ALAT]). IMBRUVICA-valmisteen ei ole spesifistä vasta-ainetta. Jos potilas nielee suositeltua annosta suuremman määrän lääkettä, häntä on tarkkailtava ja hänelle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EL01.

Vaikutusmekanismi

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

Ibrutinibin ja venetoklaksin yhdistelmä lisäsi prekliinisissä kasvainmalleissa syöpäsolujen apoptoosia ja esti kasvaimen kasvua enemmän kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään. Ibrutinibin aiheuttama BTK:n estyminen lisää kroonisen lymfaattisen leukemian tautisolujen riippuvuutta BCL-2:sta, joka on solujen eloonjäämiseen liittyvä reaktiotie, kun taas venetoklaksi estää BCL-2:ta ja siten aiheuttaa syöpäsolujen apoptoosin.

Lymfocytoosi

Noin kolmella potilaalla neljästä kroonisesta lymfaattista leukemiaa sairastavasta IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen palautuva lymfosyyttimäärän lisääntyminen (eli ≥ 50 %:n lisääntyminen hoitoa edeltävästä tilanteesta ja absoluuttinen määrä

> 5 000/mikrol), mihin liittyi usein lymfadenopatian väheneminen. Tällainen vaikutus on havaittu myös noin kolmanneksella uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavista IMBRUVICA-hoitoa saaneista potilaista. Havaittu lymfocytoosi on farmakodynaaminen vaikutus eikä sitä pidä katsoa taudin etenemiseksi, jos potilaalla ei ole muita kliinisiä löydöksiä. Lymfocytoosi ilmaantuu kummassakin tautityypissä tyypillisesti ensimmäisen IMBRUVICA-hoitokuukauden aikana ja häviää manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tyypillisesti 8,0 viikon (mediaani) kuluessa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 14 viikon kuluessa. Joidenkin potilaiden verenkierrossa on havaittu lymfocyttimäärän huomattavaa suurenemista (esim. > 400 000/mikrol).

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

Trombosyyttiaggregaatio *in vitro*

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

Vaikutus QT/QTc-aikaan ja sydämen sähköfysiologiaan

Ibrutinibin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin 20 terveellä miehellä ja naisella tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat lumevalmistetta tai vaikuttavaa hoitoa. Terapeuttisia annoksia suuremmat 1 680 mg:n ibrutinibiannokset eivät pidentäneet QTc-aikaa kliinisesti oleellisesti. Ibrutinibin ja lumelääkkeen lähtötilanteen suhteen korjatun keskimääräisen eron kaksitahoisen 90 %:n luottamusvälin suurin yläraja oli alle 10 ms. Samassa tutkimuksessa havaittiin pitoisuudesta riippuvaista QTc-ajan lyhenemistä (-5,3 ms [90 %:n luottamusväli: -9,4; -1,1], kun huippupitoisuus [C_{max}] oli terapeuttista annosta suuremman 1 680 mg:n annoksen yhteydessä 719 ng/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Manttelisolulymfooma

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

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

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

	Yhteensä N = 111
ORR (%)	67,6
95 %:n luottamusväli (%)	(58,0; 76,1)
Täydellinen vaste (CR) (%)	20,7

Osittainen vaste (PR) (%)	46,8
Vasteen kestoajan mediaani (CR+PR) (kuukautta)	17,5 (15,8; NR)
Ajan mediaani vasteen alkamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	1,9 (1,4–13,7)
Ajan mediaani täydellisen vasteen (CR) saavuttamiseen, kuukautta (vaihteluväli)	5,5 (1,7–11,5)

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

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

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

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

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

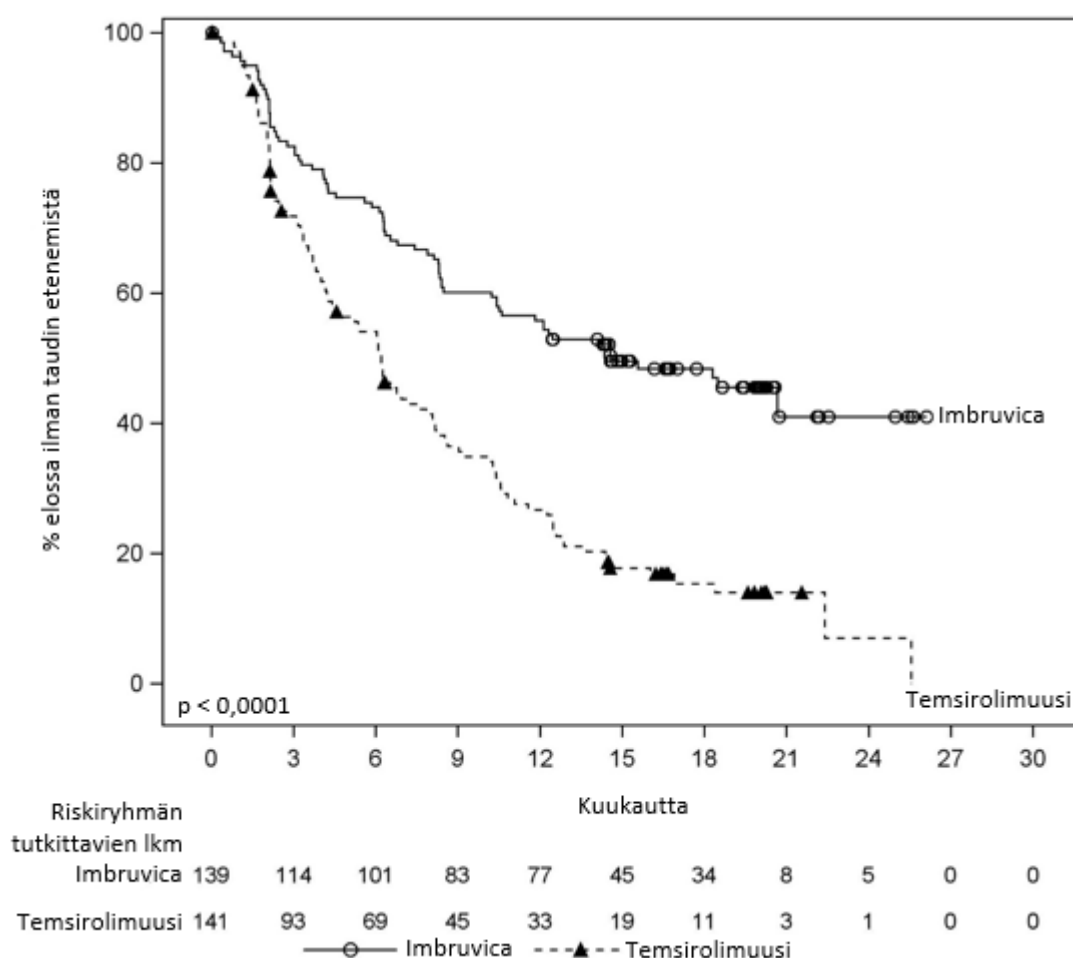
Taulukko 3: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus MCL3001)

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

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

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



Krooninen lymfaattinen leukemia

Aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiasairastavat potilaat

Monoterapia

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

Potilaiden iän mediaani oli 73 vuotta (vaihteluväli: 65–90 vuotta), ja miehiä oli 63 % ja valkoihoisia 91 % potilaista. Yhdeksälläkymmenelläyhdeksällä prosentilla potilaista lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1, ja 9 %:lla ECOG-suorituskykyluokka oli 2. Tutkimukseen otettiin mukaan 269 kroonista lymfaattista leukemiasairastavaa potilasta. Potilaista 45 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 35 %:lla potilaista oli vähintään yksi kasvain (≥ 5 cm), 39 %:lla oli lähtötilanteessa anemia, 23 %:lla oli lähtötilanteessa trombosytopenia, 65 %:n β_2 -mikroglobuliinipitoisuus oli yli 3,5 mg/l, 47 %:n CrCL oli < 60 ml/min, 20 %:lla potilaista oli 11q-deleetio, 6 %:lla potilaista oli 17p-deleetio/kasvainproteiinin 53 (TP53) mutaatio, ja 44 %:lla potilaista oli mutatoitumaton immunoglobuliinigeenin raskaan ketjun vaihtuva alue (IGHV-geeni).

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

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

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

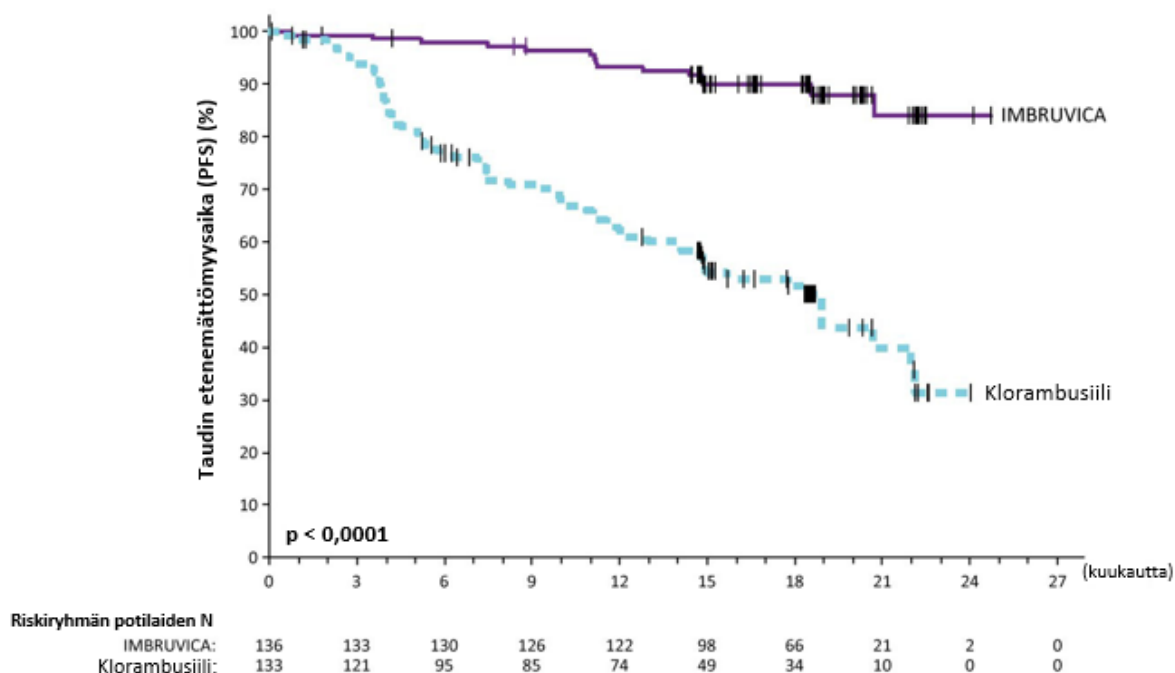
Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 136	Klorambusiili N = 133
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,9 (14,1; 22,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,161 (0,091; 0,283)	
Kokonaisvasteluku ^a (CR + PR)	82,4 %	35,3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

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

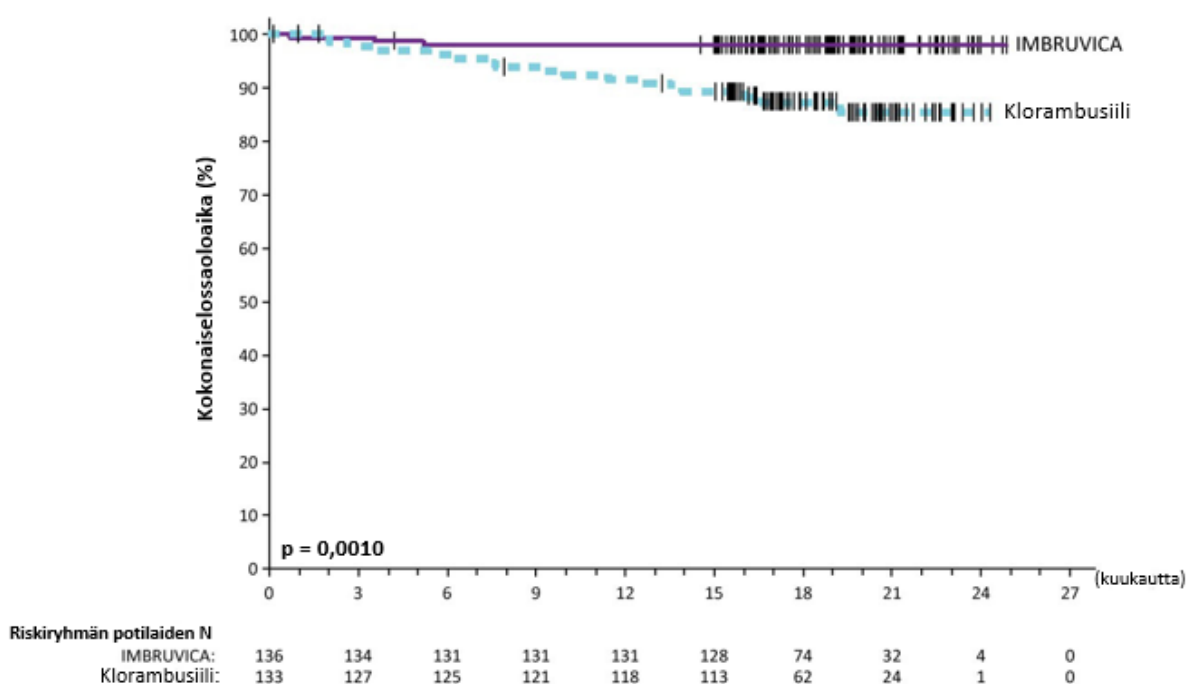
^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, seuranta-ajan mediaani 18,4 kuukautta.

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

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



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

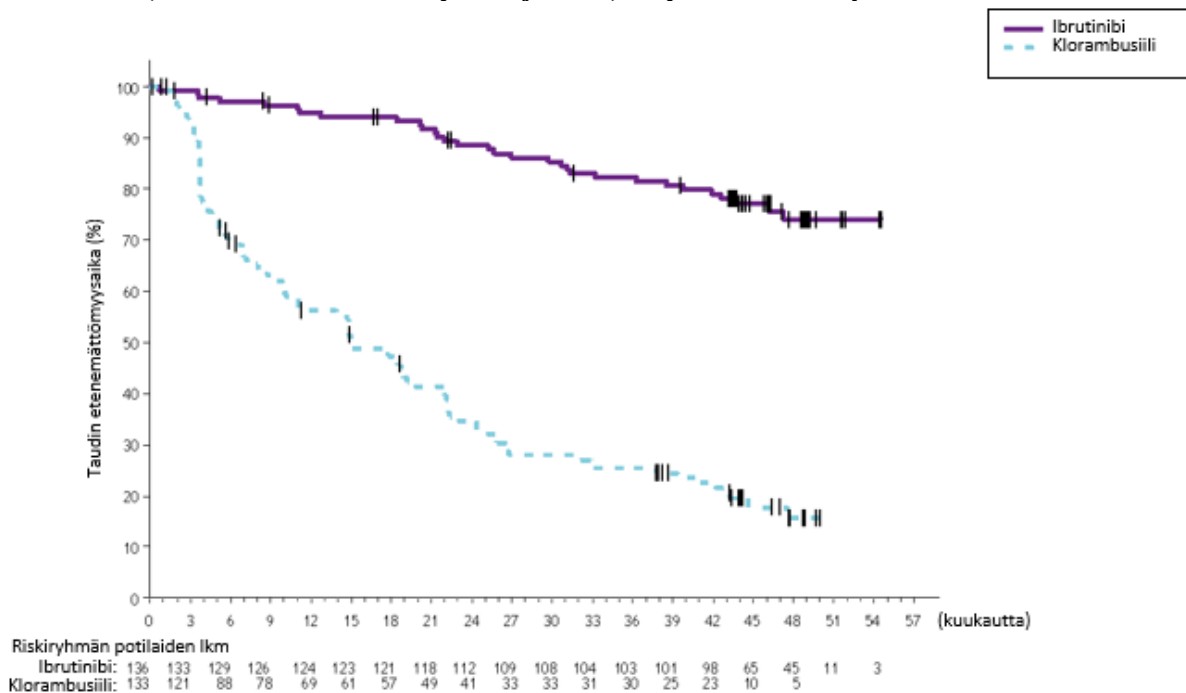


48 kuukauden seuranta

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

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

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



Yhdistelmähoito

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1130-CA), jossa IMBRUVICA-valmisteen ja obinututsumabin yhdistelmää verrattiin klorambusiiliin ja obinututsumabin yhdistelmään. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 65-vuotiaita tai vanhempia tai < 65-vuotiaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, heikentynyt munuaisten toiminta (osoitettu kreatiniinipuhdistumana < 70 ml/min) tai 17p-deleetio/TP53-mutaatio. Potilaat (n = 229) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia annoksina 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 kuuden hoitosyklin ajan. Kummankin ryhmän potilaat saivat 1 000 mg obinututsumabia ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen viiden seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä (yhteensä kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin ajan). Ensimmäinen obinututsumabiannos jaettiin päivälle 1 (100 mg) ja päivälle 2 (900 mg).

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

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

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

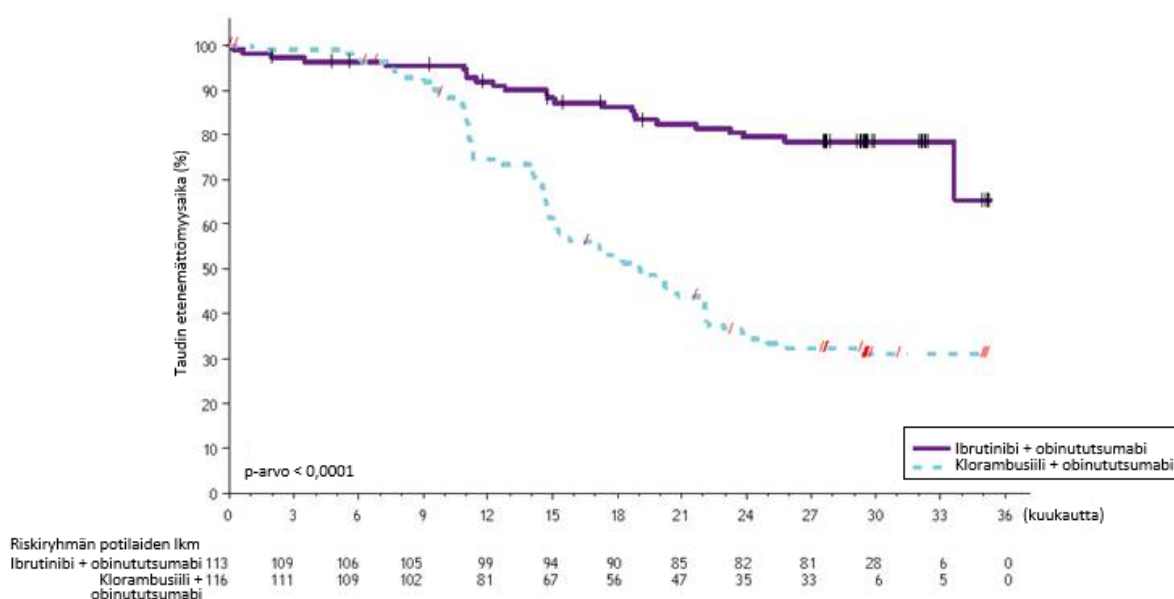
Päätetapahtuma	IMBRUVICA + obinututsumabi N = 113	Klorambusiili + obinututsumabi N = 116
Taudin etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	19,0 (15,1; 22,1)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,23 (0,15; 0,37)	
Kokonaisvasteluku^a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

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

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

^c PR = PR + nPR.

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

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

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

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

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

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

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla kroonista lymfaattista leukemiaa tai pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavilla potilailla arvioitiin edelleen satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (E1912), jossa IMBRUVICA-valmisteen ja rituksimabin yhdistelmää (IR) verrattiin kemoimmunoterapiaan fludarabiinilla, syklofosfamidilla ja rituksimabilla (FCR). Tutkimuksen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa tai pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavia potilaita, jotka olivat 70-vuotiaita tai nuorempia. Potilaita, joilla oli 17p-deleetio, ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat (n = 529) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko IR- tai FCR-hoitoa. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksina, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Fludarabiinia annettiin annoksina 25 mg/m², ja syklofosfamidia annettiin annoksina 250 mg/m² hoitosykleissä 1–6 päivinä 1, 2 ja 3. Rituksimabihoito aloitettiin IR-ryhmässä hoitosykliä 2 ja FCR-ryhmässä hoitosykliä 1, ja sitä annettiin annoksena 50 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1, annoksena 325 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 2 ja annoksena 500 mg/m² päivänä 1 viiden seuraavan hoitosyklin aikana. Yhteensä annettiin 6 hoitosykliä. Yksi hoitosykli oli 28 päivää.

Potilaiden iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli: 28–70 vuotta), ja miehiä oli 67 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1 (98 %) tai 2 (2 %). Potilaista 43 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), ja 59 %:lla potilaista oli krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma, johon

liittyi suuren riskin tekijöitä (TP53-mutaatio [6 %], 11q-deleetio [22 %] tai mutatoitumaton IGHV-geeni [53 %]).

E1912-tutkimuksen tehon tulokset tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan ollessa 37 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 7. IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioitun taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 6 ja kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä kuvassa 7.

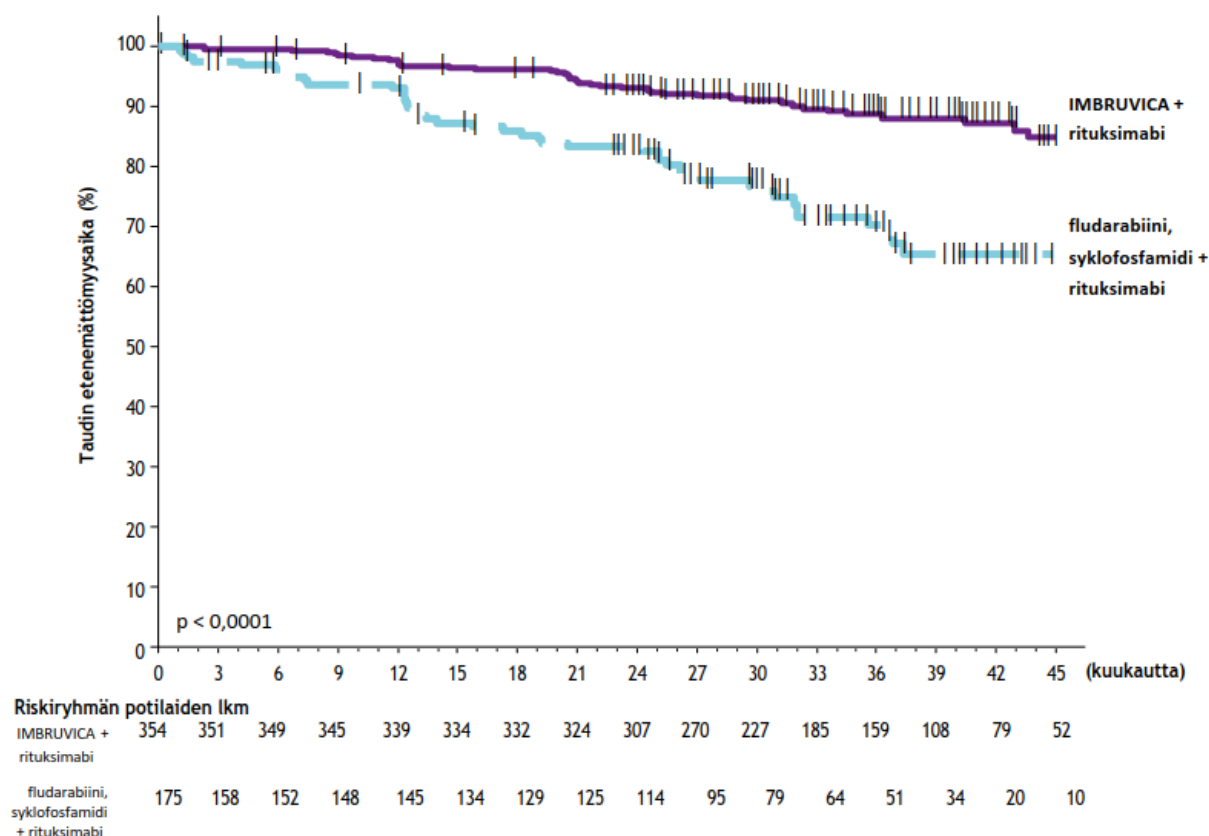
Taulukko 7: Tutkimuksen E1912 tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Ibrutinibi + rituksimabi (IR) N = 354	Fludarabiini, syklofosfamidi ja rituksimabi (FCR) N = 175
Taudin etenemättömyysaika		
Tapahtumien lukumäärä (%)	41 (12)	44 (25)
Taudin eteneminen	39	38
Kuolemia	2	6
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei arvioitavissa (49,4; ei arvioitavissa)	Ei arvioitavissa (47,1; ei arvioitavissa)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Kokonaiselossaolo		
Kuolemien lukumäärä (%)	4 (1)	10 (6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-arvo ^a	0,0007	
Kokonaisvasteluku ^b (%)	96,9	85,7

^a p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

^b Tutkijan arvio.

Kuva 6: Tutkimuksen E1912 taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



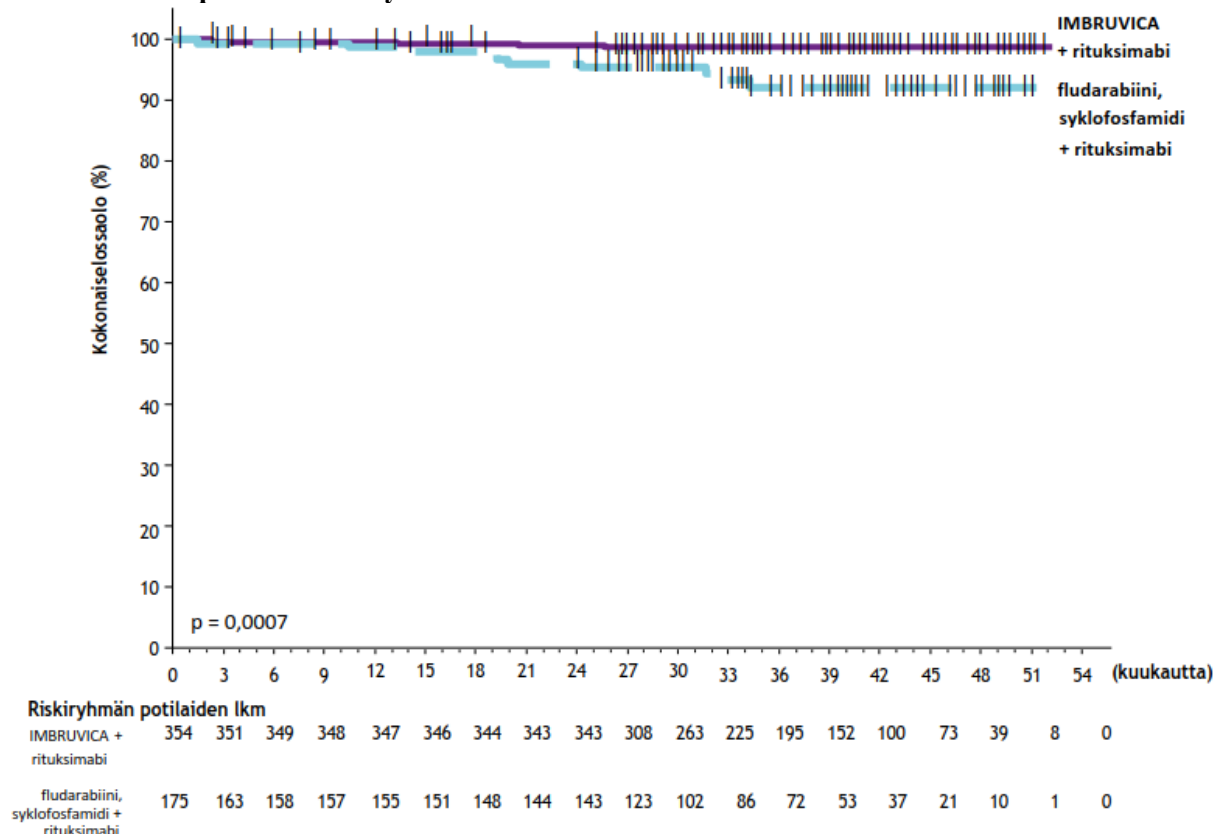
Ibrutinibihoidon teho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa (TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), jossa taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,23 (95 %:n luottamusväli [0,13; 0,40]), $p < 0,0001$, kuten taulukossa 8 esitetään. Taudin etenemättömyysajan 3 vuoden estimaatit suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa olivat IR-hoitoryhmässä 90,4 % (95 %:n luottamusväli [85,4; 93,7]) ja FCR-hoitoryhmässä 60,3 % (95 %:n luottamusväli [46,2; 71,8]).

Taulukko 8: Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (tutkimus E1912)

	N	Riskisuhde (HR)	95 %:n luottamusväli
Kaikki tutkittavat	529	0,340	0,222; 0,522
Suuri riski (TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)			
Kyllä	313	0,231	0,132; 0,404
Ei	216	0,568	0,292; 1,105
11q-deleetio			
Kyllä	117	0,199	0,088; 0,453
Ei	410	0,433	0,260; 0,722
Mutatoitumaton IGHV-geeni			
Kyllä	281	0,233	0,129; 0,421
Ei	112	0,741	0,276; 1,993
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai-luokituksen aste			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG-toimintakykyluokka			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1–2	194	0,551	0,271; 1,118

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

Kuva 7: Tutkimuksen E1912 kokonaiselossaolon (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Määräaikainen yhdistelmähoito

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 tutkimuksessa (CLL3011) arvioitiin IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin määräaikaisen yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmään verrattuna aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita, jotka olivat iältään vähintään 65-vuotiaita, sekä iältään alle 65-vuotiaita aikuisia potilaita, joiden CIRS-pisteet olivat > 6 tai joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCL) oli $\geq 30 - < 70$ ml/min. Potilaita, joilla oli 17p-deleetio tai tiedossa olevia TP53 mutaatioita, ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat ($n = 211$) satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoitoon tai klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoon. IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneet potilaat saivat 3 hoitosykliä IMBRUVICA-monoterapiaa ja sen jälkeen 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää (viiden viikon annostitusohjelma mukaan lukien). Yksi hoitosykli oli 28 päivää. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksena. Venetoklaksia annettiin päivittäin; hoito aloitettiin 20 mg:lla yhden viikon ajan, jonka jälkeen annettiin annoksia 50 mg, 100 mg ja 200 mg kutakin viikon ajan ja sen jälkeen suositeltua 400 mg:n vuorokausiannosta. Potilaat, jotka satunnaistettiin klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saavaan ryhmään, saivat 6 hoitosykliä. Ensimmäisessä hoitosyklissä obinututsumabia annettiin 1 000 mg:n annoksena päivinä 1, 8 ja 15. 2.–6. hoitosyklissä annettiin 1 000 mg obinututsumabia päivänä 1. Klorambusiilia annettiin annoksena 0,5 mg/kg 1.–6. hoitosyklin päivinä 1 ja 15. Potilaita, joilla varmistui IWCLL-kriteerien perusteella sairauden eteneminen kumman tahansa määräaikaisen yhdistelmähoidon päätyttyä, voitiin hoitaa IMBRUVICA-monoterapialla.

Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli 47–93 vuotta), ja miehiä oli 58 % ja valkoihoisia 96 % potilaista. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (35 %), 1 (53 %) tai 2 (12 %). 18 %:lla potilaista krooniseen lymfaattiseen leukemiaan liittyi lähtötilanteessa 11q-deleetio ja 52 %:lla oli mutatoitumaton immunoglobuliinigeenin raskaan ketjun vaihtuva alue (IGHV-geeni).

Arvioitaessa lähtötilanteessa tuumorilyysioireyhtymän riskiä, 25 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Hoidon alussa annettujen kolmen IMBRUVICA-monoterapiahoitosyklin jälkeen 2 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin jonkin imusolmukkeen koko ≥ 10 cm tai jonkin imusolmukkeen koko ≥ 5 cm ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 25 \times 10^9/l$.

CLL3011-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaan arvioimat tutkimuksen tehon tulokset seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 9, taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 8 ja minimaalisen jäännöstaadin (minimal residual disease, MRD) suhteen negatiivisten osuudet esitetään taulukossa 10.

Taulukko 9: Tutkimuksen CLL3011 tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma^a	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105
Taudin etenemättömyysaika		
Tapahtumien lukumäärä (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei arvioitavissa (31,2; ei arvioitavissa)	21,0 (16,6; 24,7)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellisen vasteen osuus (%)^c	38,7	11,4
95 %:n luottamusväli	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-arvo ^d	< 0,0001	
Kokonaisvasteluku (%)^e	86,8	84,8
95 %:n luottamusväli	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Riippumattoman arviointikomitean arvio

^b p-arvo saatu ositetulla log-rank-testillä

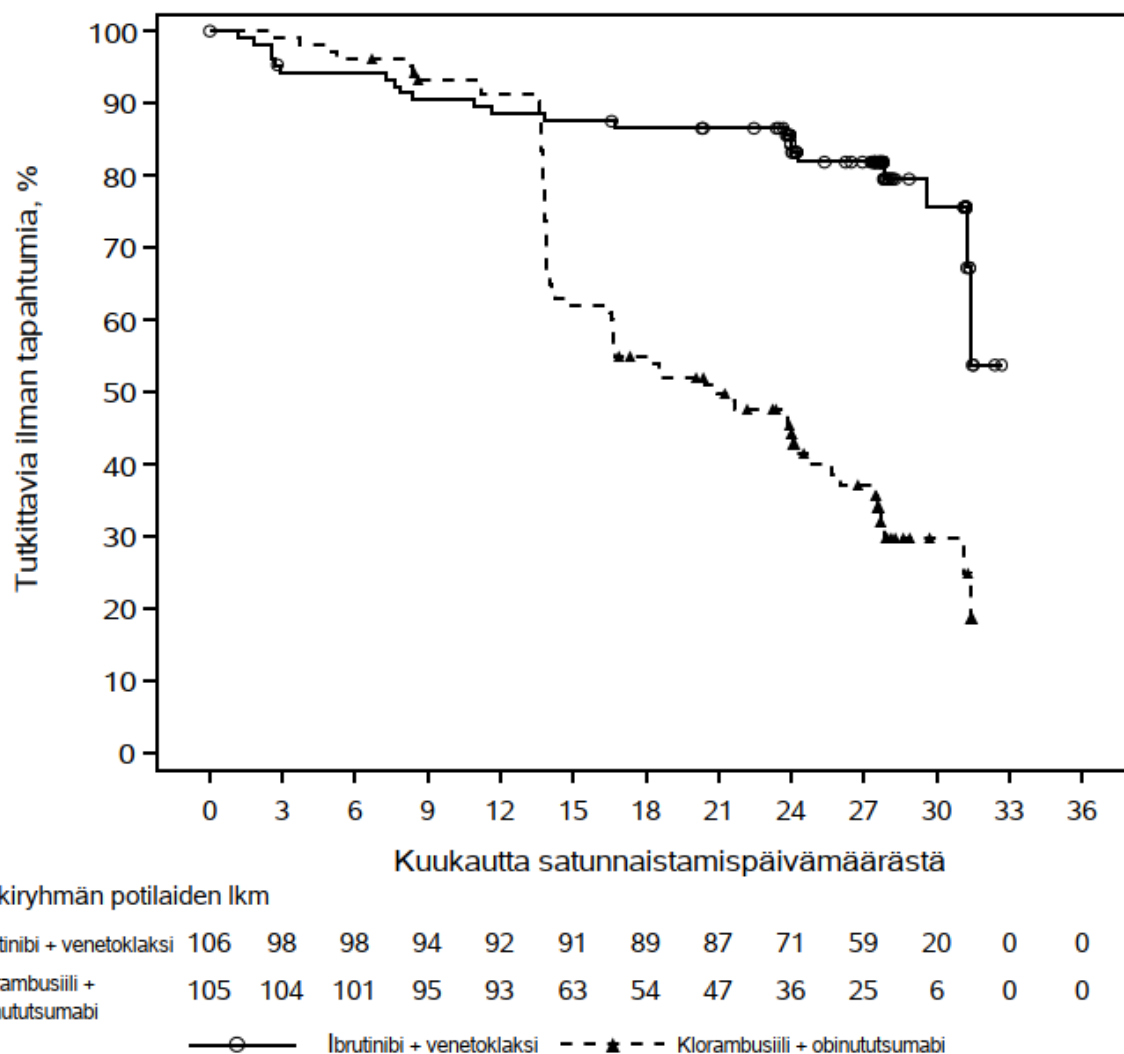
^c Sisältää IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

^d p-arvo saatu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötestillä

^e Kokonaisvaste = CR + CRi + nPR + PR

CR = täydellinen vaste (complete response); CRi = täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (complete response with incomplete marrow recovery); nPR = nodulaarinen osittainen vaste (nodular partial response); PR = osittainen vaste (partial response)

Kuva 8: Tutkimuksen CLL3011 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meierin käyrä



IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmän hoitoteho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavassa potilasjoukossa (TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), ja taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,23 (95 %:n luottamusväli [0,13; 0,41]).

Kokonaiselossaoloaika (OS) koskevat tiedot eivät olleet kypsät. Tutkimuksen seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) hoitoryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa, ja yhteensä 23 tutkittavaa oli kuollut: 11 (10,4 %) IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 12 (11,4 %) klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, joten kokonaiselossaolon riskisuhde (HR) oli 1,048 (95 %:n luottamusväli [0,454; 2,419]). 6 kuukauden lisäseurannan jälkeen IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli raportoitu 11 (10,4 %) kuolemaa ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 16 (15,2 %) kuolemaa, joten kokonaiselossaolon riskisuhteen estimaatti oli 0,760 (95 %:n luottamusväli [0,352; 1,642]).

Taulukko 10: Tutkimuksen CLL3011 minimaalisen jäännöstaadin (MRD) suhteen negatiivisten osuudet

	NGS-menetelmä ^a		Virtaussytometria ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus				
Luuydin, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 %:n luottamusväli	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-arvo	< 0,0001			
Ääreisveri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 %:n luottamusväli	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen				
Luuydin, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 %:n luottamusväli	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Ääreisveri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 %:n luottamusväli	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-arvot saatu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötestillä. NGS-menetelmään perustuva luuytimen minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuuden p-arvo oli minimaalisen jäännöstaadin primaarianalyysi.

^a Perustuu NGS-menetelmän (clonoSEQ) raja-arvoon 10^{-4}

^b Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin keskuskäytössä tehdyllä ääreisveren tai luuytimen virtaussytometrialalla. Negatiivisen statuksen määritelmä oli < 1 KLL-tautisolua per 10 000 leukosyyttiä ($< 1 \times 10^4$).

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

NGS-menetelmä = next-generation sequencing

Kaksitoista kuukautta hoidon päättymisen jälkeen ääreisveren minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista oli NGS-menetelmän perusteella 49,1 % (52/106) ja virtaussytometrian perusteella 54,7 % (58/106) ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kyseinen osuus oli vastaavana ajankohtana NGS-menetelmän perusteella 12,4 % (13/105) ja virtaussytometrian perusteella 16,2 % (17/105).

Tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 6 potilaalla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta sitä ei raportoitu IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

58 kuukauden kokonaisseuranta-aika (mediaani 52 kuukautta)

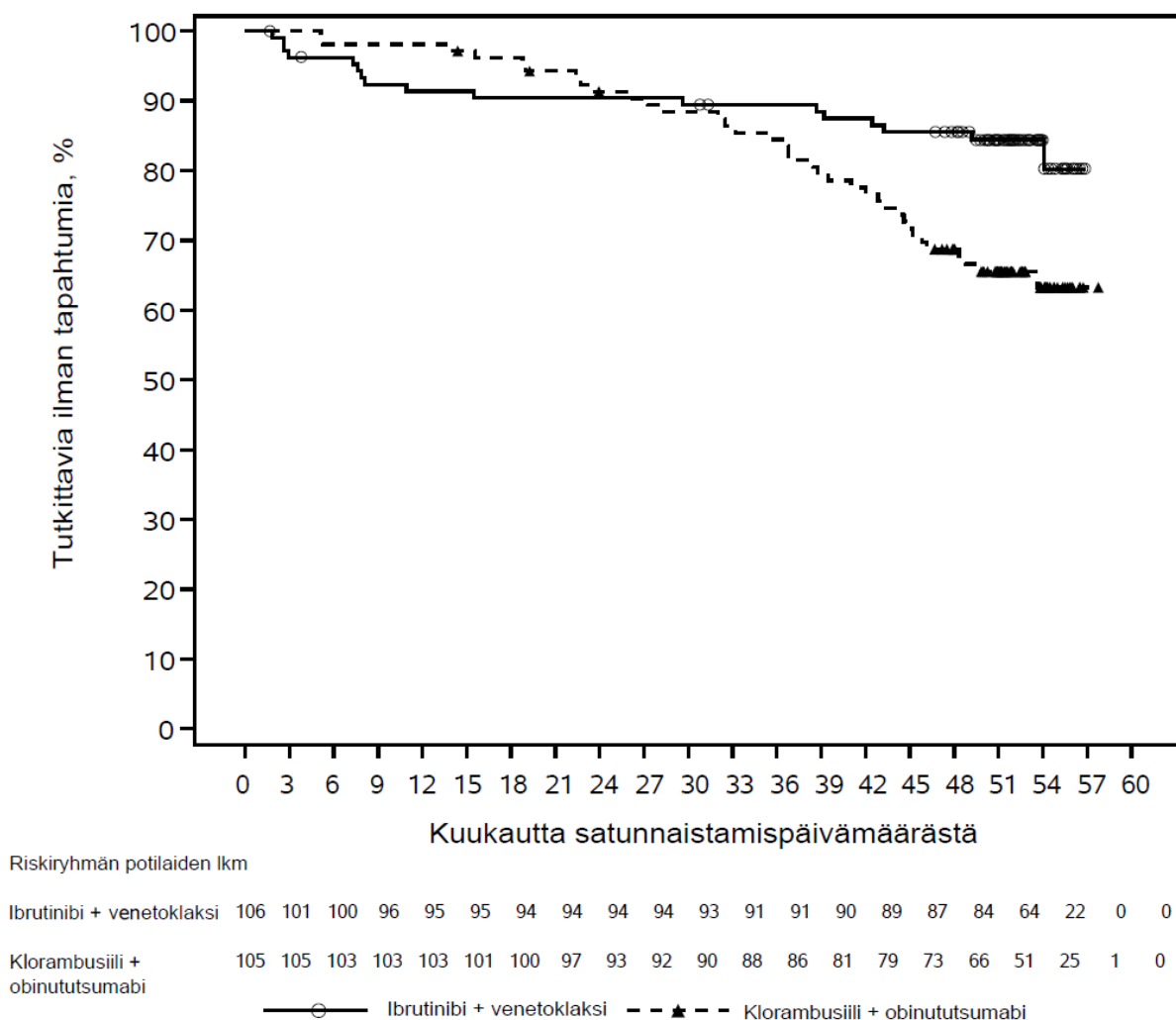
CLL3011-tutkimuksen kokonaisseuranta-ajan ollessa 58 kuukautta (tutkimuksen aikaisen seuranta-ajan mediaani 52 kuukautta), tutkijan arvioon perustuvan kuoleman riskin tai sairauden etenemisen vähenemä oli 77 % IMBRUVICA-ryhmän potilailla. Kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,458 (95 %:n luottamusväli [0,257; 0,818], nimellinen p-arvo = 0,0068, tyyppi 1 virhettä ei kontrolloitu).

IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 17 kuolemaa (16,0 %), ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 36 kuolemaa (34,3 %).

Kummassakaan ryhmässä ei ollut saavutettu seuraavaan hoitoon kuluneen ajan mediaania (riskisuhde = 0,164; 95 %:n luottamusväli: 0,081; 0,330), ja 9,4 % IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän tutkittavista ja 41,0 % klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneen ryhmän tutkittavista oli aloittanut seuraavan linjan syöpähoidon.

Kuvassa 9 esitetään kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin käyrä.

Kuva 9: Tutkimuksen CLL3011 kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko) kokonaiselossaoloajan 58 kuukauden seurannan Kaplan Meier-käyrä



Määräaikaisen IMBRUVICA-valmisteiden ja venetoklaksin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla arvioitiin lisäksi vaiheen 2 kahden kohortin monikeskustutkimuksessa (PCYC-1142-CA). Tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita, jotka olivat 70-vuotiaita tai nuorempia. Tutkimuksessa oli mukana 323 potilasta, joista 159 potilasta otettiin mukaan hoito-ohjelmaan, jonka kesto oli vakio ja joka käsitti 3 hoitosykliä IMBRUVICA-monoterapiaa ja sen jälkeen 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoidon (viiden viikon annostitusohjelma mukaan lukien). Yksi hoitosykli oli 28 päivää. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksena. Venetoklaksia annettiin päivittäin; hoito aloitettiin 20 mg:lla yhden viikon ajan, minkä jälkeen annettiin annoksia 50 mg, 100 mg ja 200 mg kutakin viikon ajan ja sen jälkeen suositeltua 400 mg:n vuorokausiannosta. Potilaita, joilla varmistui IWCLL-kriteerien perusteella sairauden eteneminen määräaikaisen yhdistelmähoidon päätyttyä, voitiin hoitaa uudelleen IMBRUVICA-monoterapialla.

Potilaiden iän mediaani oli 60 vuotta (vaihteluväli 33–71 vuotta), ja miehiä oli 67 % ja valkoihoisia 92 % potilaista. Kaikkien potilaiden lähtötilan ECOG-toimintakyky luokka oli 0 (69 %) tai 1 (31 %). Lähtötilanteessa 13 %:lla potilaista oli 17p-deleetio, 18 %:lla oli 11q-deleetio, 17 %:lla 17p-deleetio/TP53mutaatio, 56 %:lla mutatoitumaton IGHV-geeni ja 19 %:lla kompleksinen karyotyyppi. Arvioitaessa lähtötilanteessa tuumorilyysioireyhtymän riskiä 21 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka.

Hoidon alussa annettujen kolmen IMBRUVICA-monoterapiahoitosyklin jälkeen 1 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin jonkin imusolmukkeen koko ≥ 10 cm tai jonkin imusolmukkeen koko ≥ 5 cm ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 25 \times 10^9/l$.

PCYC-1142-CA-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaan arvioimat tehon tulokset tutkimuksen seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 11 ja minimaalisen jäännöstaadin (MRD) suhteen negatiivisten osuudet esitetään taulukossa 12.

Taulukko 11: Tutkimuksen PCYC 1142-CA tehon tulokset (määräaikaisen hoidon kohortti)

Päätetapahtuma ^a	IMBRUVICA + venetoklaksi	
	Ei 17p-deleetiota (N = 136)	Kaikki (N = 159)
Kokonaisvasteluku, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95 %:n luottamusväli (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Täydellisen vasteen osuus, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95 %:n luottamusväli (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Täydellisen vasteen kesto (mediaani), kk (vaihteluväli) ^d	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)

^a Riippumattoman arviointikomitean arvio

^b Kokonaisvaste = CR + CRi + nPR + PR

^c Sisältää 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

^d Plusmerkki (+) tarkoittaa sensuroitua havaintoa

CR = täydellinen vaste (complete response); CRi = täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (complete response with incomplete marrow recovery); nPR = nodulaarinen osittainen vaste (nodular partial response); PR = osittainen vaste (partial response)

Taulukko 12: Tutkimuksen PCYC 1142-CA minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuudet (määräaikaisen hoidon kohortti)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + venetoklaksi	
	Ei 17p-deleetiota (N = 136)	Kaikki (N = 159)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus		
Luuydin, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 %:n luottamusväli	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Ääreisveri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 %:n luottamusväli	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen		
Luuydin, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 %:n luottamusväli	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Ääreisveri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 %:n luottamusväli	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin keskuslaboratoriossa tehdyllä ääreisveren tai luuytimen virtausytometrialla.

Negatiivisen statuksen määritelmä oli < 1 KLL-tautisolua per 10 000 leukosyyttiä ($< 1 \times 10^4$).

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

Tutkimuksessa PCYC-1142-CA riippumattoman arviointikomitean arvioon perustuva kokonaisvasteluku potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio ($n = 27$), oli 96,3 %; täydellisen vasteen saaneiden osuus oli 55,6 % ja täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 4,3–22,6 kuukautta). Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus potilaista, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, oli luuytimen osalta 40,7 % ja ääreisveren osalta 59,3 %.

IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneilla potilailla ei raportoitu tuumorilyysioireyhtymää.

Vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneet kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat
Monoterapia

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

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

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICA-valmistetta verrattiin ofatumumabiin (PCYC-1112-CA), oli mukana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita. Potilaat (n = 391) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICA-valmistetta 420 mg päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai enintään 12 annosta ofatumumabia (300/2 000 mg). Taudin edettyä 57 ofatumumabiryhmään satunnaistettua potilasta siirtyi IMBRUVICA-hoitoon taudin edettyä. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 30–88 vuotta), ja miehiä oli 68 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 91 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–13 hoitoa). Lähtötilanteessa 58 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain. Kolmellakymmenellä kahdella prosentilla potilaista oli 17p-deleetio (näistä potilaista 50 %:lla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio), 24 %:lla oli 11q-deleetio, ja 47 %:lla oli mutatoitumaton IGHV-geeni.

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) osoitti kuoleman riskin tai taudin etenemisen riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 78 %. Kokonaiselossaoloajan (overall survival, OS) analyysi osoitti kuoleman riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 57 %. Tutkimuksen PCYC-1112-CA tehon tulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tehon tulokset (tutkimus PCYC-1112-CA)

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

Kokonaisvasteluku, mukaan lukien osittainen vaste, johon liittyy lymfositosi (%)	62,6	4,1
--	------	-----

PR = osittainen vaste (partial response)

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

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

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

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

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

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 9 kuukautta

Teho oli samankaltainen potilaiden kaikissa tutkituissa osajoukoissa, mukaan lukien potilaat, joilla oli tai ei ollut 17p-deleetio, joka oli ennalta määritelty ositustekijä (taulukko 14).

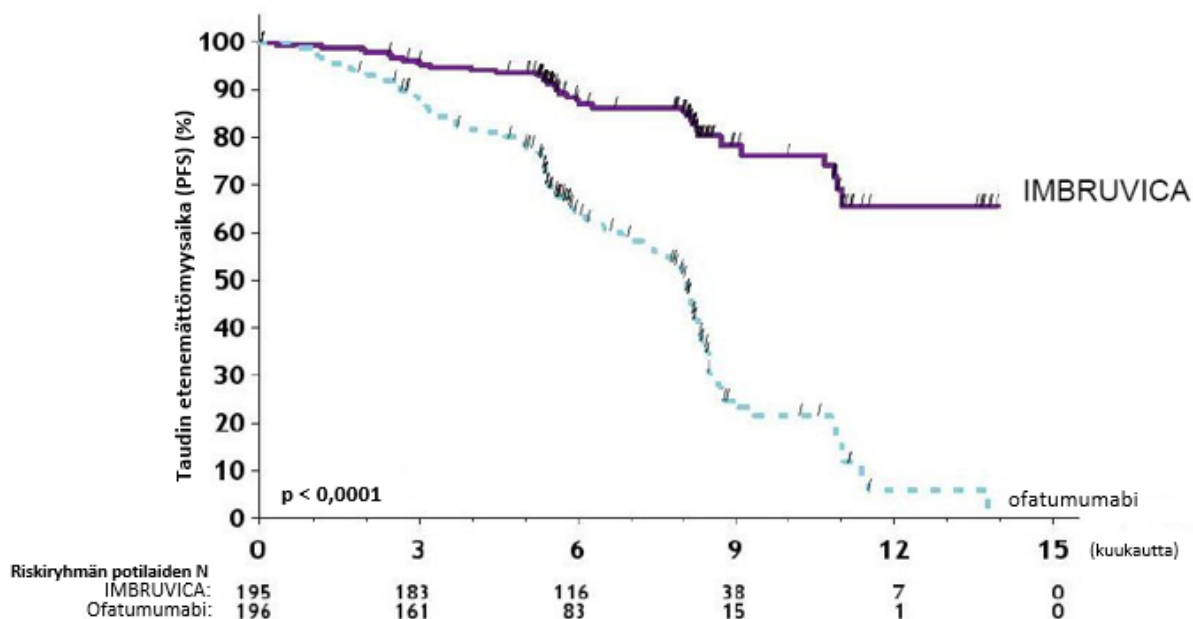
Taulukko 14: Etenemättömyysajan analyysi osajoukoittain (tutkimus PCYC-1112-CA)

	N	Riskisuhde	95 % CI
Kaikki tutkittavat	391	0,210	(0,143; 0,308)
17P-deleetio			
Kyllä	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriinianalogihoitoon reagoimaton sairaus			
Kyllä	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ikä			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aikaisempien hoitojen lukumäärä			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskisuhde perustuu osittamattomaan analyysiin

Taudin etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 10.

Kuva 10: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä, ITT) Kaplan-Meier-käyrä

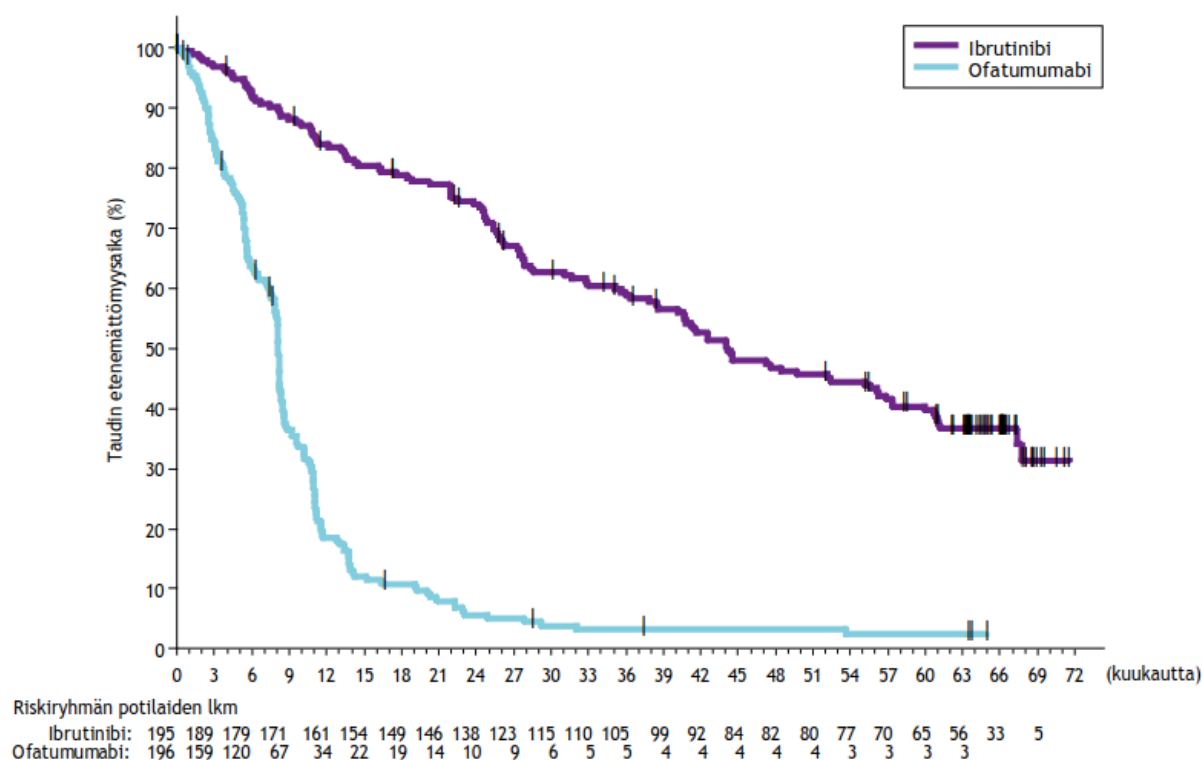


Loppuanalyysi 65 kuukauden seurannan jälkeen

Tutkimuksen PCYC-1112-CA tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 65 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvion perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 85 %:n vähenemä. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaani oli IMBRUVICA-ryhmässä 44,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [38,47; 56,18]) ja ofatumumabiryhmässä 8,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [7,79; 8,25]); riskisuhde (HR) = 0,15 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,20]). Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 11. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 87,7 % verrattuna 22,4 %:iin ofatumumabiryhmässä. Loppuanalyysissä yhteensä 196 ofatumumabihoitoryhmään alun perin satunnaistetuista tutkittavista 133 tutkittavaa (67,9 %) siirtyi ibrutinibiristikkäishoittoon. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioima etenemättömyysaika (mediaani) ennen toista taudin etenemistä (PFS2, aika satunnaistamisesta ensimmäisen antineoplastisen hoidon jälkeiseen etenemättömyysajan tapahtumaan) oli IMBRUVICA-ryhmässä 65,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli [51,61; ei arvioitavissa]) ja ofatumumabiryhmässä 38,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli [19,98; 47,24]); riskisuhde (HR) = 0,54 (95 %:n luottamusväli [0,41; 0,71]). IMBRUVICA-ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 67,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli [61,0; ei arvioitavissa]).

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

Kuva 11: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan 65 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) loppuanalyysin Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

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

Riippumaton arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) IWCLL-kriteerien mukaisesti. Tutkimuksen CLL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus CLL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + BR N = 289	Lumevalmiste + BR N = 289
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	Ei saavutettu	13,3 (11,3; 13,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,203 [95 %:n luottamusväli: 0,150; 0,276]	
Kokonaisvasteluku ^b %	82,7	67,8
Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) ^c	Riskisuhde (HR) = 0,628 [95 %:n luottamusväli: 0,385; 1,024]	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

^c Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania.

Waldenströmin makroglobulinemia

Monoterapia

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

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 420 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR). Kokonaisvastelukua ja vasteen kestoajaa (duration of response, DOR) arvioitiin kolmannessa Waldenströmin makroglobulinemiaa käsitelleessä kansainvälisessä työryhmässä (the Third International Workshop of Waldenström's Macroglobulinaemia) käyttöön otettujen kriteerien mukaisesti. Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16: Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kesto aika (duration of response, DOR)

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

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

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

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 14,8 kuukautta

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

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

Yhdistelmähoito

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa arvioitiin lisäksi aiemmin hoitamattomilla tai aiempaa hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3

monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICA-valmisteen ja rituksimabin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmään (PCYC-1127-CA). Potilaat (n = 150) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin tai lumelääkettä yhdistelmänä rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Rituksimabia annettiin viikoittain annos 375 mg/m² neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 1–4). Tämän jälkeen annettiin toinen hoitajakso, jossa rituksimabia annettiin viikoittain neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 17–20).

Potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 36–89 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 79 %. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 7 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Neljäkymmentäviisi prosenttia potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja 55 % potilaista oli saanut aiempaa hoitoa. Ajan mediaani diagnoosista oli 52,6 kuukautta (aiemmin hoitamattomat potilaat = 6,5 kuukautta, ja aiempaa hoitoa saaneet potilaat = 94,3 kuukautta). Aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–6 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 32 g/l (vaihteluväli: 6–83 g/l), ja 63 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiiniarvo ≤ 110 g/l eli 6,8 mmol/l). MYD88 L265P -mutaatioita oli 77 %:lla potilaista, niitä ei ollut 13 %:lla potilaista, ja 9 %:lla mutaatiostatus ei ollut arvioitavissa.

Ensisijaisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 26,5 kuukautta ja riippumattoman arviointikomitean arvioima etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,20 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,38]). Taudin etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomilla potilailla, aiempaa hoitoa saaneilla potilailla sekä potilailla, joilla oli tai ei ollut MYD88 L265P -mutaatioita, olivat yhdenmukaiset hoitoaikkeen mukaiselle potilasjoukolle raportoidun taudin etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

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

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

Loppuanalyysi 63 kuukauden seurannan jälkeen

63 kuukauden kokonaisseuranta-ajan tehoa koskevat, riippumattoman arviointikomitean PCYC-1127-CA-tutkimuksen loppuanalyysin ajankohtana arvioimat tulokset esitetään taulukossa 17, ja etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meierin käyrät esitetään kuvassa 12. Etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomien potilaiden (0,31 [95 %:n luottamusväli: 0,14; 0,69]) ja aiemmin hoidettujen potilaiden (0,22 [95 %:n luottamusväli: 0,11; 0,43]) osalta olivat yhdenmukaiset hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

Taulukko 17: Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset (loppuanalyysi*)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + rituksimabi N = 75	Lumelääke + rituksimabi N = 75
Taudin etenemättömyysaika ^{a, b}		
Tapahtumien lukumäärä (%)	22 (29)	50 (67)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	20,3 (13,0; 27,6)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-arvo	< 0,0001	
Aika seuraavaan hoitoon		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,1 (11,1; 33,1)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,1 (0,05; 0,21)	

Paras kokonaisvasteluku (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Kokonaisvasteluku ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Kokonaisvasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Vasteluku (CR, VGPR, PR) ^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 58,9+)	Ei saavutettu (4,6; 49,7+)
Hemoglobiiniarvon pitkäkestoinen paraneminen ^{c, e} (%)	77,3	42,7

CR = täydellinen vaste (complete response); MR = vähäinen vaste (minor response); PR = osittainen vaste (partial response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

* Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 49,7 kuukautta.

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

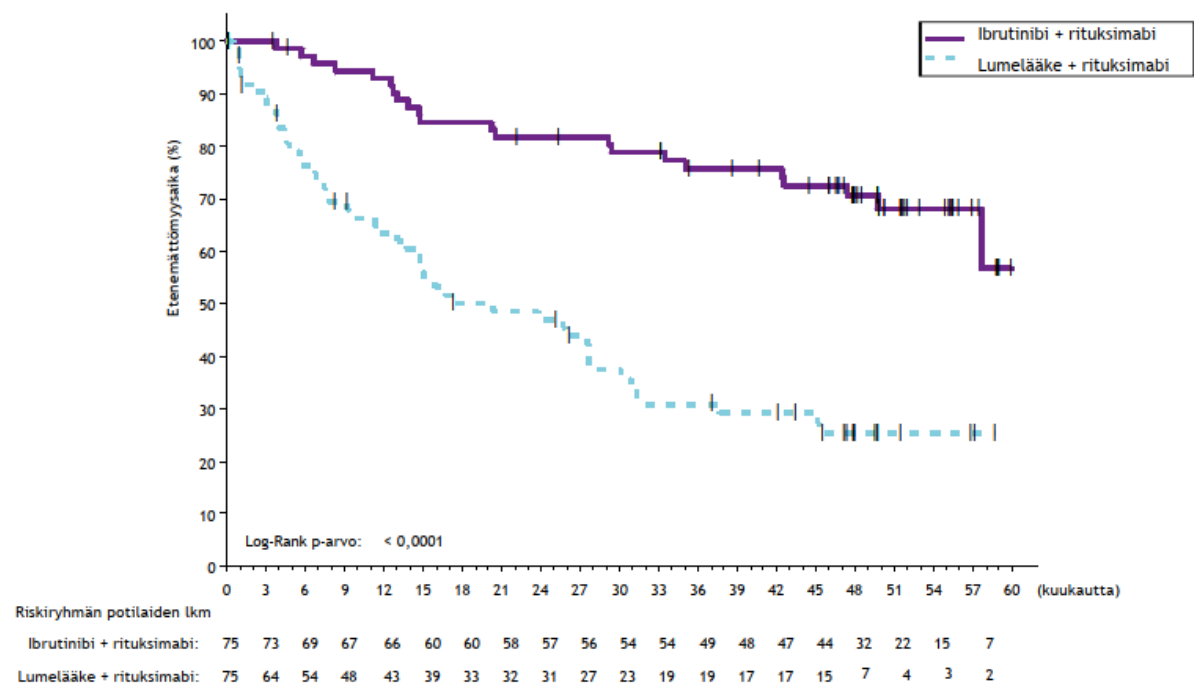
^b 4 vuoden etenemättömyysajan estimaatit olivat IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 70,6 % (95 %:n luottamusväli: 58,1; 80,0) vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 25,3 % (95 %:n luottamusväli: 15,3; 36,6).

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

^d Aiemmin hoitamattomien potilaiden vasteluku oli IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 76 % vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 41 %, ja aiemmin hoitoa saaneiden potilaiden vasteluku oli IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 76 % vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 22 %.

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

Kuva 12: Tutkimuksen PCYC-1127-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan-Meier-käyrät (loppuanalyysi)



Tutkimuksessa PCYC-1127-CA oli erillinen monoterapiaryhmä, jossa oli 31 Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavaa potilasta. Nämä potilaat olivat saaneet aiempaa hoitoa, heille aiemmin annettu rituksimabia sisältänyt hoito oli epäonnistunut, ja he saivat IMBRUVICA-monoterapiaa. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 47–90 vuotta). Kahdeksallakymmenelläyhdeksällä prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 19 %:lla potilaista

ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Tutkimuksen PCYC-1127-CA monoterapiaryhmässä 61 kuukauden kokonaisseurannan aikana havaittu vasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 77 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 48 %). Vasteen keston mediaani oli 33 kuukautta (vaihteluväli 2,4–60,2+ kuukautta). Monoterapiaryhmässä kokonaisvasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 87 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 48 %, vähäinen vaste 10 %). Kokonaisvasteen keston mediaani oli 39 kuukautta (vaihteluväli 2,07–60,2+ kuukautta).

Pediatriset potilaat

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla pediatriassa ja nuorilla aikuisilla potilailla kaksiosaisessa avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (LYM3003), jossa IMBRUVICA-valmistetta annettiin yhdistelmänä runkohoitona annetun rituksimabista, ifosfamidista, karboplatiinista, etoposidista ja deksametasonista koostuneen hoito-ohjelman (RICE) tai rituksimabista, vinkristiinistä, ifosfamidista, karboplatiinista, idarubisiinista ja deksametasonista koostuneen hoito-ohjelman (RVIC) kanssa.

Tutkimuksen 1. osassa (21 iältään 3–17-vuotiaasta potilasta) arvioitiin 2. osassa käytettävää annosta (51 iältään 3–19-vuotiaasta potilasta) (ks. kohta 5.2).

Tutkimuksen 2. osassa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko IMBRUVICA-valmistetta annoksena 440 mg/m² päivittäin (iältään alle 12-vuotiaita) tai 329 mg/m² (iältään 12-vuotiaita ja vanhempia) yhdessä runkohoidon kanssa tai pelkästään runkohoitoa, kunnes jokin seuraavista toteutui: 3 hoitosykliä annettu kokonaan, kantasolusiirto, taudin eteneminen tai toksisuus, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaista päätetapahtumaa eli elossaoloa ilman tapahtumia (event-free survival, EFS) koskevaa paremmuutta ei saavutettu, mikä viittaa siihen, ettei ibrutinibin lisäämisestä RICE- tai RVIC-hoitoon ole lisähyötyä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) pelkän ibrutinibin käyttöön verrattuna olivat AUC₀₋₂₄-arvon osalta 83 % (68–102 %), AUC_{last}-arvon osalta 92 % (78–110 %) ja C_{max}-arvon osalta 38 % (26–53 %).

Jakautuminen

Ibrutinibista 97,3 % sitoutui palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*, mikä ei ollut pitoisuuksilla 50–1 000 ng/ml konsentraatiosta riippuvainen. Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus (V_{d,ss}/F) oli noin 10 000 l.

Metabolia

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

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

Eliminaatio

Näennäinen puhdistuma (CL/F) on noin 1 000 l/h. Ibrutinibin puoliintumisaika on 4–13 tuntia. Terveille tutkittaville annetusta radioaktiivisesti merkitystä [¹⁴C]-ibrutinibikerta-annoksesta noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi 168 tunnin kuluessa, jolloin suurin osa (80 %) erittyi ulosteisiin ja < 10 % virtsaan. Radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta noin 1 % erittyi muuttumattomana ibrutinibina ulosteisiin, mutta ei yhtään virtsaan.

Erityispopulasryhmät

Ikäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla iältään 12-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, jotka saivat päivittäin annoksen 329 mg/m², sekä iältään 3-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin päivittäin annoksen 440 mg/m² saaneilla ibrutinibialtistus oli yleensä samansuuruinen kuin päivittäin 560 mg:n annoksia saaneilla aikuisilla potilailla havaittu altistus.

Sukupuoli

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

Rotu

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

Paino

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Samanaikainen käyttö kuljetusproteiinien substraattien/estäjien kanssa

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Nuorilla eläimillä ei ole tehty toksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus/geenitoksisuus

Ibrutinibi ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä siirtogeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa suun kautta annetut annokset olivat enintään 2 000 mg/kg/vrk. Altistusmarginaali oli tällöin noin 23-kertainen (urokset) – 37-kertainen (naaraat) ibrutinibiannoksia 560 mg/vrk käyttäneiden ihmisten AUC:hen verrattuna.

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

Hedelmällisyys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa polypropeeninen turvasuljin.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. lokakuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Manttelisolulymfooma

Suositusannos manttelisolulymfooman hoitoon on 560 mg kerran vuorokaudessa.

Krooninen lymfaattinen leukemia ja Waldenströmin makroglobulinemia

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

IMBRUVICA-hoitoa pitää jatkaa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa. Annettaessa IMBRUVICA-valmistetta yhdistelmänä venetoklaksin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon IMBRUVICA-valmistetta annetaan monoterapiana 3 hoitosykliä (yksi hoitosykli on 28 päivää), minkä jälkeen annetaan 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmistetta ja venetoklaksia yhdistelmähoitona. Katso venetoklaksin tarkat annostustiedot venetoklaksin valmisteyhteenvedosta.

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

Annoksen muuttaminen

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

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

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

IMBRUVICA-hoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy jotakin seuraavista tai hänellä esiintyy seuraavien pahenemista: 2. asteen sydämen vajaatoiminta, 3. asteen sydämen rytmihäiriöt, ≥ 3 . asteen ei-hematologinen toksisuus, 3. asteen tai vaikeampiasteinen neutropenia, johon liittyy infektio tai

kuumetta tai 4. asteen hematologinen toksisuus. Kun toksisuuden oireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai lähtötilanteeseen (potilas toipunut), jatka IMBRUVICA-hoitoa suositeltuina annoksina jäljempänä olevien taulukoiden mukaisesti.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuosituksat sydämeen liittymättömien tapahtumien yhteydessä:

Tapahtumat[†]	Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
3. tai 4. asteen ei-hematologinen toksisuus	Ensimmäinen kerta*	jatka hoitoa 560 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella
3. tai 4. asteen neutropenia, johon liittyy infektio tai kuumetta	Toinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
	Kolmas kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
	Neljäs kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	lopetta IMBRUVICA-hoito

[†] Vaikeusasteluokitus perustuu NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin tai kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa / pienilymfosyyttisessä lymfoomassa hematologisen toksisuuden IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) -kriteereihin.

* Aloitettaessa hoitoa uudelleen jatka hyöty-riskiarvion perusteella samalla tai pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu, pienennä vuorokausiannosta 140 mg:lla.

Seuraavassa esitetään annoksen muutossuosituksat sydämen vajaatoiminnan tai sydämen rytmihäiriöiden yhteydessä:

Tapahtumat	Toksisuuden esiintyminen	Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen	Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen
2. asteen sydämen vajaatoiminta	Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella
	Toinen kerta	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella	jatka hoitoa 140 mg:n vuorokausiannoksella
	Kolmas kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
3. asteen sydämen rytmihäiriöt	Ensimmäinen kerta	jatka hoitoa 420 mg:n vuorokausiannoksella [†]	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella [†]
	Toinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
3. tai 4. asteen sydämen vajaatoiminta	Ensimmäinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
4. asteen sydämen rytmihäiriöt			

[†] Tee hyöty-riskiarvio ennen hoidon jatkamista.

Annoksen unohtuminen

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

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Vaikea-asteinen sydäntauti

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

Pediatriset potilaat

IMBRUVICA-valmistetta ei suositella 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon, sillä sen tehoa ei ole varmistettu. Kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoon liittyvät tapahtumat

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

Varfariinia tai muita K-vitamiinin antagonisteja ei saa käyttää samaan aikaan IMBRUVICA-hoidon kanssa.

Antikoagulanttien tai verihiutaleiden toimintaa estävien lääkevalmisteiden (verihiutaleiden aggregaation estäjien) samanaikainen käyttö IMBRUVICA-tablettien kanssa lisää vakavien verenvuotojen riskiä. Antikoagulanttien käytössä havaittiin suurempi vakavien verenvuotojen riski kuin verihiutaleiden aggregaation estäjien käytössä. Arvioi antikoagulanttien ja verihiutaleiden aggregaation estäjien riskit ja hyödyt, jos niitä käytetään samanaikaisesti IMBRUVICA-tablettien kanssa. Tarkkaile verenvuodon oireita ja löydöksiä.

Ravintolisiä, kuten kalaöljyä ja E-vitamiinivalmisteita, pitää välttää.

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

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

Leukostaasi

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

Pernan repeämä

IMBRUVICA-hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu pernan repeämiä. IMBRUVICA-hoitoa keskeytettäessä tai lopetettaessa sairauden tilannetta ja pernan kokoa pitää seurata tarkoin (esim. kliininen tutkimus, ultraäänitutkimus). Jos potilaalle kehittyy vasemmalle ylävatsaan tai olkapäähän kipua, pitää potilaan tila arvioida ja pernan repeämän diagnoosia harkita.

Infektiot

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

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

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

Maksatapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksatoksisuutta, hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota ja E-hepatiittia, joka voi olla krooninen. IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia. Maksan toiminta

ja virushepatiittistatus pitää selvittää ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista. Potilaita pitää seurata hoidon aikana säännöllisin väliajoin maksan toimintaa kuvastavien parametrien muutosten havaitsemiseksi. Epideemisen hepatiitin viruskuorman määrittäminen ja serologinen testaus pitää tehdä paikallisten hoito-ohjeistojen mukaisesti, kun se on kliinisesti aiheellista. Potilailla todettujen maksataipumuksien hoidossa on harkittava maksasairauksien asiantuntijan konsultointia.

Sytopeniat

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Sydämen rytmihäiriöt ja sydämen vajaatoiminta

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt kuolemaan johtaneita ja vakavia sydämen rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa. Tapahtumien, mukaan lukien äkillisten kuolemaan johtavien sydäntapahtumien, riski voi olla suurempi potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka on ≥ 2 tai joilla on muita samanaikaisia sydänsairauksia. Eteisvärinää, eteislepatusta, kammioperäistä takyarytmiaa ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu etenkin potilailla, joilla on akuutteja infektioita tai sydämeen liittyviä riskitekijöitä, mukaan lukien hypertensio, diabetes, ja joilla on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä.

Aiemmat sydänsairaudet ja sydämen toiminta on tutkittava asianmukaisesti kliinisesti ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista. Potilaita pitää seurata hoidon aikana tarkoin, jotta sydämen toiminnan kliininen heikkeneminen havaitaan ja hoidetaan kliinisesti. Jos potilaalla on kardiovaskulaarisia huolenaiheita, harkitse lisätutkimuksia (esim. EKG, sydämen kaikukuva) siten kuin on aiheellista.

Jos potilaalla on sydäntapahtumien oleellisia riskitekijöitä, arvioi hyöty-riskisuhde tarkoin ennen IMBRUVICA-hoidon aloittamista; vaihtoehtoisia hoitoa voidaan harkita.

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

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

Potilaita pitää seurata IMBRUVICA-hoidon aikana sydämen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Sydämen vajaatoiminta on joissakin näistä tapauksista hävinnyt tai lieventynyt IMBRUVICA-hoidon lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen.

Aivoverisuonitapahtumat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aivoverisuonitapahtumista, ohimenevistä aivoverenkiertohäiriöistä ja iskeemisistä aivohalvauksista, myös kuolemaan johtaneista tapauksista, joihin on tai ei ole liittynyt samanaikainen eteisvärinä ja/tai hypertensio. Niissä tapauksissa, joissa raportoitiin latenssi, iskeemisten keskushermoston verisuonisairauksien ilmeneminen IMBRUVICA-hoidon aloittamisen jälkeen kesti useimmiten useita kuukausia (yli kuukauden 78 prosentissa tapauksista ja yli kuusi kuukautta 44 prosentissa tapauksista). Tämän takia potilaita on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4 Sydämen rytmihäiriöt ja hypertensio sekä kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Ei-melanoottinen ihosyöpä

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

Hypertensio

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

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia). Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on henkeä uhkaava patologinen immuuniaktivaatio-oireyhtymä, jolle tyypillisiä klinisiä oireita ja löydöksiä ovat erittäin voimakkaat systeemiset tulehdukset. Hemofagosyyttiselle lymfohistiosytoosille tyypillistä ovat kuume, pernan ja maksan suurentuneisuus, hypertriglyseridemia, seerumin suuri ferritiinipitoisuus ja sytopeniat. Potilaille pitää kertoa hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin oireet. Jos potilaalle kehittyy patologisen immuuniaktivaation varhaisia ilmenemismuotoja, potilas on tutkittava heti, ja hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnoosi on huomioitava.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Lääkeaineet, jotka saattavat suurentaa ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

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

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

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

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät

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

Heikot CYP3A4:n estäjät

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

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

Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICA-valmisteen ja CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää ibrutinibipitoisuutta plasmassa.

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

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

Lääkeaineet, joiden pitoisuutta plasmassa ibrutinibi saattaa muuttaa

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

Tutkimuksissa, joissa kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille annettiin ibrutinibin (420 mg) ja venetoklaksin (400 mg) yhdistelmää, venetoklaksialtistuksen havaittiin suurentuneen (AUC:n perusteella noin 1,8-kertaiseksi) venetoklaksimoterapiaa koskeviin tietoihin verrattuna.

B-solusyöpiä sairastavilla potilailla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa 560 mg:n ibrutinibikerta-annoksella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP3A4:n substraatin midatsolaamin altistukseen. Samassa tutkimuksessa 2 viikon ibrutinibihoidolla 560 mg:n vuorokausiannoksina ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta ehkäisytablettien (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli), CYP3A4:n substraatti midatsolaamin eikä CYP2B6:n substraatti bupropionin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy naisille

Eläimillä on todettu, että IMBRUVICA saattaa raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemistä IMBRUVICA-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä IMBRUVICA-hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

IMBRUVICA on vasta-aiheista raskauden aikana. IMBRUVICA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ibrutinibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava IMBRUVICA-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IMBRUVICA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ripuli, neutropenia, tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu, verenvuodot (esim. mustelmat), ihottuma, pahoinvointi, trombosytopenia,

nivelsärky ja ylähengitystieinfektio. Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat neutropenia, lymfocytoosi, trombositopenia, hypertensio ja keuhkokuume.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusprofiili perustuu neljässä vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa ja kahdeksassa satunnaistetussa vaiheen 3 tutkimuksessa IMBRUVICA-hoitoa saaneen 1 981 potilaan yhdistettyihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa manttelisolulymfoomaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta 560 mg kerran vuorokaudessa, ja kliinisissä tutkimuksissa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan tai Waldenströmin makroglobulinemiaan hoitoa saaneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta 420 mg kerran vuorokaudessa. Kaikki klinisiin tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat IMBRUVICA-valmistetta, kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa; poikkeuksena tästä olivat IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää koskeneet tutkimukset, joissa potilaiden hoitajakso oli määräaikainen (tutkimukset CLL3011 ja PCYC-1142-CA). IMBRUVICA-hoidon keston mediaani yhdistetyssä tietoaineistossa oli 14,7 kuukautta. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 14,7 kuukautta (enintään 52 kuukautta), manttelisolulymfooman hoidossa se oli 11,7 kuukautta (enintään 28 kuukautta) ja Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa se oli 21,6 kuukautta (enintään 37 kuukautta).

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki asteet)	Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume ^{*#}	12	7
		Ylempien hengitysteiden infektio	21	1
		Ihoinfektio [*]	15	2
	Yleinen	Sepsis ^{*#}	3	3
		Virtsatieinfektio	9	1
		Sinuiitti [*]	9	1
	Melko harvinainen	Kryptokokki-infektiot [*]	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infektiot ^{*#}	< 1	< 1
		<i>Aspergillus</i> -infektiot [*]	< 1	< 1
		Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio ^{@#}	< 1	< 1
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ei-melanoottinen ihosyöpä [*]	5	1
		Tyvisolusyöpä	3	< 1
		Okasolusyöpä	1	< 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia [*]	39	31
		Trombositopenia [*]	29	8
		Lymfocytoosi [*]	15	11
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	4	4
		Leukosytoosi	4	4
	Harvinainen	Leukostaasioireyhtymä	< 1	< 1
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ^{*#}	2	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperurikemia	9	1
	Melko harvinainen	Tuumorilyysioireyhtymä	1	1

Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus Päänsärky	12 19	< 1 1
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia *	7	< 1
	Melko harvinainen	Aivoverisuonitapahtuma [#] Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus [#]	< 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1
Silmät	Yleinen	Näön sumeneminen	6	0
	Melko harvinainen	Silmäverenvuoto [‡]	< 1	0
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta ^{*,#} Eteisvärinä	2 8	1 4
	Melko harvinainen	Kammiooperäinen takyarytmia ^{*,#} Sydämenpysähdys [#]	1 < 1	< 1 < 1
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{*,#} Mustelmat [*] Hypertensio [*]	35 27 18	1 < 1 8
	Yleinen	Nenäverenvuoto Petekiat	9 7	< 1 0
	Melko harvinainen	Subduraalihakematooma [#]	1	< 1
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Oksentelu Stomatiitti [*] Pahoinvointi Ummetus Dyspepsia	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{*,#}	< 1	< 1
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma [*]	34	3
	Yleinen	Nokkosihottuma Punoitus Kynsien haurastuminen	1 3 4	< 1 < 1 0
	Melko harvinainen	Angioedeema Pannikuliitti [*] Neutrofiiliset dermatoosit [*] Pyogeeninen granulooma Ihovaskuliitti	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	Harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	< 1	< 1
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu Lihasspasmit Tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu [*]	24 15 36	2 < 1 3
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Akuutti munuaisvaurio [#]	< 2	< 1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume Perifeerinen turvotus	19 16	1 1
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	10	< 1

[†] Esintyvyydet on pyöristetty lähimpään kokonaislukuun.

^{*} Sisältää useita haittavaikutustermejä.

[‡] Joihinkin tapauksiin liittyy näönmenetys.

[#] Sisältää kuolemaan johtaneita tapahtumia.

[@] Valikoiduista haittavaikutuksista käytetty alemman tason termi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon lopettaminen ja annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

B-solusyöpien hoitoon IMBRUVICA-valmistetta saaneista 1 981 potilaasta 6 % lopetti hoidon pääasiassa haittavaikutusten vuoksi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, eteisvärinä, neutropenia, ihottuma, trombosytopenia ja verenvuodot. Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi noin 8 %:lla potilaista.

Iäkkäät

IMBRUVICA-hoitoa saaneista 1 981 potilaasta 50 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia.

Asteen 3 tai vaikeampiasteista keuhkokuumetta (11 %:lla $\geq$ 65-vuotiaista potilaista verrattuna 4 %:iin < 65-vuotiaista potilaista) ja trombosytopeniaa (11 %:lla $\geq$ 65-vuotiaista potilaista verrattuna 5 %:iin < 65-vuotiaista potilaista) esiintyi yleisemmin iäkkäillä IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla.

Pitkäaikaisturvallisuus

Viiden vuoden ajalta 1 284 potilaasta saadut pitkäkestoisen IMBRUVICA-hoidon turvallisuutta koskevat tiedot (aiemmin hoitamaton krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 162, uusiutunut/hoitoon reagoimaton krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma n = 646, uusiutunut / hoitoon reagoimaton manttelisolulymfoma n = 370 ja Waldenströmin makroglobulinemia n = 106) analysoitiin. Krooniseen lymfaattiseen leukemiaan / pienilymfosyyttiseen lymfoomaan annetun hoidon keston mediaani oli 51 kuukautta (vaihteluväli 0,2–98 kuukautta). 70 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 52 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. Manttelisolulymfomaan annetun hoidon keston mediaani oli 11 kuukautta (vaihteluväli 0–87 kuukautta). 31 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 17 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. Waldenströmin makroglobulinemiaan annetun hoidon keston mediaani oli 47 kuukautta (vaihteluväli 0,3–61 kuukautta). 78 % potilaista sai hoitoa yli 2 vuoden ajan, ja 46 % potilaista sai hoitoa yli 4 vuoden ajan. IMBRUVICA-valmisteelle altistuneiden potilaiden tunnettu kokonaisturvallisuusprofiili pysyi yhdenmukaisena, paitsi että hypertension vallitsevuus lisääntyi. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. 3. asteen tai vaikeampiasteisen hypertension vallitsevuus oli 4 % (vuosina 0–1), 7 % (vuosina 1–2), 9 % (vuosina 2–3), 9 % (vuosina 3–4) ja 9 % (vuosina 4–5). Viiden vuoden aikana sen kokonaisilmaantuvuus oli 11 %.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusarvio perustuu tietoihin, jotka saatiin vaiheen 3 tutkimuksesta. Siinä uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfomaa sairastaville pediatriksille tai nuorille aikuisille potilaille (iältään 3–19 vuotta) annettiin IMBRUVICA-valmisteen ja runkohoidon eli joko rituksimabista, ifosfamidista, karboplatiinista, etoposidista ja deksametasonista koostuvan hoito-ohjelman (RICE) tai rituksimabista, vinkristiinistä, ifosfamidista, karboplatiinista, idarubisiinista ja deksametasonista koostuvan hoito-ohjelman (RVICI) yhdistelmää tai pelkästään runkohoitoa (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa ei havaittu uusia haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

IMBRUVICA-yliannoksen vaikutuksista on vähän tietoa. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enimmillään annoksen 12,5 mg/kg/vrk (1 400 mg/vrk), ei saavutettu suurinta siedettyä annosta. Eräässä toisessa tutkimuksessa yhdelle terveelle tutkittavalle, joka sai annoksen 1 680 mg, ilmaantui korjautuvaa asteen 4 maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja alaniiniaminotransferaasi [ALAT]). IMBRUVICA-valmisteelle ei ole spesifistä vasta-ainetta. Jos potilas nielee suositeltua annosta suuremman määrän lääkettä, häntä on tarkkailtava ja hänelle on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EL01.

Vaikutusmekanismi

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

Ibrutinibin ja venetoklaksin yhdistelmä lisäsi prekliinisissä kasvainmalleissa syöpäsolujen apoptoosia ja esti kasvaimen kasvua enemmän kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään. Ibrutinibin aiheuttama BTK:n estyminen lisää kroonisen lymfaattisen leukemian tautisolujen riippuvuutta BCL-2:sta, joka on solujen eloonjäämiseen liittyvä reaktiotie, kun taas venetoklaksi estää BCL-2:ta ja siten aiheuttaa syöpäsolujen apoptoosin.

Lymfocytoosi

Noin kolmella potilaalla neljästä kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavasta IMBRUVICA-hoitoa saaneesta potilaasta on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen palautuva lymfosyyttimäärän lisääntyminen (eli ≥ 50 %:n lisääntyminen hoitoa edeltävästä tilanteesta ja absoluuttinen määrä $> 5\,000$ /mikrol), mihin liittyi usein lymfadenopatian väheneminen. Tällainen vaikutus on havaittu myös noin kolmanneksella uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavista IMBRUVICA-hoitoa saaneista potilaista. Havaittu lymfocytoosi on farmakodynaaminen vaikutus eikä sitä pidä katsoa taudin etenemiseksi, jos potilaalla ei ole muita kliinisiä löydöksiä. Lymfocytoosi ilmaantuu kummassakin tautityypissä tyypillisesti ensimmäisen IMBRUVICA-hoitokuukauden aikana ja häviää manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla tyypillisesti 8,0 viikon (mediaani) kuluessa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 14 viikon kuluessa. Joidenkin potilaiden verenkierrossa on havaittu lymfosyyttimäärän huomattavaa suurenemista (esim. $> 400\,000$ /mikrol).

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

Trombosyyttiaggregaatio *in vitro*

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

Vaikutus QT/QTc-aikaan ja sydämen sähköfysiologiaan

Ibrutinibin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin 20 terveellä miehellä ja naisella tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kattavassa QT-tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat lumevalmistetta tai vaikuttavaa hoitoa. Terapeuttisia annoksia suuremmat 1 680 mg:n ibrutinibiannokset eivät pidentäneet QTc-aikaa kliinisesti oleellisesti. Ibrutinibin ja lumelääkkeen lähtötilanteen suhteen korjatun keskimääräisen eron kaksitahoisen 90 %:n luottamusvälin suurin yläraja oli alle 10 ms. Samassa tutkimuksessa havaittiin pitoisuudesta riippuvaista QTc-ajan lyhenemistä (-5,3 ms [90 %:n luottamusväli: -9,4; -1,1], kun huippupitoisuus [C_{max}] oli terapeuttista annosta suuremman 1 680 mg:n annoksen yhteydessä 719 ng/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

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

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

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

MCL International Prognostic Index, MIPI), 60 %:lla tauti oli levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ja 54 %:lla luuytimeen.

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

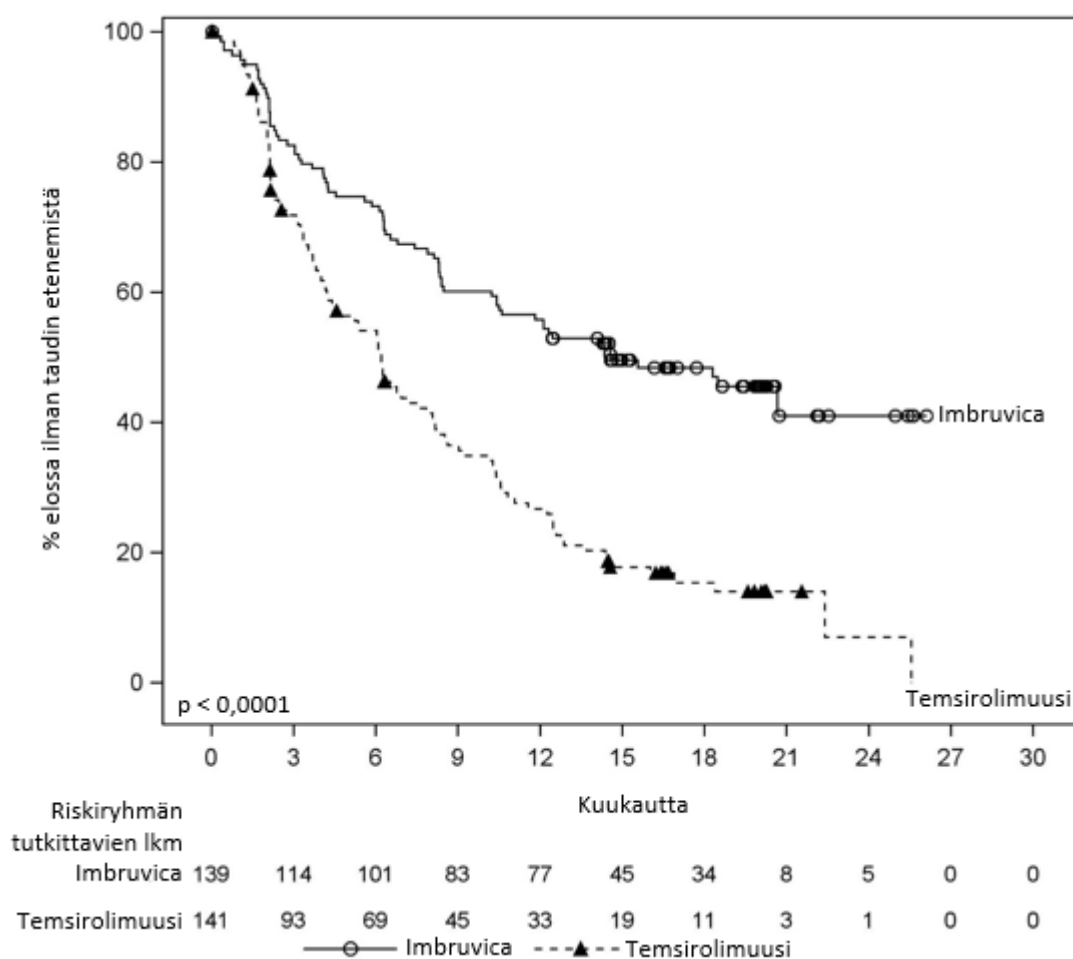
Taulukko 3: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus MCL3001)

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

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

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



Krooninen lymfaattinen leukemia

Aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiasairastavat potilaat

Monoterapia

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

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

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

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

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

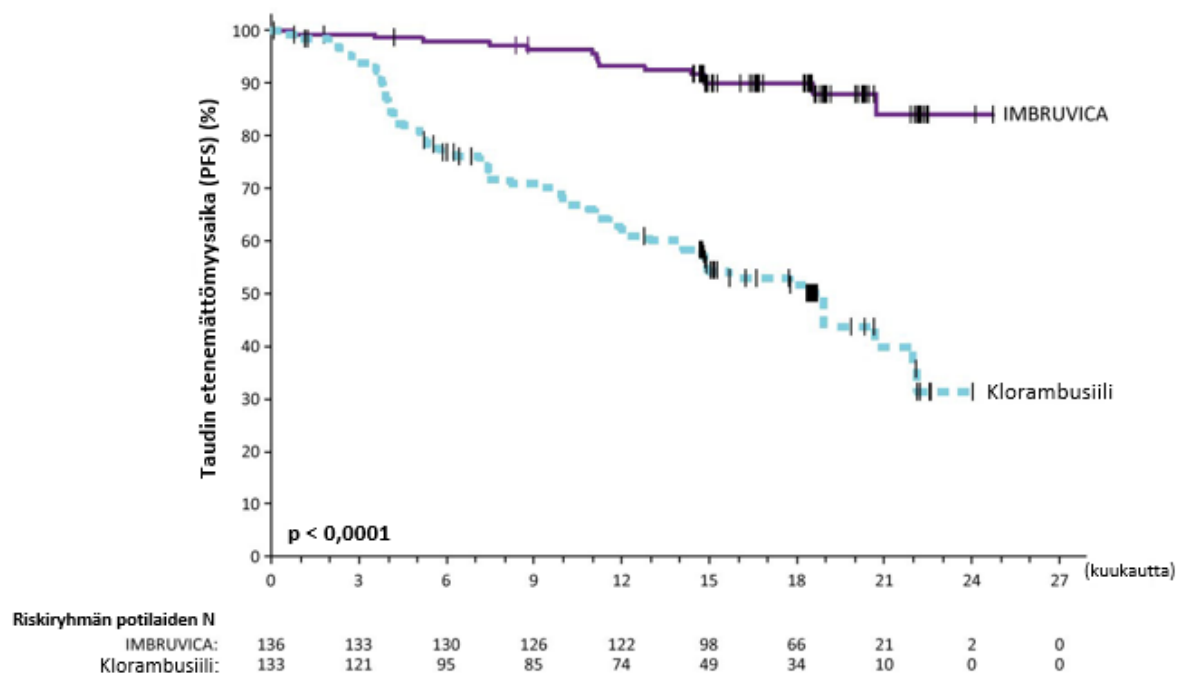
Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 136	Klorambusiili N = 133
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,9 (14,1; 22,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,161 (0,091; 0,283)	
Kokonaisvasteluku ^a (CR + PR)	82,4 %	35,3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

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

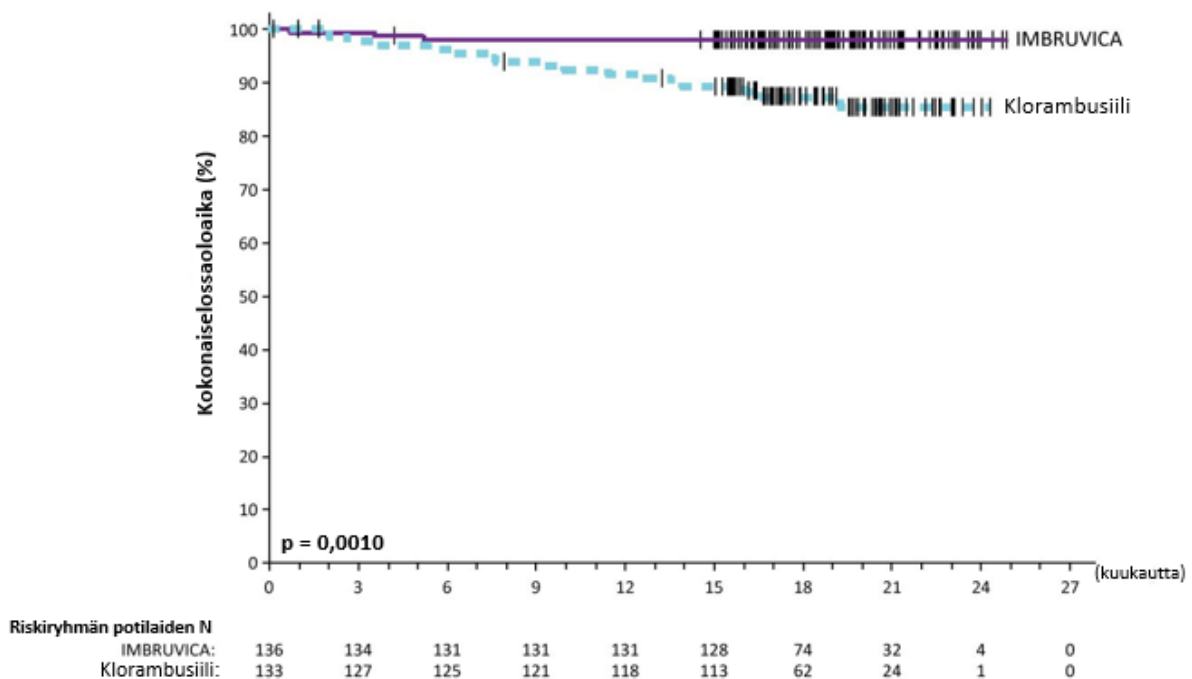
^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, seuranta-ajan mediaani 18,4 kuukautta.

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

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



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



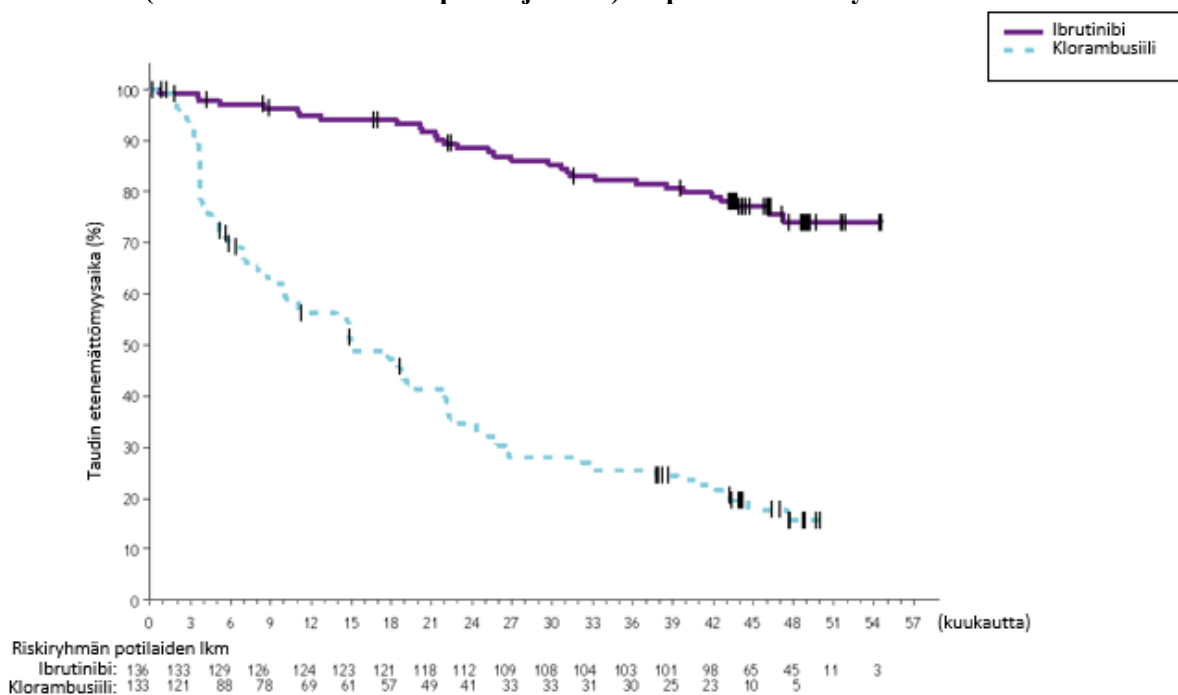
48 kuukauden seuranta

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

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

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

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



Yhdistelmähoito

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoon arvioitiin lisäksi satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (PCYC-1130-CA), jossa IMBRUVICA-valmisteen ja obinututsumabin yhdistelmää verrattiin klorambusiiliin ja obinututsumabin yhdistelmään. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 65-vuotiaita tai vanhempia tai < 65-vuotiaita, joilla oli muita samanaikaisia sairauksia, heikentynyt munuaisten toiminta (osoitettu kreatiinipuhdistumana < 70 ml/min) tai 17p-deleetio/TP53-mutaatio. Potilaat (n = 229) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai klorambusiilia annoksina 0,5 mg/kg kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 kuuden hoitosyklin ajan. Kummankin ryhmän potilaat saivat 1 000 mg obinututsumabia ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, ja sen jälkeen viiden seuraavan hoitosyklin ensimmäisenä päivänä (yhteensä kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin ajan). Ensimmäinen obinututsumabiannos jaettiin päivälle 1 (100 mg) ja päivälle 2 (900 mg).

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

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

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

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

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

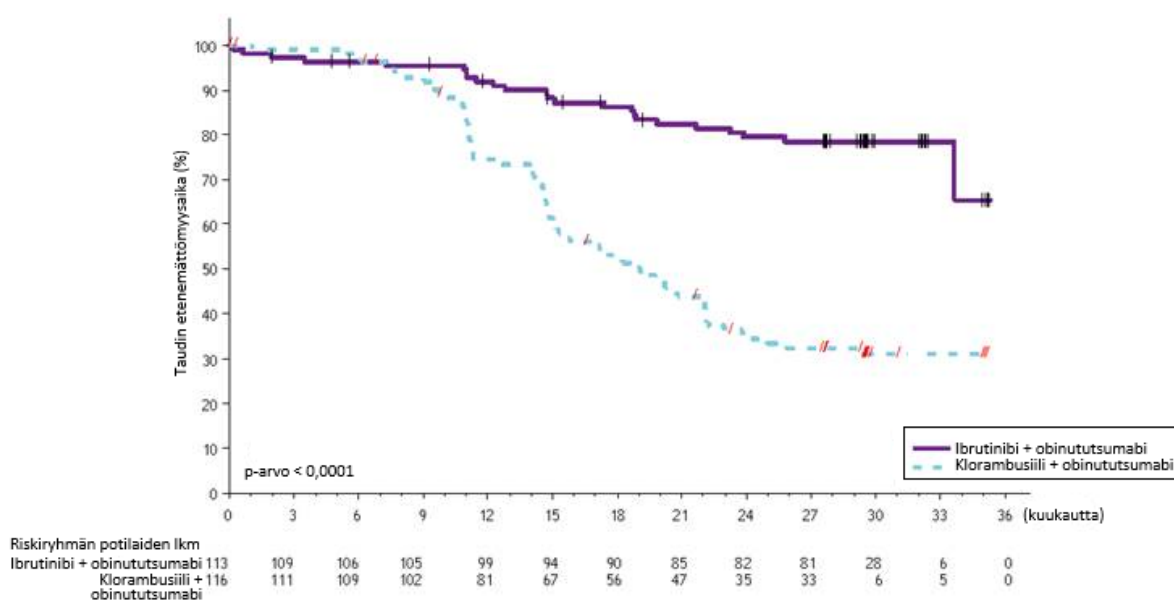
CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response).

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

^c PR = PR + nPR.

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



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

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

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

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

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

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

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla kroonista lymfaattista leukemiaa tai pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavilla potilailla arvioitiin edelleen satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (E1912), jossa IMBRUVICA-valmisteen ja rituksimabin yhdistelmää (IR) verrattiin kemoimmunoterapiaan fludarabiinilla, syklofosfamidilla ja rituksimabilla (FCR). Tutkimuksen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa tai pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavia potilaita, jotka olivat 70-vuotiaita tai nuorempia. Potilaita, joilla oli 17p-deleetio, ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat (n = 529) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko IR- tai FCR-hoitoa. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksina, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Fludarabiinia annettiin annoksina 25 mg/m², ja syklofosfamidia annettiin annoksina 250 mg/m² hoitosykleissä 1–6 päivinä 1, 2 ja 3. Rituksimabihoito aloitettiin IR-ryhmässä hoitosykliä 2 ja FCR-ryhmässä hoitosykliä 1, ja sitä annettiin annoksena 50 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1, annoksena 325 mg/m² ensimmäisen hoitosyklin päivänä 2 ja annoksena 500 mg/m² päivänä 1 viiden seuraavan hoitosyklin aikana. Yhteensä annettiin 6 hoitosykliä. Yksi hoitosykli oli 28 päivää.

Potilaiden iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli: 28–70 vuotta), ja miehiä oli 67 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1 (98 %) tai 2 (2 %). Potilaista 43 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), ja 59 %:lla potilaista oli krooninen lymfaattinen leukemia / pienilymfosyyttinen lymfooma, johon liittyi suuren riskin tekijöitä (TP53-mutaatio [6 %], 11q-deleetio [22 %] tai mutatoitumaton IGHV-geeni [53 %]).

E1912-tutkimuksen tehon tulokset tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan ollessa 37 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 7. IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioidun taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 6 ja kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä kuvassa 7.

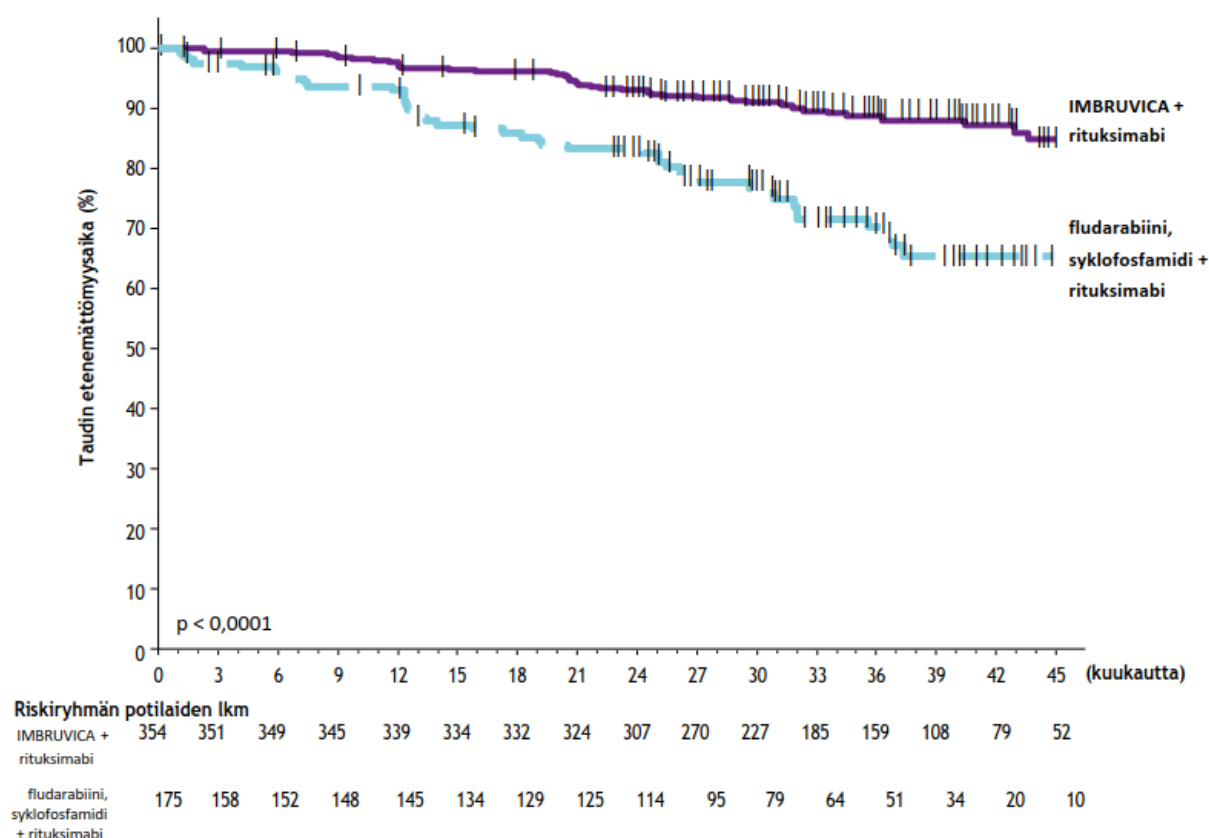
Taulukko 7: Tutkimuksen E1912 tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma	Ibrutinibi + rituksimabi (IR) N = 354	Fludarabiini, syklofosfamidi ja rituksimabi (FCR) N = 175
Taudin etenemättömyysaika		
Tapahtumien lukumäärä (%)	41 (12)	44 (25)
Taudin eteneminen	39	38
Kuolemia	2	6
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei arvioitavissa (49,4; ei arvioitavissa)	Ei arvioitavissa (47,1; ei arvioitavissa)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Kokonaiselossaolo		
Kuolemien lukumäärä (%)	4 (1)	10 (6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-arvo ^a	0,0007	
Kokonaisvasteluku ^b (%)	96,9	85,7

^a p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

^b Tutkijan arvio.

Kuva 6: Tutkimuksen E1912 taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Ibrutinibihoidon teho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa (TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), jossa taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,23 (95 %:n luottamusväli [0,13; 0,40]), $p < 0,0001$, kuten taulukossa 8 esitetään. Taudin etenemättömyysajan 3 vuoden estimaatit suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa olivat IR-hoitoryhmässä 90,4 % (95 %:n luottamusväli [85,4; 93,7]) ja FCR-hoitoryhmässä 60,3 % (95 %:n luottamusväli [46,2; 71,8]).

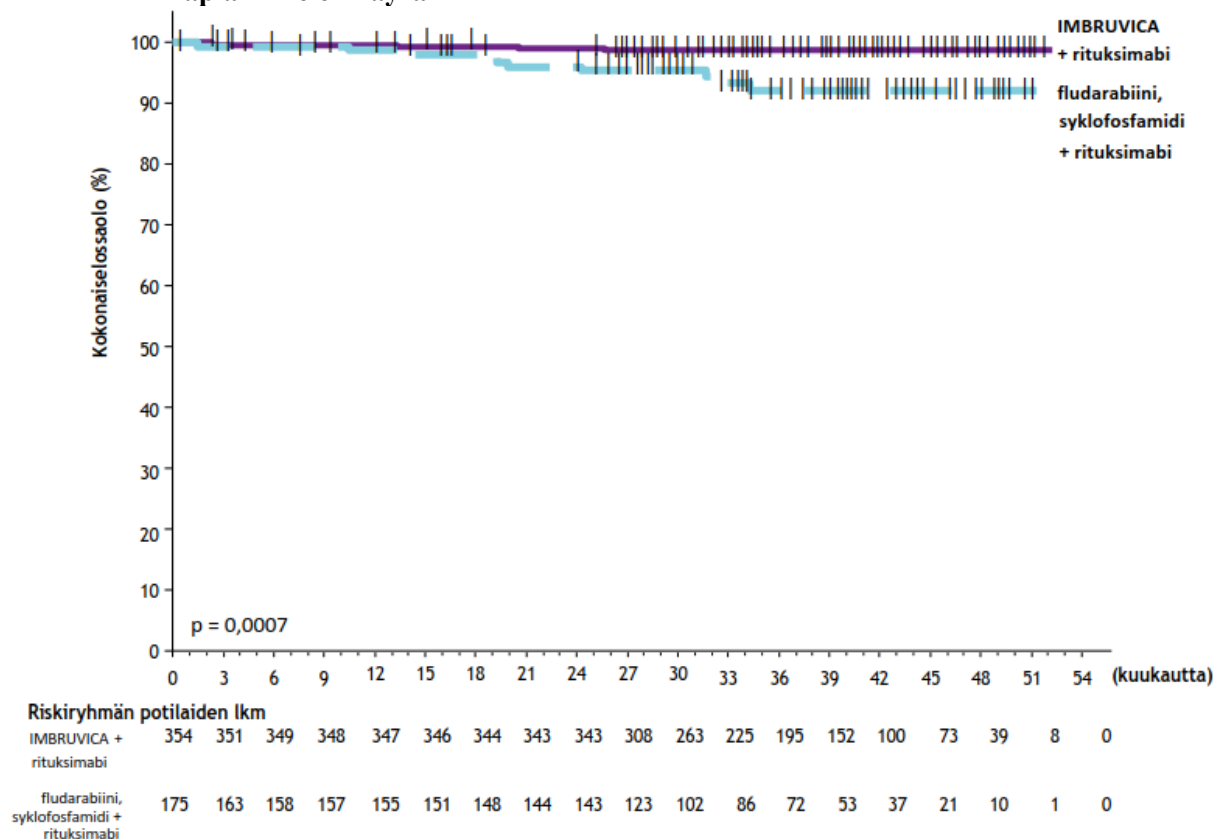
Taulukko 8: Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (tutkimus E1912)

	N	Riskisuhde (HR)	95 %:n luottamusväli
Kaikki tutkittavat	529	0,340	0,222; 0,522
Suuri riski (TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)			
Kyllä	313	0,231	0,132; 0,404
Ei	216	0,568	0,292; 1,105
11q-deleetio			
Kyllä	117	0,199	0,088; 0,453
Ei	410	0,433	0,260; 0,722
Mutatoitumaton IGHV-geeni			
Kyllä	281	0,233	0,129; 0,421
Ei	112	0,741	0,276; 1,993
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai-luokituksen aste			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534

ECOG-toimintakykyluokka			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1–2	194	0,551	0,271; 1,118

Riskisuhde (HR) perustuu osittamattomaan analyysiin

Kuva 7: Tutkimuksen E1912 kokonaiselossaolon (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan–Meier-käyrä



Määräaikainen yhdistelmähoito

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 tutkimuksessa (CLL3011) arvioitiin IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin määräaikaisen yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmään verrattuna aiemmin hoitamattoma kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamattoma kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita, jotka olivat iältään vähintään 65-vuotiaita, sekä iältään alle 65-vuotiaita aikuisia potilaita, joiden CIRS-pisteet olivat > 6 tai joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCL) oli $\geq 30 - < 70$ ml/min. Potilaita, joilla oli 17p-deleetio tai tiedossa olevia TP53-mutaatioita, ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat ($n = 211$) satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoitoon tai klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoon. IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneet potilaat saivat 3 hoitosykliä IMBRUVICA-monoterapiaa ja sen jälkeen 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää (viiden viikon annostitusohjelma mukaan lukien). Yksi hoitosykli oli 28 päivää. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksena. Venetoklaksia annettiin päivittäin; hoito aloitettiin 20 mg:lla yhden viikon ajan, jonka jälkeen annettiin annoksia 50 mg, 100 mg ja 200 mg kutakin viikon ajan ja sen jälkeen suositeltua 400 mg:n vuorokausiannosta. Potilaat, jotka satunnaistettiin klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saavaan ryhmään, saivat 6 hoitosykliä. Ensimmäisessä hoitosykliä obinututsumabia annettiin 1 000 mg:n annoksena päivinä 1, 8 ja 15. 2.–6. hoitosykliä annettiin 1 000 mg obinututsumabia päivänä 1. Klorambusiilia annettiin annoksena 0,5 mg/kg 1.–6. hoitosyklin päivinä 1 ja 15. Potilaita, joilla varmistui IWCLL-kriteerien perusteella sairauden eteneminen kumman tahansa määräaikaisen yhdistelmähoidon päätyttyä, voitiin hoitaa IMBRUVICA-monoterapialla.

Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli 47–93 vuotta), ja miehiä oli 58 % ja valkoihoisia 96 % potilaista. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (35 %), 1 (53 %) tai 2 (12 %). 18 %:lla potilaista krooniseen lymfaattiseen leukemiaan liittyi lähtötilanteessa 11q-deleetio ja 52 %:lla oli mutatoitumaton immunoglobuliinigeenin raskaan ketjun vaihtuva alue (IGHV-geeni).

Arvioitaessa lähtötilanteessa tuumorilyysioireyhtymän riskiä, 25 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Hoidon alussa annettujen kolmen IMBRUVICA-monoterapiahoitosyklin jälkeen 2 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin jonkin imusolmukkeen koko ≥ 10 cm tai jonkin imusolmukkeen koko ≥ 5 cm ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 25 \times 10^9/l$.

CLL3011-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaan arvioimat tutkimuksen tehon tulokset seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 9, taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 8 ja minimaalisen jäännöstaudin (minimal residual disease, MRD) suhteen negatiivisten osuudet esitetään taulukossa 10.

Taulukko 9: Tutkimuksen CLL3011 tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma ^a	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105
Taudin etenemättömyysaika		
Tapahtumien lukumäärä (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei arvioitavissa (31,2; ei arvioitavissa)	21,0 (16,6; 24,7)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellisen vasteen osuus (%)^c	38,7	11,4
95 %:n luottamusväli	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-arvo ^d	< 0,0001	
Kokonaisvasteluku (%)^e	86,8	84,8
95 %:n luottamusväli	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Riippumattoman arviointikomitean arvio

^b p-arvo saatu ositetulla log-rank-testillä

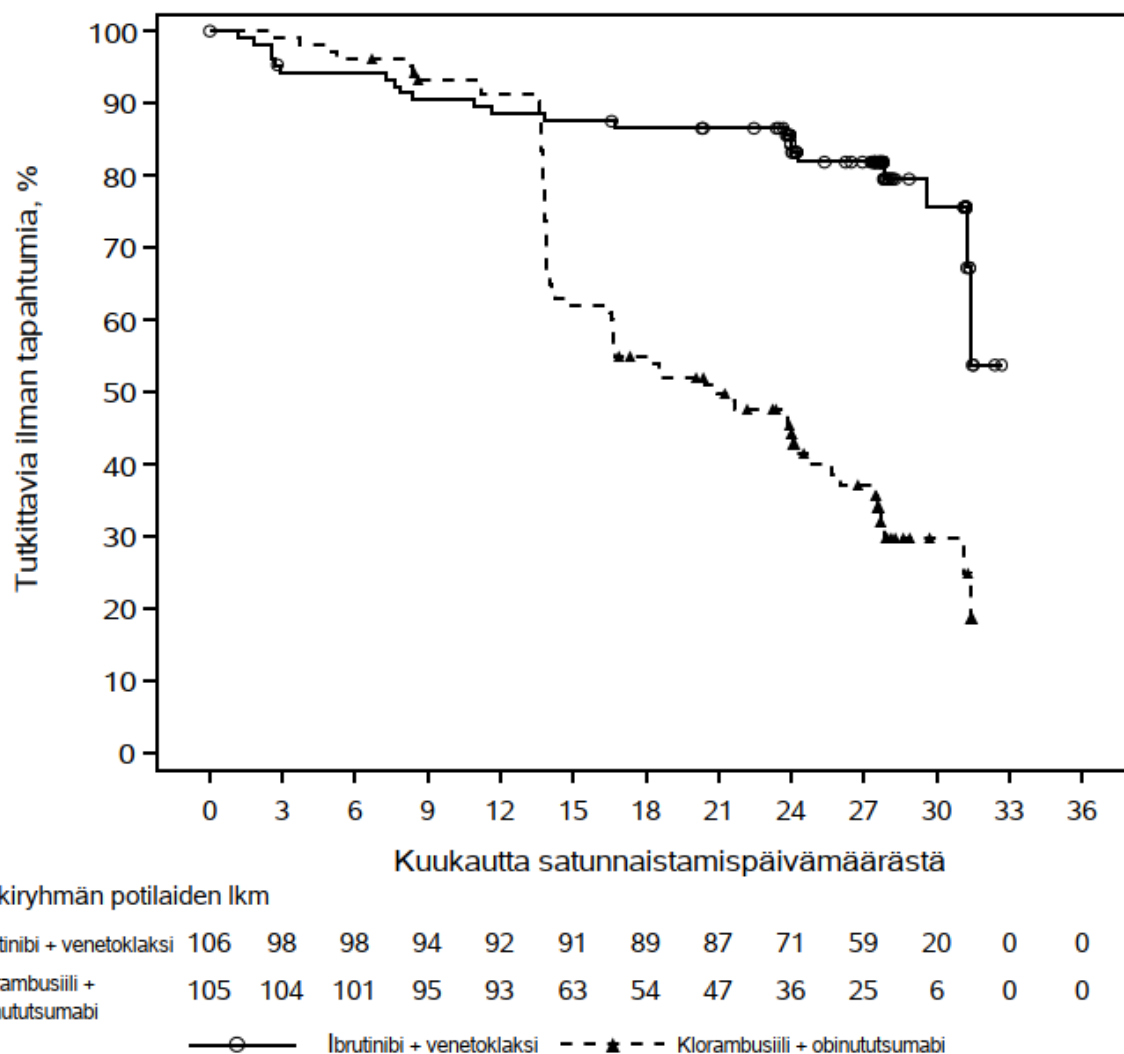
^c Sisältää IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

^d p-arvo saatu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötestillä

^e Kokonaisvaste = CR + CRi + nPR + PR

CR = täydellinen vaste (complete response); CRi = täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (complete response with incomplete marrow recovery); nPR = nodulaarinen osittainen vaste (nodular partial response); PR = osittainen vaste (partial response)

Kuva 8: Tutkimuksen CLL3011 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meierin käyrä



IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmän hoitoteho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavassa potilasjoukossa (TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), ja taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,23 (95 %:n luottamusväli [0,13; 0,41]).

Kokonaiselossaoloaika (OS) koskevat tiedot eivät olleet kypsät. Tutkimuksen seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) hoitoryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa, ja yhteensä 23 tutkittavaa oli kuollut: 11 (10,4 %) IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 12 (11,4 %) klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, joten kokonaiselossaolon riskisuhde (HR) oli 1,048 (95 %:n luottamusväli [0,454; 2,419]). 6 kuukauden lisäseurannan jälkeen IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli raportoitu 11 (10,4 %) kuolemaa ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 16 (15,2 %) kuolemaa, joten kokonaiselossaolon riskisuhteen estimaatti oli 0,760 (95 %:n luottamusväli [0,352; 1,642]).

Taulukko 10: Tutkimuksen CLL3011 minimaalisen jäännöstaadin (MRD) suhteen negatiivisten osuudet

	NGS-menetelmä ^a		Virtaussytometria ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus				
Luuydin, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 %:n luottamusväli	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-arvo	< 0,0001			
Ääreisveri, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 %:n luottamusväli	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen				
Luuydin, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 %:n luottamusväli	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Ääreisveri, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 %:n luottamusväli	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-arvot saatu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötestillä. NGS-menetelmään perustuva luuytimen minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuuden p-arvo oli minimaalisen jäännöstaadin primaarianalyysi.

^a Perustuu NGS-menetelmän (clonoSEQ) raja-arvoon 10^{-4}

^b Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin keskuslaboratoriossa tehdyllä ääreisveren tai luuytimen virtaussytometriallla. Negatiivisen statuksen määritelmä oli < 1 KLL-tautisolua per 10 000 leukosyyttiä ($< 1 \times 10^4$).

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

NGS-menetelmä = next-generation sequencing

Kaksitoista kuukautta hoidon päättymisen jälkeen ääreisveren minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista oli NGS-menetelmän perusteella 49,1 % (52/106) ja virtaussytometrian perusteella 54,7 % (58/106) ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kyseinen osuus oli vastaavana ajankohtana NGS-menetelmän perusteella 12,4 % (13/105) ja virtaussytometrian perusteella 16,2 % (17/105).

Tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 6 potilaalla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta sitä ei raportoitu IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

58 kuukauden kokonaisseuranta-aika (mediaani 52 kuukautta)

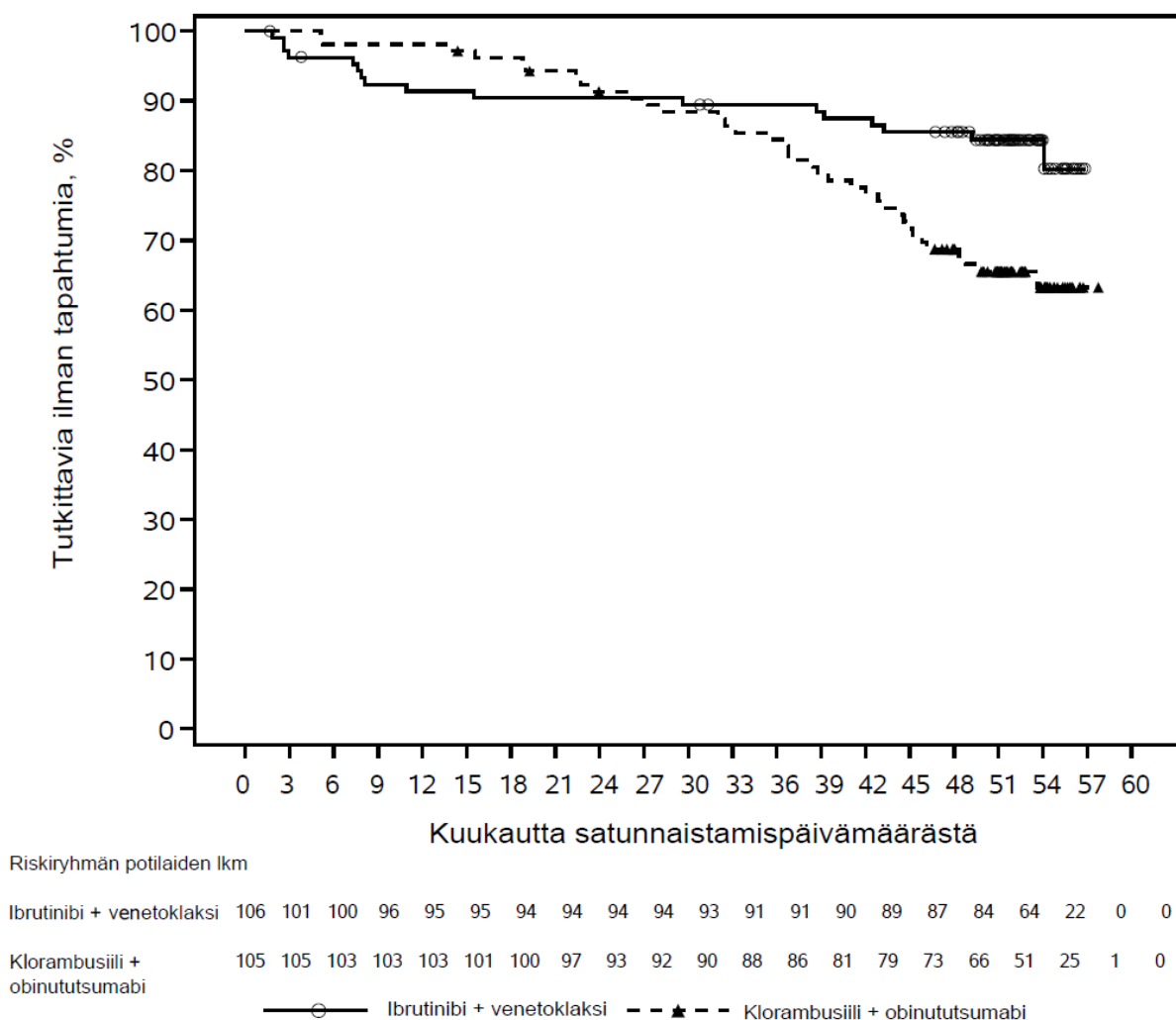
CLL3011-tutkimuksen kokonaisseuranta-ajan ollessa 58 kuukautta (tutkimuksen aikaisen seuranta-ajan mediaani 52 kuukautta), tutkijan arvioon perustuvan kuoleman riskin tai sairauden etenemisen vähenemä oli 77 % IMBRUVICA-ryhmän potilailla. Kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,458 (95 %:n luottamusväli [0,257; 0,818], nimellinen p-arvo = 0,0068, tyyppin 1 virhettä ei kontrolloitu).

IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 17 kuolemaa (16,0 %), ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 36 kuolemaa (34,3 %).

Kummassakaan ryhmässä ei ollut saavutettu seuraavaan hoitoon kuluneen ajan mediaania (riskisuhde = 0,164; 95 %:n luottamusväli: 0,081; 0,330), ja 9,4 % IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän tutkittavista ja 41,0 % klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneen ryhmän tutkittavista oli aloittanut seuraavan linjan syöpähoidon.

Kuvassa 9 esitetään kokonaiselossaolon Kaplan-Meierin käyrä.

Kuva 9: Tutkimuksen CLL3011 kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavien potilaiden (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko) kokonaiselossaoloajan 58 kuukauden seurannan Kaplan Meier-käyrä



Määräaikaisen IMBRUVICA-valmisteiden ja venetoklaksin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla arvioitiin lisäksi vaiheen 2 kahden kohortin monikeskustutkimuksessa (PCYC-1142-CA). Tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita, jotka olivat 70-vuotiaita tai nuorempia. Tutkimuksessa oli mukana 323 potilasta, joista 159 potilasta otettiin mukaan hoito-ohjelmaan, jonka kesto oli vakio ja joka käsitti 3 hoitosykliä IMBRUVICA-monoterapiaa ja sen jälkeen 12 hoitosykliä IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmähoidon (viiden viikon annostitusohjelma mukaan lukien). Yksi hoitosykli oli 28 päivää. IMBRUVICA-valmistetta annettiin päivittäin 420 mg:n annoksena. Venetoklaksia annettiin päivittäin; hoito aloitettiin 20 mg:lla yhden viikon ajan, minkä jälkeen annettiin annoksia 50 mg, 100 mg ja 200 mg kutakin viikon ajan ja sen jälkeen suositeltua 400 mg:n vuorokausiannosta. Potilaita, joilla varmistui IWCLL-kriteerien perusteella sairauden eteneminen määräaikaisen yhdistelmähoidon päätyttyä, voitiin hoitaa uudelleen IMBRUVICA-monoterapialla.

Potilaiden iän mediaani oli 60 vuotta (vaihteluväli 33–71 vuotta), ja miehiä oli 67 % ja valkoihoisia 92 % potilaista. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (69 %) tai 1 (31 %). Lähtötilanteessa 13 %:lla potilaista oli 17p-deleetio, 18 %:lla oli 11q-deleetio, 17 %:lla 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 56 %:lla mutatoitumaton IGHV-geeni ja 19 %:lla kompleksinen karyotyyppi. Arvioitaessa lähtötilanteessa tuumorilyysioireyhtymän riskiä 21 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka.

Hoidon alussa annettujen kolmen IMBRUVICA-monoterapiahoitosyklin jälkeen 1 %:lla potilaista oli suuri kasvaintaakka. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin jonkin imusolmukkeen koko ≥ 10 cm tai jonkin imusolmukkeen koko ≥ 5 cm ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 25 \times 10^9/l$.

PCYC-1142-CA-tutkimuksessa riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaan arvioimat tehon tulokset tutkimuksen seuranta-ajan ollessa 28 kuukautta (mediaani) esitetään taulukossa 11 ja minimaalisen jäännöstaadin (MRD) suhteen negatiivisten osuudet esitetään taulukossa 12.

Taulukko 11: Tutkimuksen PCYC 1142-CA tehon tulokset (määräaikaisen hoidon kohortti)

Päätetapahtuma ^a	IMBRUVICA + venetoklaksi	
	Ei 17p-deleetiota (N = 136)	Kaikki (N = 159)
Kokonaisvasteluku, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95 %:n luottamusväli (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Täydellisen vasteen osuus, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95 %:n luottamusväli (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Täydellisen vasteen kesto (mediaani), kk (vaihteluväli) ^d	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)

^a Riippumattoman arviointikomitean arvio

^b Kokonaisvaste = CR + CRi + nPR + PR

^c Sisältää 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

^d Plusmerkki (+) tarkoittaa sensuroitua havaintoa

CR = täydellinen vaste (complete response); CRi = täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (complete response with incomplete marrow recovery); nPR = nodulaarinen osittainen vaste (nodular partial response); PR = osittainen vaste (partial response)

Taulukko 12: Tutkimuksen PCYC 1142-CA minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuudet (määräaikaisen hoidon kohortti)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + venetoklaksi	
	Ei 17p-deleetiota (N = 136)	Kaikki (N = 159)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus		
Luuydin, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 %:n luottamusväli	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Ääreisveri, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 %:n luottamusväli	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen		
Luuydin, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 %:n luottamusväli	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Ääreisveri, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 %:n luottamusväli	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin keskuslaboratoriossa tehdyllä ääreisveren tai luuytimen virtausytometrialla.

Negatiivisen statuksen määritelmä oli < 1 KLL-tautisolua per 10 000 leukosyyttiä ($< 1 \times 10^4$).

KLL = krooninen lymfaattinen leukemia

Tutkimuksessa PCYC-1142-CA riippumattoman arviointikomitean arvioon perustuva kokonaisvasteluku potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio ($n = 27$), oli 96,3 %; täydellisen vasteen saaneiden osuus oli 55,6 % ja täydellisen vasteen keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 4,3–22,6 kuukautta). Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus potilaista, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, oli luuytimen osalta 40,7 % ja ääreisveren osalta 59,3 %.

IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneilla potilailla ei raportoitu tuumorilyysioireyhtymää.

Vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneet kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat
Monoterapia

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

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

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICA-valmistetta verrattiin ofatumumabiin (PCYC-1112-CA), oli mukana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita. Potilaat (n = 391) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko IMBRUVICA-valmistetta 420 mg päivittäin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai enintään 12 annosta ofatumumabia (300/2 000 mg). Taudin edettyä 57 ofatumumabiryhmään satunnaistettua potilasta siirtyi IMBRUVICA-hoitoon taudin edettyä. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 30–88 vuotta), ja miehiä oli 68 % potilaista ja valkoihoisia 90 %. Kaikkien potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Ajan mediaani diagnoosista oli 91 kuukautta, ja aiempien hoitokertojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–13 hoitoa). Lähtötilanteessa 58 %:lla potilaista oli vähintään yksi ≥ 5 cm:n kasvain. Kolmellakymmenellä kahdella prosentilla potilaista oli 17p-deleetio (näistä potilaista 50 %:lla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio), 24 %:lla oli 11q-deleetio, ja 47 %:lla oli mutatoitumaton IGHV-geeni.

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) osoitti kuoleman riskin tai taudin etenemisen riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 78 %. Kokonaiselossaoloajan (overall survival, OS) analyysi osoitti kuoleman riskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 57 %. Tutkimuksen PCYC-1112-CA tehon tulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tehon tulokset (tutkimus PCYC-1112-CA)

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

Kokonaisvasteluku, mukaan lukien osittainen vaste, johon liittyy lymfocytoosi (%)	62,6	4,1
---	------	-----

PR = osittainen vaste (partial response)

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

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

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

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

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

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 9 kuukautta

Teho oli samankaltainen potilaiden kaikissa tutkituissa osajoukoissa, mukaan lukien potilaat, joilla oli tai ei ollut 17p-deleetio, joka oli ennalta määritelty ositustekijä (taulukko 14).

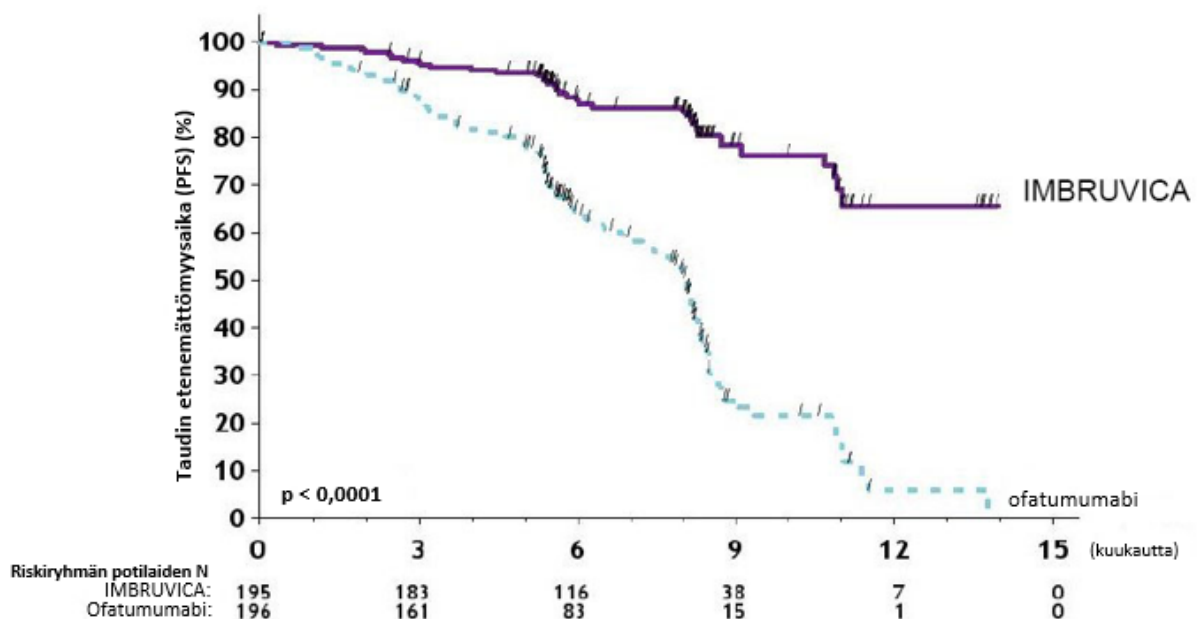
Taulukko 14: Etenemättömyysajan analyysi osajoukoittain (tutkimus PCYC-1112-CA)

	N	Riskisuhde	95 % CI
Kaikki tutkittavat	391	0,210	(0,143; 0,308)
17P-deleetio			
Kyllä	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ei	264	0,194	(0,117; 0,323)
Puriinianalogihoitoon reagoimaton sairaus			
Kyllä	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Ikä			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aikaisempien hoitojen lukumäärä			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Suurikokoinen kasvain			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Riskisuhde perustuu osittamattomaan analyysiin

Taudin etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 10.

Kuva 10: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä, ITT) Kaplan-Meier-käyrä

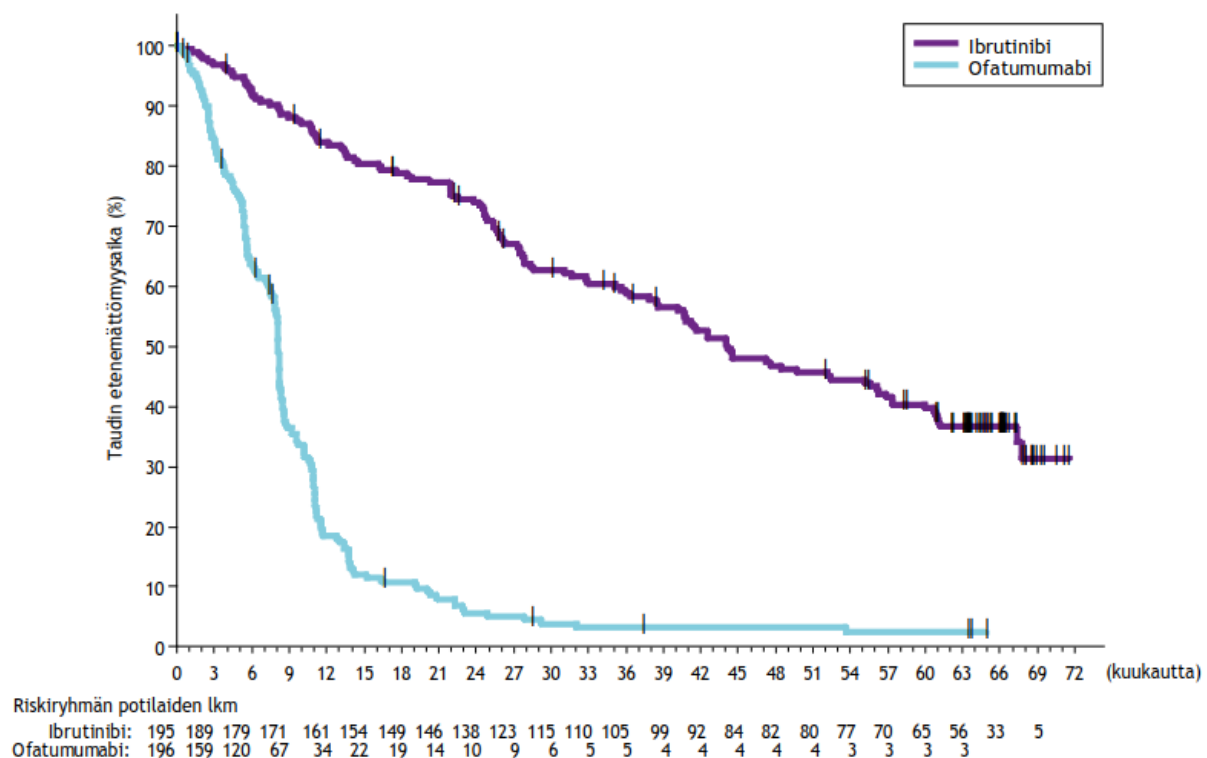


Loppuanalyysi 65 kuukauden seurannan jälkeen

Tutkimuksen PCYC-1112-CA tutkimuksenaikaisen seuranta-ajan mediaani oli 65 kuukautta, ja IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvion perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 85 %:n vähenemä. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaani oli IMBRUVICA-ryhmässä 44,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [38,47; 56,18]) ja ofatumumabiryhmässä 8,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli [7,79; 8,25]); riskisuhde (HR) = 0,15 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,20]). Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 11. Tutkijan arvioima kokonaisvasteluku oli IMBRUVICA-ryhmässä 87,7 % verrattuna 22,4 %:iin ofatumumabiryhmässä. Loppuanalyysissä yhteensä 196 ofatumumabihoitoryhmään alun perin satunnaistetuista tutkittavista 133 tutkittavaa (67,9 %) siirtyi ibrutinibiristikkäishoittoon. Tutkijan IWCLL-kriteerien mukaan arvioima etenemättömyysaika (mediaani) ennen toista taudin etenemistä (PFS2, aika satunnaistamisesta ensimmäisen antineoplastisen hoidon jälkeiseen etenemättömyysajan tapahtumaan) oli IMBRUVICA-ryhmässä 65,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli [51,61; ei arvioitavissa]) ja ofatumumabiryhmässä 38,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli [19,98; 47,24]); riskisuhde (HR) = 0,54 (95 %:n luottamusväli [0,41; 0,71]). IMBRUVICA-ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 67,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli [61,0; ei arvioitavissa]).

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

Kuva 11: Tutkimuksen PCYC-1112-CA taudin etenemättömyysajan 65 kuukauden seurannan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) loppuanalyysin Kaplan–Meier-käyrä



Yhdistelmähoito

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

Riippumaton arviointikomitea arvioi taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) IWCLL-kriteerien mukaisesti. Tutkimuksen CLL3001 tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15: Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus CLL3001)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + BR N = 289	Lumevalmiste + BR N = 289
Taudin etenemättömyysaika ^a		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta	Ei saavutettu	13,3 (11,3; 13,9)
	Riskisuhde (HR) = 0,203 [95 %:n luottamusväli: 0,150; 0,276]	
Kokonaisvasteluku ^b %	82,7	67,8
Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) ^c	Riskisuhde (HR) = 0,628 [95 %:n luottamusväli: 0,385; 1,024]	

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

^c Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania.

Waldenströmin makroglobulinemia

Monoterapia

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

IMBRUVICA-hoitoa annettiin suun kautta 420 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR). Kokonaisvastelukua ja vasteen kestoajaa (duration of response, DOR) arvioitiin kolmannessa Waldenströmin makroglobulinemiaa käsitelleessä kansainvälisessä työryhmässä (the Third International Workshop of Waldenström's Macroglobulinaemia) käyttöön otettujen kriteerien mukaisesti. Vasteet IMBRUVICA-hoitoon esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16: Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavien potilaiden kokonaisvasteluku (ORR) ja vasteen kesto aika (duration of response, DOR)

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

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

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

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 14,8 kuukautta

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

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

Yhdistelmähoito

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa arvioitiin lisäksi aiemmin hoitamattomilla tai aiempaa hoitoa saaneilla Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen 3

monikeskustutkimuksessa, jossa IMBRUVICA-valmisteen ja rituksimabin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja rituksimabin yhdistelmään (PCYC-1127-CA). Potilaat (n = 150) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 420 mg IMBRUVICA-valmistetta päivittäin tai lumelääkettä yhdistelmänä rituksimabin kanssa, kunnes tauti eteni tai potilaalle ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Rituksimabia annettiin viikoittain annos 375 mg/m² neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 1–4). Tämän jälkeen annettiin toinen hoitajakso, jossa rituksimabia annettiin viikoittain neljänä peräkkäisenä viikkona (viikot 17–20).

Potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 36–89 vuotta), ja miehiä oli 66 % potilaista ja valkoihoisia 79 %. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 7 %:lla potilaista ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Neljäkymmentäviisi prosenttia potilaista ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja 55 % potilaista oli saanut aiempaa hoitoa. Ajan mediaani diagnoosista oli 52,6 kuukautta (aiemmin hoitamattomat potilaat = 6,5 kuukautta, ja aiempaa hoitoa saaneet potilaat = 94,3 kuukautta). Aiempaa hoitoa saaneiden potilaiden aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–6 hoitoa). Seerumin IgM-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 32 g/l (vaihteluväli: 6–83 g/l), ja 63 %:lla potilaista oli anemia (hemoglobiiniarvo ≤ 110 g/l eli 6,8 mmol/l). MYD88 L265P -mutaatioita oli 77 %:lla potilaista, niitä ei ollut 13 %:lla potilaista, ja 9 %:lla mutaatiostatus ei ollut arvioitavissa.

Ensisijaisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 26,5 kuukautta ja riippumattoman arviointikomitean arvioima etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,20 (95 %:n luottamusväli [0,11; 0,38]). Taudin etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomilla potilailla, aiempaa hoitoa saaneilla potilailla sekä potilailla, joilla oli tai ei ollut MYD88 L265P -mutaatioita, olivat yhdenmukaiset hoitoaikeen mukaiselle potilasjoukolle raportoidun taudin etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

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

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

Loppuanalyysi 63 kuukauden seurannan jälkeen

63 kuukauden kokonaisseuranta-ajan tehoa koskevat, riippumattoman arviointikomitean PCYC-1127-CA-tutkimuksen loppuanalyysin ajankohtana arvioimat tulokset esitetään taulukossa 17, ja etenemättömyysajan (PFS) Kaplan-Meierin käyrät esitetään kuvassa 12. Etenemättömyysajan riskisuhteet aiemmin hoitamattomien potilaiden (0,31 [95 %:n luottamusväli: 0,14; 0,69]) ja aiemmin hoidettujen potilaiden (0,22 [95 %:n luottamusväli: 0,11; 0,43]) osalta olivat yhdenmukaiset hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

Taulukko 17: Tutkimuksen PCYC-1127-CA tehoa koskevat tulokset (loppuanalyysi*)

Päätetapahtuma	IMBRUVICA + rituksimabi N = 75	Lumelääke + rituksimabi N = 75
Taudin etenemättömyysaika ^{a, b}		
Tapahtumien lukumäärä (%)	22 (29)	50 (67)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	20,3 (13,0; 27,6)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-arvo	< 0,0001	
Aika seuraavaan hoitoon		
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,1 (11,1; 33,1)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,1 (0,05; 0,21)	

Paras kokonaisvasteluku (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Kokonaisvasteluku ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Kokonaisvasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Vasteluku (CR, VGPR, PR) ^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Vasteen keston mediaani, kk (vaihteluväli)	Ei saavutettu (1,9+; 58,9+)	Ei saavutettu (4,6; 49,7+)
Hemoglobiiniarvon pitkäkestoinen paraneminen ^{c, e} (%)	77,3	42,7

CR = täydellinen vaste (complete response); MR = vähäinen vaste (minor response); PR = osittainen vaste (partial response); VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)

* Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 49,7 kuukautta.

^a Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

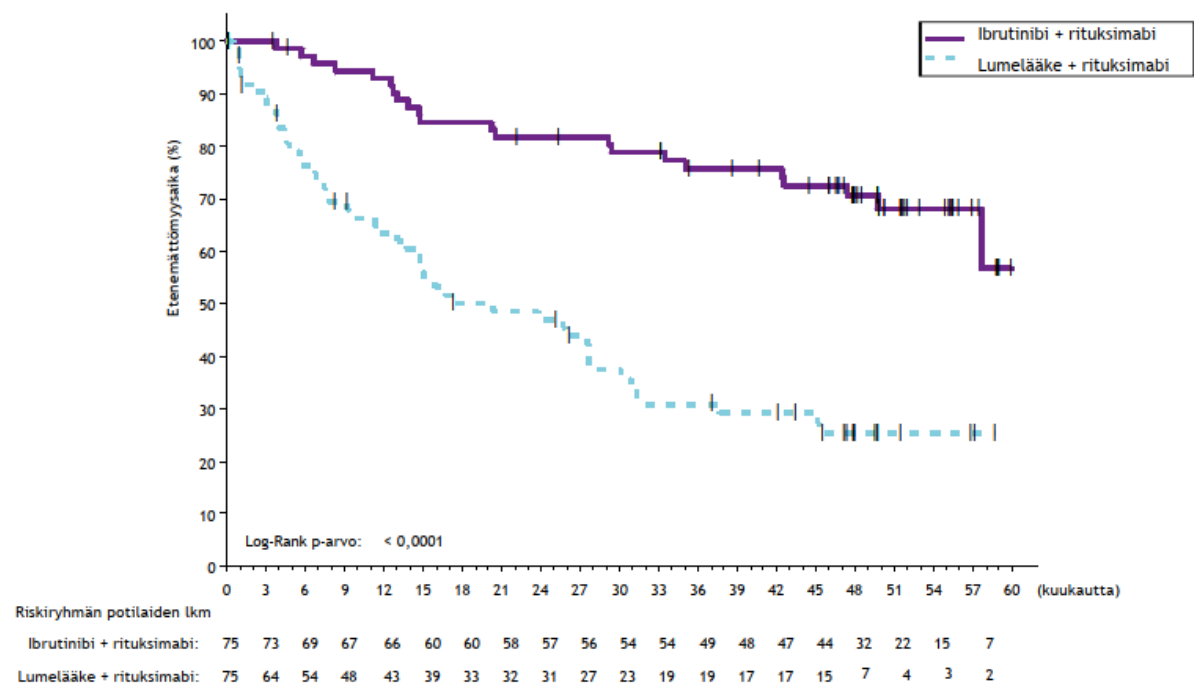
^b 4 vuoden etenemättömyysajan estimaatit olivat IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 70,6 % (95 %:n luottamusväli: 58,1; 80,0) vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 25,3 % (95 %:n luottamusväli: 15,3; 36,6).

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

^d Aiemmin hoitamattomien potilaiden vasteluku oli IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 76 % vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 41 %, ja aiemmin hoitoa saaneiden potilaiden vasteluku oli IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 76 % vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 22 %.

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

Kuva 12: Tutkimuksen PCYC-1127-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) Kaplan-Meier-käyrät (loppuanalyysi)



Tutkimuksessa PCYC-1127-CA oli erillinen monoterapiaryhmä, jossa oli 31 Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavaa potilasta. Nämä potilaat olivat saaneet aiempaa hoitoa, heille aiemmin annettu rituksimabia sisältänyt hoito oli epäonnistunut, ja he saivat IMBRUVICA-monoterapiaa. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 47–90 vuotta). Kahdeksallakymmenelläyhdeellä prosentilla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 19 %:lla potilaista

ECOG-toimintakyky oli lähtötilanteessa 2. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 4 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Tutkimuksen PCYC-1127-CA monoterapiaryhmässä 61 kuukauden kokonaisseurannan aikana havaittu vasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 77 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 48 %). Vasteen keston mediaani oli 33 kuukautta (vaihteluväli 2,4–60,2+ kuukautta). Monoterapiaryhmässä kokonaisvasteluku oli riippumattoman arviointikomitean arvion perusteella 87 % (täydellinen vaste 0 %, erittäin hyvä osittainen vaste 29 %, osittainen vaste 48 %, vähäinen vaste 10 %). Kokonaisvasteen keston mediaani oli 39 kuukautta (vaihteluväli 2,07–60,2+ kuukautta).

Pediatriset potilaat

IMBRUVICA-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla pediatriassa ja nuorilla aikuisilla potilailla kaksiosaisessa avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (LYM3003), jossa IMBRUVICA-valmistetta annettiin yhdistelmänä runkohoitona annetun rituksimabista, ifosfamidista, karboplatiinista, etoposidista ja deksametasonista koostuneen hoito-ohjelman (RICE) tai rituksimabista, vinkristiinistä, ifosfamidista, karboplatiinista, idarubisiinista ja deksametasonista koostuneen hoito-ohjelman (RVIC) kanssa.

Tutkimuksen 1. osassa (21 iältään 3–17-vuotiaasta potilasta) arvioitiin 2. osassa käytettävää annosta (51 iältään 3–19-vuotiaasta potilasta) (ks. kohta 5.2).

Tutkimuksen 2. osassa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko IMBRUVICA-valmistetta annoksena 440 mg/m² päivittäin (iältään alle 12-vuotiaita) tai 329 mg/m² (iältään 12-vuotiaita ja vanhempia) yhdessä runkohoidon kanssa tai pelkästään runkohoitoa, kunnes jokin seuraavista toteutui: 3 hoitosykliä annettu kokonaan, kantasolusiirto, taudin eteneminen tai toksisuus, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaista päätetapahtumaa eli elossaoloa ilman tapahtumia (event-free survival, EFS) koskevaa paremmuutta ei saavutettu, mikä viittaa siihen, ettei ibrutinibin lisäämisestä RICE- tai RVIC-hoitoon ole lisähyötyä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) pelkän ibrutinibin käyttöön verrattuna olivat AUC₀₋₂₄-arvon osalta 83 % (68–102 %), AUC_{last}-arvon osalta 92 % (78–110 %) ja C_{max}-arvon osalta 38 % (26–53 %).

Jakautuminen

Ibrutinibista 97,3 % sitoutui palautuvasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*, mikä ei ollut pitoisuuksilla 50–1 000 ng/ml konsentraatiosta riippuvainen. Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus (V_{d,ss}/F) oli noin 10 000 l.

Metabolia

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

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

Eliminaatio

Näennäinen puhdistuma (CL/F) on noin 1 000 l/h. Ibrutinibin puoliintumisaika on 4–13 tuntia. Terveille tutkittaville annetusta radioaktiivisesti merkitystä [¹⁴C]-ibrutinibikerta-annoksesta noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi 168 tunnin kuluessa, jolloin suurin osa (80 %) erittyi ulosteisiin ja < 10 % virtsaan. Radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta noin 1 % erittyi muuttumattomana ibrutinibina ulosteisiin, mutta ei yhtään virtsaan.

Erityispopulasryhmät

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla iältään 12-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, jotka saivat päivittäin annoksen 329 mg/m², sekä iältään 3-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin päivittäin annoksen 440 mg/m² saaneilla ibrutinibialtistus oli yleensä samansuuruinen kuin päivittäin 560 mg:n annoksia saaneilla aikuisilla potilailla havaittu altistus.

Sukupuoli

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

Rotu

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

Paino

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Samanaikainen käyttö kuljetusproteiinien substraattien/estäjien kanssa

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Nuorilla eläimillä ei ole tehty toksisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus/geenitoksisuus

Ibrutinibi ei ollut karsinogeeninen 6 kuukautta kestäneessä siirtogeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa suun kautta annetut annokset olivat enintään 2 000 mg/kg/vrk. Altistusmarginaali oli tällöin noin 23-kertainen (urokset) – 37-kertainen (naaraat) ibrutinibiannoksia 560 mg/vrk käyttäneiden ihmisten AUC:hen verrattuna.

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

Lisääntymistoksisuus

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

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

Hedelmällisyys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

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

Kalvopäällyste

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit ja IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaksi polyvinyylikloridilaminaatista (PVC) ja polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) / alumiinista valmistettua läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 7 kalvopäällysteistä tablettia ja jotka on pakattu yhteen kartonkiseen taskupakkaukseen. Yksi kartonkikotelo sisältää (28 kalvopäällysteistä tablettia) 2 taskupakkausta.

Kaksi polyvinyylikloridilaminaatista (PVC) ja polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) / alumiinista valmistettua läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 5 kalvopäällysteistä tablettia ja jotka on pakattu yhteen kartonkiseen taskupakkaukseen. Yksi kartonkikotelo sisältää (30 kalvopäällysteistä tablettia) 3 taskupakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/945/007 – 28 tablettia (kaksi 14 tabletin taskupakkausta)

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

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. lokakuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

IMBRUVICA kovat kapselit

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

IMBRUVICA kalvopäällysteiset tabletit

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO, 140 MG:N KAPSELI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI, 140 MG:N KAPSELI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 140 mg kapselit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

90 kapselia
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO, 140 MG:N TABLETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 140 MG:N TABLETTI (28 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/007

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imbruvica 140 mg

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

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

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 140 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 140 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 140 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO, 280 MG:N TABLETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 280 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 280 MG:N TABLETTI (28 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/009

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imbruvica 280 mg

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

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 280 MG:N TABLETTI (30 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 280 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 280 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 280 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 280 mg **tabletit**
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO, 420 MG:N TABLETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 420 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 420 MG:N TABLETTI (28 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/011

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imbruvica 420 mg

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

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 420 MG:N TABLETTI (30 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 420 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 420 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

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

LÄPIPAINOPAKKAUS, 420 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 420 mg **tabletit**
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO, 560 MG:N TABLETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 560 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TASKUPAKKAUS 560 MG:N TABLETTI (28 päivää)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

Suun kautta

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/012

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Imbruvica 560 mg

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

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 560 mg ibrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Taita pakkaus auki. Työnnä tabletti läpi toiselta puolelta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/945/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imbruvica 560 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 560 MG:N TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMBRUVICA 560 mg tabletit
ibrutinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

IMBRUVICA 140 mg kovat kapselit ibrutinibi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään

Mitä IMBRUVICA on

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

Mihin IMBRUVICA-valmistetta käytetään

Sitä käytetään aikuisille seuraavien verisyöpien hoitoon:

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

Miten IMBRUVICA vaikuttaa

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICA-valmistetta

Älä ota IMBRUVICA-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat IMBRUVICA-valmistetta:

- jos sinulla on joskus ollut epätavallisia mustelmia tai verenvuotoa tai käytät jotakin verenvuotoriskiä lisäävää lääkettä tai ravintolisää (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA**)
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeasteista sydämen vajaatoimintaa tai jos sinulla on seuraavia tuntemuksia: hengenahdistusta, heikotusta, heitehuimausta, pyörtymisen tunnetta, pyörtymistä tai pyörtytystä, rintakipua tai jalkojen turpoamista
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien jos sinulla on joskus ollut tai on parhaillaan B-hepatiitti-infektio (maksatulehdus)
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus, etenkin jos se saattaa vaikuttaa ruoan imeytymiseen tai lääkkeiden imeytymiseen mahasta tai suolistosta
- jos sinulle suunnitellaan jotakin leikkausta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään IMBRUVICA-valmisteen ottamisen joksikin aikaa (3–7 päiväksi) ennen leikkausta ja sen jälkeen
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen ottamista tai lääkkeen käytön aikana (ks. kohta **Mahdolliset haittavaikutukset**).

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

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat tai joku muu huomaa sinulla seuraavia oireita: äkillinen raajojen puutuminen tai heikkous (varsinkin toispuolinen), äkillinen sekavuus, puhevaikeudet tai vaikeus ymmärtää puhetta, näönmenetys, kävelyvaikeudet, tasapainon menetys tai koordinaation puute, äkillinen voimakas päänsärky ilman tunnettua syytä. Nämä voivat olla aivohalvauksen oireita.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu IMBRUVICA-hoidon lopettamisen jälkeen vasemmalle puolelle ylävatsakipua (mahakipua), kipua vasemmalle kylkiluiden alapuolelle tai vasempaan olkapäähän (nämä voivat olla pernan repeämisen oireita).

Vaikutukset sydämeen

IMBRUVICA-hoito voi vaikuttaa sydämeen etenkin, jos sinulla on jo ennestään sydänsairaus, kuten rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa, korkea verenpaine, tai jos sairastat diabetesta tai olet iäkäs. Vaikutukset voivat olla vaikeasteisia ja ne voivat johtaa kuolemaan, joskus myös äkkikuolemaan. Sydämesi toiminta tarkistetaan ennen IMBRUVICA-hoitoa ja hoidon aikana. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on IMBRUVICA-hoidon aikana hengenahdistusta, hengitysvaikeuksia makuulla, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien turpoamista ja heikotusta/väsymystä, sillä nämä voivat olla sydämen vajaatoiminnan oireita.

IMBRUVICA-hoidon aikana sinulle voi tulla virus-, bakteeri- tai sieni-infektioita. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on kuumetta, vilunväristyksiä, heikkoutta, sekavuutta, kipuja, nuhakuumeen tai flunssan oireita, väsymystä, hengenahdistusta taikka ihon tai silmien keltaisuutta (keltatauti). Nämä voivat olla merkkejä infektiosta.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Veren valkosolujen liiallista aktivaatiota ja siihen liittyvää tulehdusta (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi) on raportoitu harvoin. Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi voi johtaa kuolemaan, jos sitä ei todeta ja hoideta varhaisvaiheessa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu useita oireita, kuten kuumetta, rauhasen turpoamista, mustelmia tai ihottumaa.

Kokeet ja tutkimukset ennen hoitoa ja hoidon aikana

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

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

Maksan liittyvät tapahtumat: Lääkäri otattaa verikokeita tarkistaakseen, toimiiko maksasi kunnolla tai ettei sinulla ole maksan infektiota, jonka nimi on virushepatiitti, tai onko B-hepatiitti aktivoitunut, sillä se voi johtaa kuolemaan.

Lapset ja nuoret

IMBRUVICA-valmistetta ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA

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

IMBRUVICA-valmisteen käytön aikana saattaa esiintyä tavanomaista herkemmin

verenvuotoja. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille, jos käytät muita sellaisia lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä. Tällaisia ovat:

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

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

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. IMBRUVICA-valmisteen tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos käytät IMBRUVICA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- antibiooteiksi kutsuttuja lääkkeitä bakteeri-infektioiden hoitoon, kuten klaritromysiiniä, telitromysiiniä, siprofloksasiinia, erytromysiiniä tai rifampisiinia
- sienien infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten posakonatsolia, ketokonatsolia, itrakonatsolia, flukonatsolia tai vorikonatsolia
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten ritonaviiria, kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, sakinaviiria, amprenaviiria, atatsanaviiria tai fosamprenaviiria
- solunsalpaajahoidon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun estoon käytettäviä lääkkeitä, kuten aprepitantia
- masennuslääkkeitä, kuten nefatsodonia
- muiden syöpien hoitoon käytettäviä kinaasin estäjiä kutsuttuja lääkkeitä, kuten kritsotinibia tai imatinibia

- korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon käytettäviä kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten diltiatseemia tai verapamiilia
- korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon käytettäviä statiineiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten rosuvastatiinia
- sydänlääkkeitä/rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaronia tai dronedaronia
- kouristuskohtausten estoon tai epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä tai kolmoishermosäryksi kutsutun kasvojen kiputilan hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia.

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

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

IMBRUVICA ruuan kanssa

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

Raskaus ja imetys

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. IMBRUVICA-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. IMBRUVICA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan IMBRUVICA-hoidon jälkeen välttääkseen raskauden alkamisen IMBRUVICA-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa olla väsymystä tai huimausta IMBRUVICA-valmisteen ottamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai työkalujen- tai koneidenkäyttökykyysi.

IMBRUVICA sisältää natriumia

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

3. Miten IMBRUVICA-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon IMBRUVICA-valmistetta otetaan

Manttelisolulymfooma

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

Krooninen lymfaattinen leukemia/Waldenströmin makroglobulinemia

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

Lääkäri saattaa säätää annosta.

Tämän lääkkeen ottaminen

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

Jos otat enemmän IMBRUVICA-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa IMBRUVICA-valmistetta

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

Jos lopetat IMBRUVICA-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi niin kehota.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta IMBRUVICA-valmisteen ottaminen ja mene heti lääkäriin:

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

Jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

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

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

- korkea verenpaine
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- vaikea-asteiset koko elimistön infektiot (verenmyrkytys eli sepsis)
- virtsatieinfektiot
- nenäverenvuoto, ihonalaisesta verenvuodosta aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranpunaiset pilkut
- mahalaukun tai suoliston verenvuotoa, verta ulosteissa tai virtsassa, aiempaa runsaammat kuukautiset tai vammasta aiheutuva verenvuoto, jota ei saada tyrehtytetyksi
- sydämen vajaatoiminta
- sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, pyörrytyksen tunne, hengenahdistus, epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä (sydämen rytmihäiriöiden oireita)
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)
- ei-melanoottinen ihosyöpä, joka on yleisimmin okasolusyöpä tai tyvisolusyöpä
- näön sumeneminen
- ihon punoitus
- keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua pysyvä vaurio
- suuri virtsahappopitoisuus veressä (todetaan verikokeen avulla), mistä saattaa aiheutua kihti
- kynsien haurastuminen
- äkillinen munuaisvaurio
- käsien tai jalkaterien tai muiden kehonosien heikkous, puutuminen, kihelmöinti tai kipu (perifeerinen neuropatia).

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

- maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia
- vaikeat sieni-infektiot
- sekavuus, päänsärky, johon liittyy puheen puuroutumista tai heikotuksen tunnetta; nämä saattavat olla aivojen vakavan sisäisen verenvuodon oireita
- syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen (tuumorilyysioireyhtymä)
- allerginen reaktio (toisinaan vaikea), joka voi ilmetä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotuksena, nielemis- tai hengitysvaikeutena, kutiavana ihottumana (nokkosihottuma)
- ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus
- verenpuutteesta johtuva tilapäinen aivojen ja hermoston toimintavajaus, aivohalvaus
- silmäverenvuoto (johon liittyy joissakin tapauksissa näönmenetys)
- sydämenpysähdys (sydän lakkaa sykkimästä)
- poikkeavan nopea sydämen syke
- kivulias ihon haavauma (*pyoderma gangrenosum*) tai punaiset, koholla olevat kivuliaat laikut ihossa, kuume ja veren valkosolujen lisääntyminen (nämä voivat olla akuutin kuumeisen neutrofiilisen dermatosin eli Sweetin oireyhtymän oireita)
- pieni, punainen, herkästi verta vuotava muodostuma ihossa (pyogeeninen granulooma)
- ihon verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa (ihovaskuliitti).

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

- vaikea-asteisesti lisääntynyt veren valkosolumäärä, mikä saattaa aiheuttaa solujen paakkuuntumisen yhteen
- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita iholla ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen**

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IMBRUVICA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMBRUVICA sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä IMBRUVICA on ja mihin sitä käytetään

Mitä IMBRUVICA on

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

Mihin IMBRUVICA-valmistetta käytetään

Sitä käytetään aikuisille seuraavien verisyöpien hoitoon:

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

Miten IMBRUVICA vaikuttaa

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat IMBRUVICA-valmistetta

Älä ota IMBRUVICA-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat IMBRUVICA-valmistetta:

- jos sinulla on joskus ollut epätavallisia mustelmia tai verenvuotoa tai käytät jotakin verenvuotoriskiä lisäävää lääkettä tai ravintolisää (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA**)
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä tai on aiemmin ollut sydämen rytmihäiriöitä tai vaikeasteista sydämen vajaatoimintaa tai jos sinulla on seuraavia tuntemuksia: hengenahdistusta, heikotusta, heitehuimausta, pyörtymisen tunnetta, pyörtymistä tai pyörrytystä, rintakipua tai jalkojen turpoamista
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien jos sinulla on joskus ollut tai on parhaillaan B-hepatiitti-infektio (maksatulehdus)
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus, etenkin jos se saattaa vaikuttaa ruoan imeytymiseen tai lääkkeiden imeytymiseen mahasta tai suolistosta
- jos sinulle suunnitellaan jotakin leikkausta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua keskeyttämään IMBRUVICA-valmisteen ottamisen joksikin aikaa (3–7 päiväksi) ennen leikkausta ja sen jälkeen
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen ottamista tai lääkkeen käytön aikana (ks. kohta **Mahdolliset haittavaikutukset**).

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

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat tai joku muu huomaa sinulla seuraavia oireita: äkillinen raajojen puutuminen tai heikkous (varsinkin toispuolinen), äkillinen sekavuus, puhevaikeudet tai vaikeus ymmärtää puhetta, näönmenetys, kävelyvaikeudet, tasapainon menetys tai koordinaation puute, äkillinen voimakas päänsärky ilman tunnettua syytä. Nämä voivat olla aivohalvauksen oireita.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu IMBRUVICA-hoidon lopettamisen jälkeen vasemmalle puolelle ylävatsakipua (mahakipua), kipua vasemmalle kylkiluiden alapuolelle tai vasempaan olkapäähän (nämä voivat olla pernan repeämisen oireita).

Vaikutukset sydämeen

IMBRUVICA-hoito voi vaikuttaa sydämeen etenkin, jos sinulla on jo ennestään sydänsairaus, kuten rytmihäiriöitä, sydämen vajaatoimintaa, korkea verenpaine, tai jos sairastat diabetesta tai olet iäkäs. Vaikutukset voivat olla vaikeasteisia ja ne voivat johtaa kuolemaan, joskus myös äkkikuolemaan. Sydämesi toiminta tarkistetaan ennen IMBRUVICA-hoitoa ja hoidon aikana. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on IMBRUVICA-hoidon aikana hengenahdistusta, hengitysvaikeuksia makuulla, jalkaterien, nilkkojen tai säärtien turpoamista ja heikotusta/väsymystä, sillä nämä voivat olla sydämen vajaatoiminnan oireita.

IMBRUVICA-hoidon aikana sinulle voi tulla virus-, bakteeri- tai sieni-infektioita. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on kuumetta, vilunväristyksiä, heikkoutta, sekavuutta, kipuja, nuhakuumeen tai

flunssan oireita, väsymystä, hengenahdistusta taikka ihon tai silmien keltaisuutta (keltatauti). Nämä voivat olla merkkejä infektiosta.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Veren valkosolujen liiallista aktiivisuutta ja siihen liittyvää tulehdusta (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi) on raportoitu harvoin. Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi voi johtaa kuolemaan, jos sitä ei todeta ja hoideta varhaisvaiheessa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu useita oireita, kuten kuumetta, rauhasen turpoamista, mustelmia tai ihottumaa.

Kokeet ja tutkimukset ennen hoitoa ja hoidon aikana

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

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

Maksan liittyvät tapahtumat: Lääkäri otattaa verikokeita tarkistaakseen, toimiiko maksasi kunnolla tai ettei sinulla ole maksan infektiota, jonka nimi on virushepatiitti, tai onko B-hepatiitti aktivoitunut, sillä se voi johtaa kuolemaan.

Lapset ja nuoret

IMBRUVICA-valmistetta ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja IMBRUVICA

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

IMBRUVICA-valmisteen käytön aikana saattaa esiintyä tavanomaista herkemmin

verenvuotoja. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille, jos käytät muita sellaisia lääkkeitä, jotka lisäävät verenvuotoriskiä. Tällaisia ovat:

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

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

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. IMBRUVICA-valmisteen tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos käytät IMBRUVICA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- antibiooteiksi kutsuttuja lääkkeitä bakteeri-infektioiden hoitoon, kuten klaritromysiiniä, telitromysiiniä, siprofloksasiinia, erytromysiiniä tai rifampisiinia
- sienien infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten posakonatsolia, ketokonatsolia, itrakonatsolia, flukonatsolia tai vorikonatsolia
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten ritonaviiria, kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, sakinaviiria, amprenaviiria, atatsanaviiria tai fosamprenaviiria
- solunsalpaajahoidon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun estoon käytettäviä lääkkeitä, kuten aprepitantia

- masennuslääkkeitä, kuten nefatsodonia
- muiden syöpien hoitoon käytettäviä kinaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten kritsotinibia tai imatinibia
- korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon käytettäviä kalsiumkanavan salpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten diltiatseemia tai verapamiilia
- korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon käytettäviä statiineiksi kutsuttuja lääkkeitä, kuten rosuvastatiinia
- sydänlääkkeitä/rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaronia tai dronedaronia
- kouristuskohautusten estoon tai epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä tai kolmoishermosäryksi kutsutun kasvojen kiputilan hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia.

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

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

IMBRUVICA ruuan kanssa

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

Raskaus ja imetys

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. IMBRUVICA-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. IMBRUVICA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan IMBRUVICA-hoidon jälkeen välttääkseen raskauden alkamisen IMBRUVICA-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa olla väsymystä tai huimausta IMBRUVICA-valmisteen ottamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai työkalujen- tai koneidenkäyttökyyysi.

IMBRUVICA sisältää laktoosia

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

IMBRUVICA sisältää natriumia

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

3. Miten IMBRUVICA-valmistetta otetaan

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

Kuinka paljon IMBRUVICA-valmistetta otetaan

Manttelisolulyymfooma

Suosittelun IMBRUVICA-annos on 560 mg kerran päivässä.

Krooninen lymfaattinen leukemia/Waldenströmin makroglobulinemia
Suositeltu IMBRUVICA-annos on 420 mg kerran päivässä.

Lääkäri saattaa säätää annosta.

Tämän lääkkeen ottaminen

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

Jos otat enemmän IMBRUVICA-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa IMBRUVICA-valmistetta

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

Jos lopetat IMBRUVICA-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi niin kehota.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta IMBRUVICA-valmisteen ottaminen ja mene heti lääkäriin:

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

Jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille:

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

- kuume, vilunväristykset, särky kehossa, väsymyksen tunne, vilustumisen tai flunssan oireet, hengenahdistus; nämä saattavat olla infektion (virus-, bakteeri- tai sieni-infektion) oireita. Tällaisia saattavat olla nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektiot (ylähengitystieinfektio) tai keuhko- tai ihoinfektiot.
- mustelmat tai lisääntynyt taipumus saada mustelmia
- suun haavaumat
- huimaus
- päänsärky
- ummetus
- pahoinvointi tai oksentelu
- ruoansulatusvaivat
- ripuli; lääkäri saattaa katsoa nesteytyksen ja suolajien korvaamisen tai jonkin toisen lääkkeen tarpeelliseksi
- ihottuma
- käsivarsien tai jalkojen kiputilat

- selkäkipu tai nivelkipu
- lihaskrampit, -särky tai -spasmit
- pieni verenvuotoa tyrehtyttävien verisolujen (verihituleiden) määrä, hyvin pieni veren valkosolumäärä, mitkä todetaan verikokeen avulla
- lisääntynyt veren valkosolumäärä tai niiden osuus, mikä todetaan verikokeen avulla
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus
- korkea verenpaine
- suurentunut veren kreatiniinipitoisuus.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- vaikea-asteiset koko elimistön infektiot (verenmyrkytys eli sepsis)
- virtsatieinfektiot
- nenäverenvuoto, ihonalaisesta verenvuodosta aiheutuvat pienet punaiset tai purppuranpunaiset pilkut
- mahalaukun tai suoliston verenvuotoa, verta ulosteissa tai virtsassa, aiempaa runsaammat kuukautiset tai vammasta aiheutuva verenvuoto, jota ei saada tyrehtytetyksi
- sydämen vajaatoiminta
- sydämenlyöntien väliin jääminen, heikko tai epätasainen pulssi, pyörrytyksen tunne, hengenahdistus, epämukavat tuntemukset rintakehässä (sydämen rytmihäiriöiden oireita)
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)
- ei-melanoottinen ihosyöpä, joka on yleisimmin okasolusyöpä tai tyvisolusyöpä
- näön sumeneminen
- ihon punoitus
- keuhkotulehdus, josta saattaa aiheutua pysyvä vaurio
- suuri virtsahappopitoisuus veressä (todetaan verikokeen avulla), mistä saattaa aiheutua kihti
- kynsien haurastuminen
- äkillinen munuaisvaurio
- käsien tai jalkaterien tai muiden kehonosien heikkous, puutuminen, kihelmöinti tai kipu (perifeerinen neuropatia).

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

- maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia
- vaikeat sien-infektiot
- sekavuus, päänsärky, johon liittyy puheen puuroutumista tai heikotuksen tunnetta; nämä saattavat olla aivojen vakavan sisäisen verenvuodon oireita
- syöpäsolut saattavat syövän hoidon aikana ja toisinaan ilman hoitoakin hajota nopeasti, mistä aiheutuu epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia vereen (tuumorilyysioireyhtymä)
- allerginen reaktio (toisinaan vaikea), joka voi ilmetä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turvotuksena, nielemis- tai hengitysvaikeutena, kutiavana ihottumana (nokkosihottuma)
- ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus
- verenpuutteesta johtuva tilapäinen aivojen ja hermoston toimintavajaus, aivohalvaus
- silmäverenvuoto (johon liittyy joissakin tapauksissa näönmenetys)
- sydämenpysähdys (sydän lakkaa sykkimästä)
- poikkeavan nopea sydämen syke
- kivulias ihon haavauma (*pyoderma gangrenosum*) tai punaiset, koholla olevat kivuliaat laikut ihossa, kuume ja veren valkosolujen lisääntyminen (nämä voivat olla akuutin kuumeisen neutrofiilisen dermatosisin eli Sweetin oireyhtymän oireita)
- pieni, punainen, herkästi verta vuotava muodostuma ihossa (pyogeeninen granulooma)
- ihon verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa (ihovaskuliitti).

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

- vaikea-asteisesti lisääntynyt veren valkosolumäärä, mikä saattaa aiheuttaa solujen paakkuuntumisen yhteen
- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita iholla ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. IMBRUVICA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMBRUVICA sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

IMBRUVICA 140 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 280 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 420 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

IMBRUVICA 560 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
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 hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ibrutinibia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean raportoiija katsoo ihovaskuliitista kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella, mukaan lukien niiden tapausten perusteella, joissa oireet hävisivät altistuksen loputtua ja uusiutuivat altistusta jatkettaessa, että syy-yhteys ibrutinibin ja ihovaskuliitin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean raportioijan päätelmä oli, että ibrutinibia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedo on päivitettävä vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

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

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.