

## 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 obinututumabin 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,  $\geq 3$ . 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:

<b>Tapahtumat<sup>†</sup></b>	<b>Toksisuuden esiintyminen</b>	<b>Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen</b>	<b>Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen</b>
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

<sup>†</sup> Vaikeusasteluokitus perustuu NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) -kriteereihin tai kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa / pienilymfosyyttisessa 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:

<b>Tapahtumat</b>	<b>Toksisuuden esiintyminen</b>	<b>Annosmuutos manttelisolulymfooman hoidossa potilaan toipumisen jälkeen</b>	<b>Annosmuutos kroonisen lymfaattisen leukemian/Waldenströmin makroglobulinemian hoidossa potilaan toipumisen jälkeen</b>
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 <sup>†</sup>	jatka hoitoa 280 mg:n vuorokausiannoksella <sup>†</sup>
	Toinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
3. tai 4. asteen sydämen vajaatoiminta	Ensimmäinen kerta	lopetta IMBRUVICA-hoito	
4. asteen sydämen rytmihäiriöt			

<sup>†</sup> 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 ( $\geq 65$ -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 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 verihutaleiden toimintaa estävien lääkevalmisteiden (verihutaleiden aggregaation estäjien) samanaikainen käyttö IMBRUVICA-tablettien kanssa lisää vakavien verenvuotojen riskiä. Antikoagulanttien käytössä havaittiin suurempi vakavien verenvuotojen riski kuin verihutaleiden aggregaation estäjien käytössä. Arvioi antikoagulanttien ja verihutaleiden 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 mekanisme ei tunneta täysin. Potilaita, joilla on synnynnäinen verenvuototaipumus, ei ole tutkittu.

#### Leukostaasi

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukostaasia. Suuri lymfosyyttimäärä verenkierrassa (> 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. Raportoituihin invasiivisiin sieni-infektioihin on liittynyt kuolemia.

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

#### 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 maksataapatumien hoidossa on harkittava maksasairauksien asiantuntijan konsultointia.

#### Sytopeniat

IMBRUVICA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hoidosta aiheutuneita 3. ja 4. asteen sytopenioita (neutropenia, trombosytopenia 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  $\geq 2$  tai joilla on muita samanaikaisia sydänsairauksia. Eteisvärinä, 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; 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, tromboemolisen 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 tarkoituksenmukaisesti varotoimiin pitää ryhtyä.

### Ei-melanoottinen ihosyöpä

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

### 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 ehkäisy menetelmää IMBRUVICA-hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

### *Heikot CYP3A4:n estäjät*

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

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

### Lääkeaineet, jotka saattavat pienentää ibrutinibin pitoisuutta plasmassa

IMBRUVICA-valmisteeseen 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-valmisteeseen 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) venetoklaksimonoterapiaa 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, trombosytopenia, 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 kliinisiin 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 yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: B-solusyöpiä sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut haittavaikutukset<sup>†</sup>**

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki asteet)	Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)	Aste $\geq 3$ (%)
Infektiot	Hyvin yleinen	Keuhkokuume <sup>*#</sup>	12	7
		Ylempien hengitysteiden infektio	21	1
		Ihoinfektio <sup>*</sup>	15	2
	Yleinen	Sepsis <sup>*#</sup>	3	3
		Virtsatieinfektio	9	1
		Sinuiitti <sup>*</sup>	9	1
	Melko harvinainen	Kryptokokki-infektiot <sup>*</sup>	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infektiot <sup>*#</sup>	< 1	< 1
		<i>Aspergillus</i> -infektiot <sup>*</sup>	< 1	< 1
		Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio <sup>@#</sup>	< 1	< 1
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ei-melanoottinen ihosyöpä <sup>*</sup>	5	1
		Tyvisolusyöpä	3	< 1
		Okasolusyöpä	1	< 1
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia <sup>*</sup>	39	31
		Trombosytopenia <sup>*</sup>	29	8
		Lymfocytoosi <sup>*</sup>	15	11
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	4	4
		Leukosytoosi	4	4
Harvinainen	Leukostaasioireyhtymä	< 1	< 1	
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>*#</sup>	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#	< 1	< 1
		Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö Iskeeminen aivohalvaus#	< 1 < 1	< 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*,# Sydämenpysähdys#	1 < 1	< 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	
Harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	< 1	< 1	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	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 kreatiinipitoisuus	10	< 1

† Esiintyvyydet 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 manttelisolulymfooma 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. Manttelisolulymfoomaan 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 %.

### Pediatriiset potilaat

Turvallisuusarvio perustuu tietoihin, jotka saatiin vaiheen 3 tutkimuksesta. Siinä uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta kypsää B-soluista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville pediatriisille 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **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-valmisteele 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 kysteiinitähteeseen (Cys481), mikä johtaa BTK:n entsyymäattisen 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, 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  $\geq 50$  %: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 yläräjä 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 solunsalpaajahoido 35 %:lla, bortetsomibihoito 43 %:lla, lenalidomidihoito 24 %:lla ja autologinen tai allogeeninen kantasolusiirto 11 %:lla potilaista. Lähtötilanteen seulonnassa 39 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain ( $\geq 5$  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)**

	<b>Yhteensä N = 111</b>
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-/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 solunsalpaajahoito 51 %:lla, bortetsomibihoito 18 %:lla, lenalidomidihoito 5 %:lla ja kantasolusiirto 24 %:lla. Lähtötilanteen seulonnassa 53 %:lla potilaista oli suurikokoinen kasvain ( $\geq 5$  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.

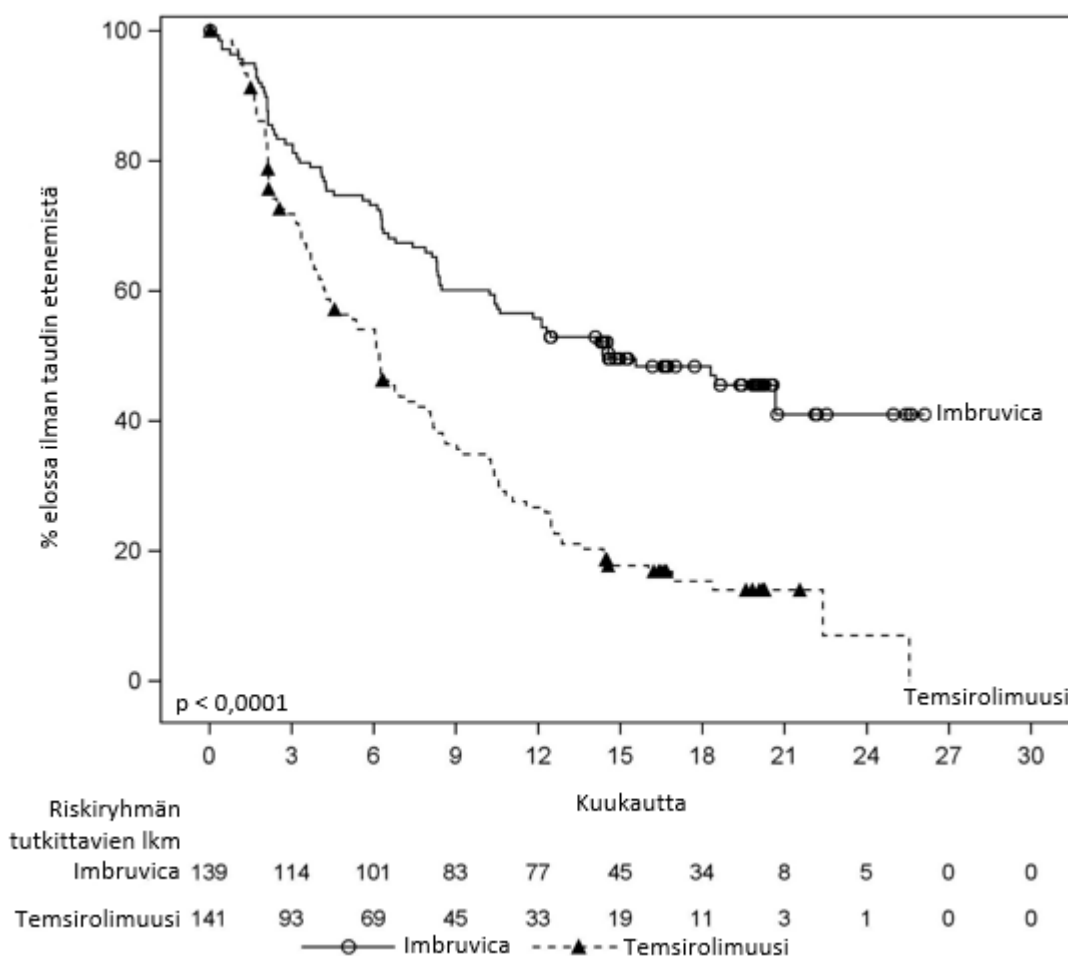
**Taulukko 3: Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevat tulokset (tutkimus MCL3001)**

Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimuusi N = 141
Taudin etenemättömyysaika <sup>a</sup>		
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	

<sup>a</sup> 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 hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat*

#### *Monoterapia*

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (PCYC-1115-CA) IMBRUVICA-valmistetta verrattiin klorambusiiliin aiemmin hoitamattomia kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien 65-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden hoidossa. Iältään 65–70-vuotiailla potilailla piti olla vähintään yksi samanaikainen sairaus, joka sulki pois ensilinjan kemoimmunoterapian fludarabiinilla, syklofosamidilla ja rituksimabilla. Potilaat (n = 269) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 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 leukemiaa sairastavaa potilasta. Potilaista 45 %:lla oli lähtötilanteessa pitkälle edennyt tauti (Rai-luokituksen aste III tai IV), 35 %:lla potilaista oli vähintään yksi kasvain ( $\geq 5$  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.

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**

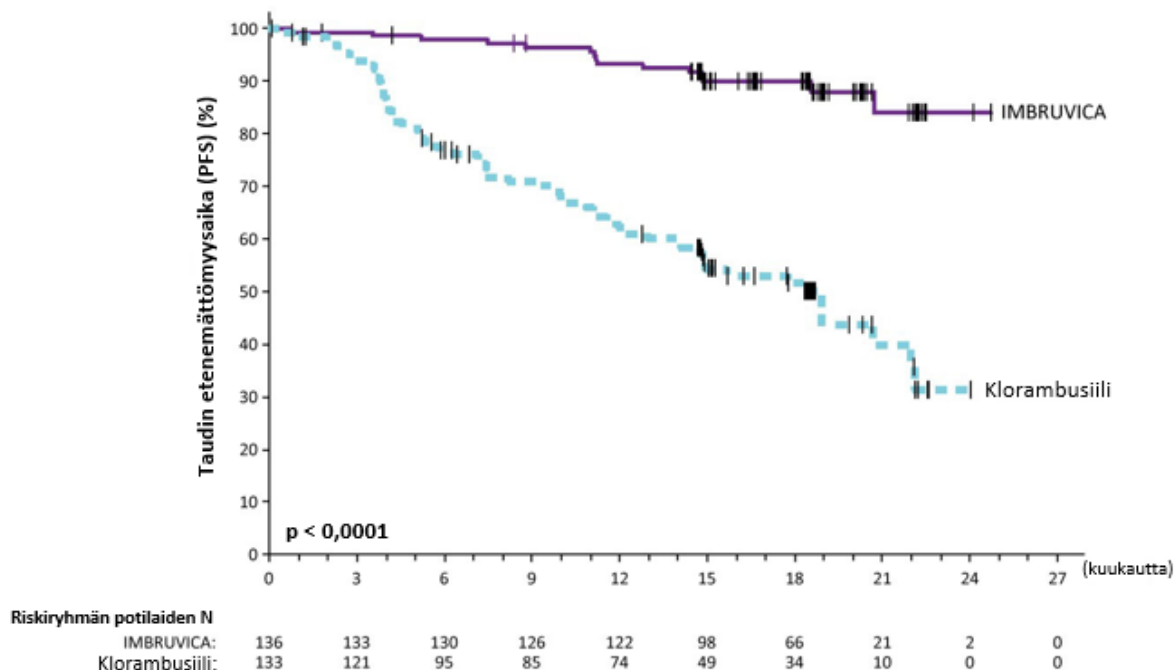
Päätetapahtuma	IMBRUVICA N = 136	Klorambusiili N = 133
<b>Taudin etenemättömyysaika<sup>a</sup></b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kk	Ei saavutettu	18,9 (14,1; 22,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>Kokonaisvasteluku<sup>a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

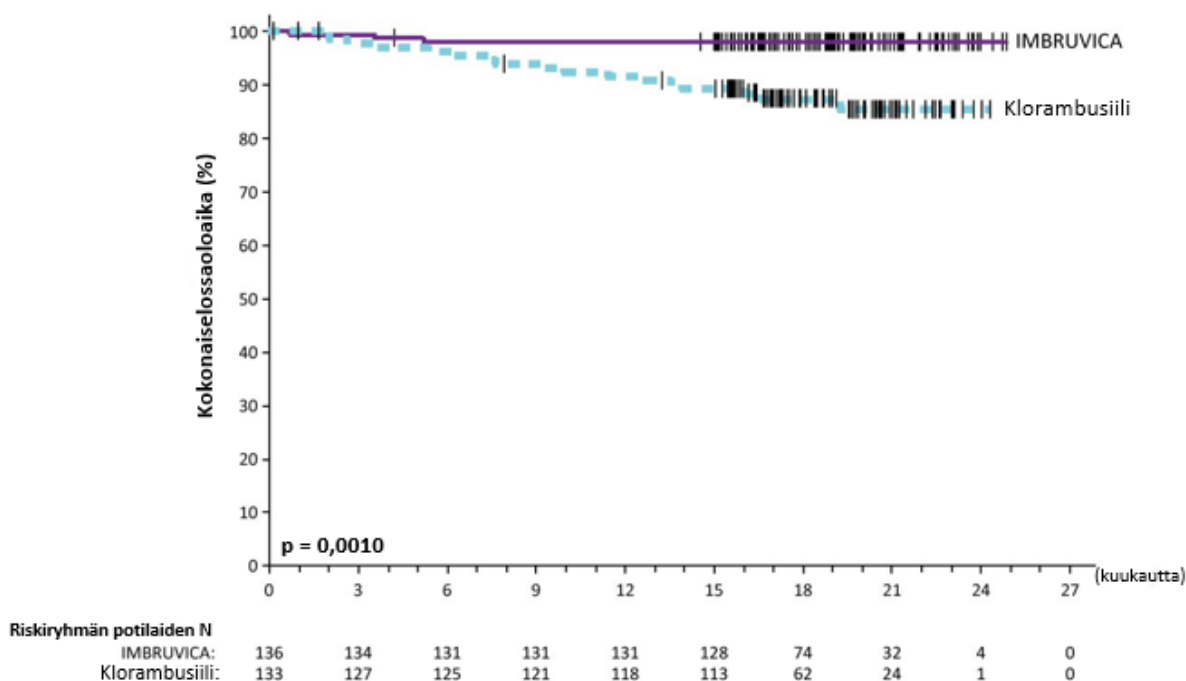
<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, seuranta-ajan mediaani 18,4 kuukautta.

<sup>b</sup> Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummissakaan 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**

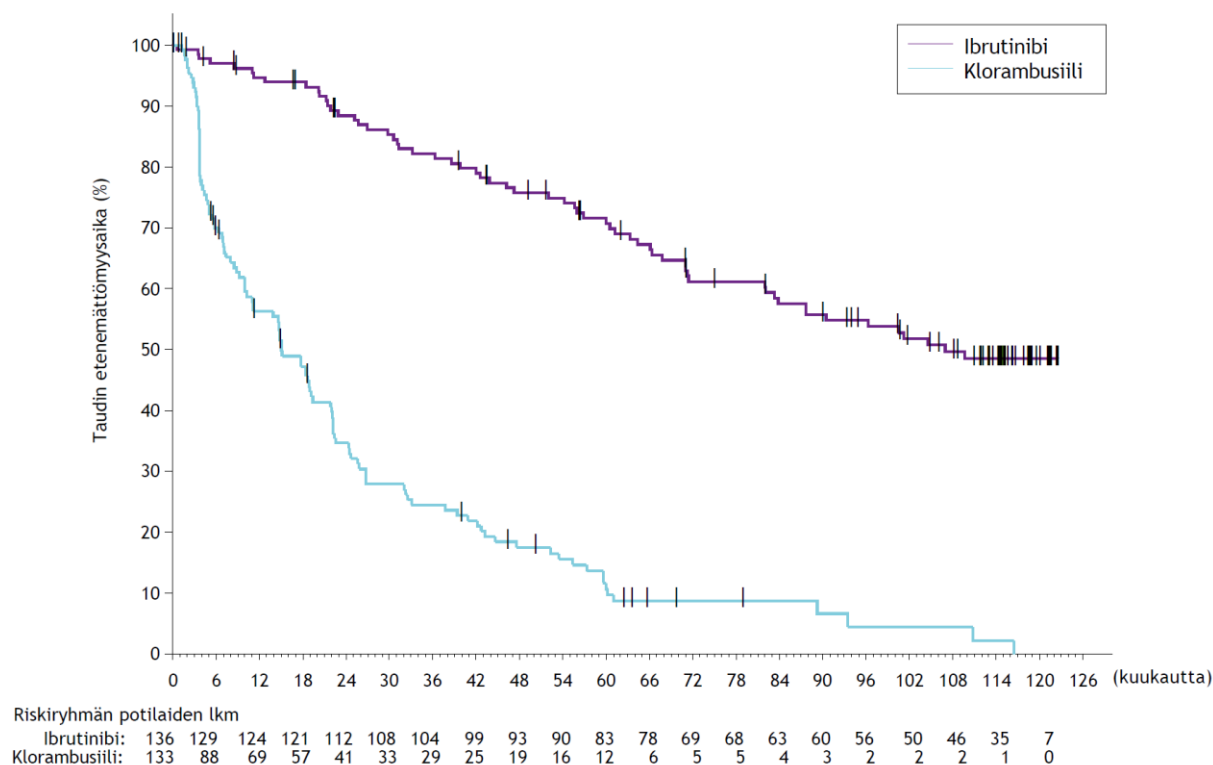


Tutkimuksessa PCYC-1115-CA ibrutinibin hoitoteho oli yhdenmukainen kaikilla suuren riskin potilailla, joilla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio, 11q-deleetio ja/tai mutatoitumaton IGHV-geeni.

*Loppuanalyysi > 9 vuoden (115 kuukauden) mediaaniseurannan aikapisteessä*

Tutkimuksen PCYC-1115-CA ja sen jatkotutkimuksen tutkimusenaikaisen seuranta-ajan mediaanin ollessa 115 kuukautta IMBRUVICA-ryhmän potilailla havaittiin tutkijan arvon perusteella kuoleman tai taudin etenemisen riskin 85 %:n vähenemä. Tutkijan arvioiman taudin etenemättömyysajan mediaani oli IMBRUVICA-ryhmässä 107 kuukautta ja klorambusiiliryhmässä 15 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,155 [95 %:n luottamusväli (0,110; 0,220)]). Taudin etenemättömyysajan päivitetty Kaplan–Meier-käyrä on kuvassa 4. Kokonaisvasteluvun paraneminen ibrutinibiryhmässä (91,2 %) verrattuna klorambusiiliryhmään (36,8 %) säilyi. Täydellisen vasteen (CR ja CRi) luku suureni IMBRUVICA-ryhmässä ensisijaisen analyysin ja tutkimuksen päättymisen välillä 11 %:sta 36 %:iin. 108 kuukauden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin kiintopiste-estimaatti IMBRUVICA-ryhmässä oli 68,0 %.

**Kuva 4: Tutkimuksen PCYC-1115-CA taudin etenemättömyysajan 115 kuukauden seurannan (hoitoaikeen 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-valmistettä 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 ( $\geq 5$  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 %. 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 klorambusiiliin

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
<b>Taudin etenemättömyysaika<sup>a</sup></b>		
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)	
<b>Kokonaisvasteluku<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
CR <sup>b</sup>	19,5	7,8
PR <sup>c</sup>	69,0	65,5

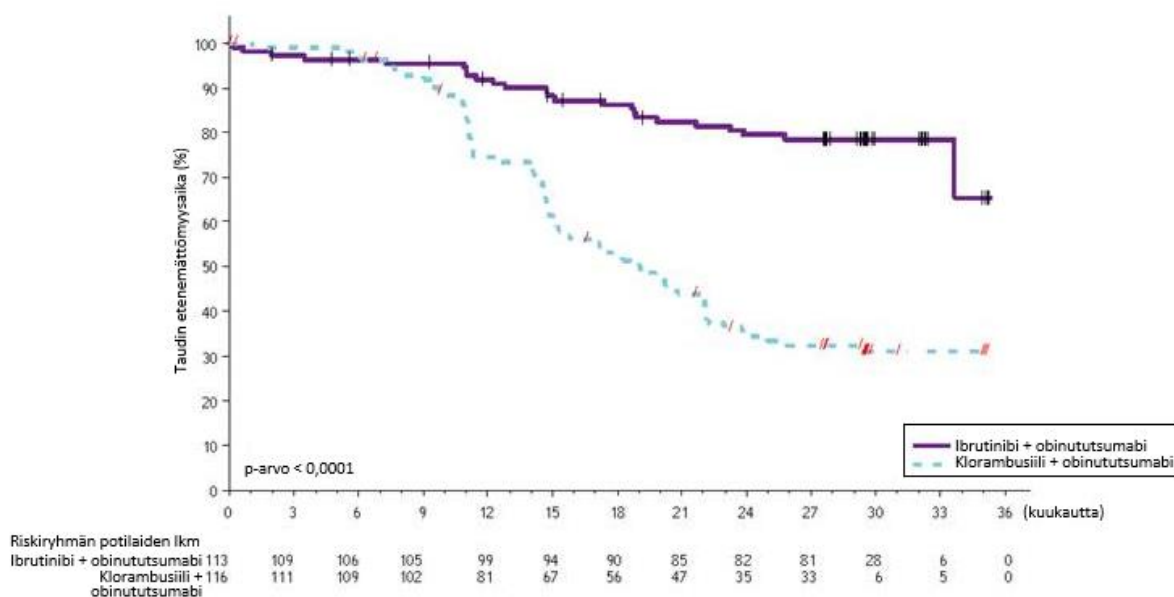
CR = täydellinen vaste (complete response); PR = osittainen vaste (partial response).

<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

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

<sup>c</sup> PR = PR + nPR.

**Kuva 5: Tutkimuksen PCYC-1130-CA taudin etenemättömyysajan (hoitoaikeiden 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
<b>Suuri riski (17p-deleetio/TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)</b>			
Kyllä	148	0,154	0,087; 0,270
Ei	81	0,521	0,221; 1,231
<b>17p-deleetio/TP53-mutaatio</b>			
Kyllä	41	0,109	0,031; 0,380
Ei	188	0,275	0,166; 0,455
<b>FISH</b>			
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
<b>Mutatoitumaton IGHV-geeni</b>			
Kyllä	123	0,150	0,084; 0,269
Ei	91	0,300	0,120; 0,749
<b>Ikä</b>			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
<b>Suurikokoinen kasvain</b>			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
<b>Rai-luokituksen aste</b>			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
<b>Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvä ECOG-toimintakykyluokka</b>			
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, syklofosamidilla 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/m<sup>2</sup>, ja syklofosamidia annettiin annoksina 250 mg/m<sup>2</sup> hoitosykleissä 1–6 päivinä 1, 2 ja 3. Rituksimabihoito aloitettiin IR-ryhmässä hoitosyklissä 2 ja FCR-ryhmässä hoitosyklissä 1, ja sitä annettiin annoksena 50 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1, annoksena 325 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisen hoitosyklin päivänä 2 ja annoksena 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

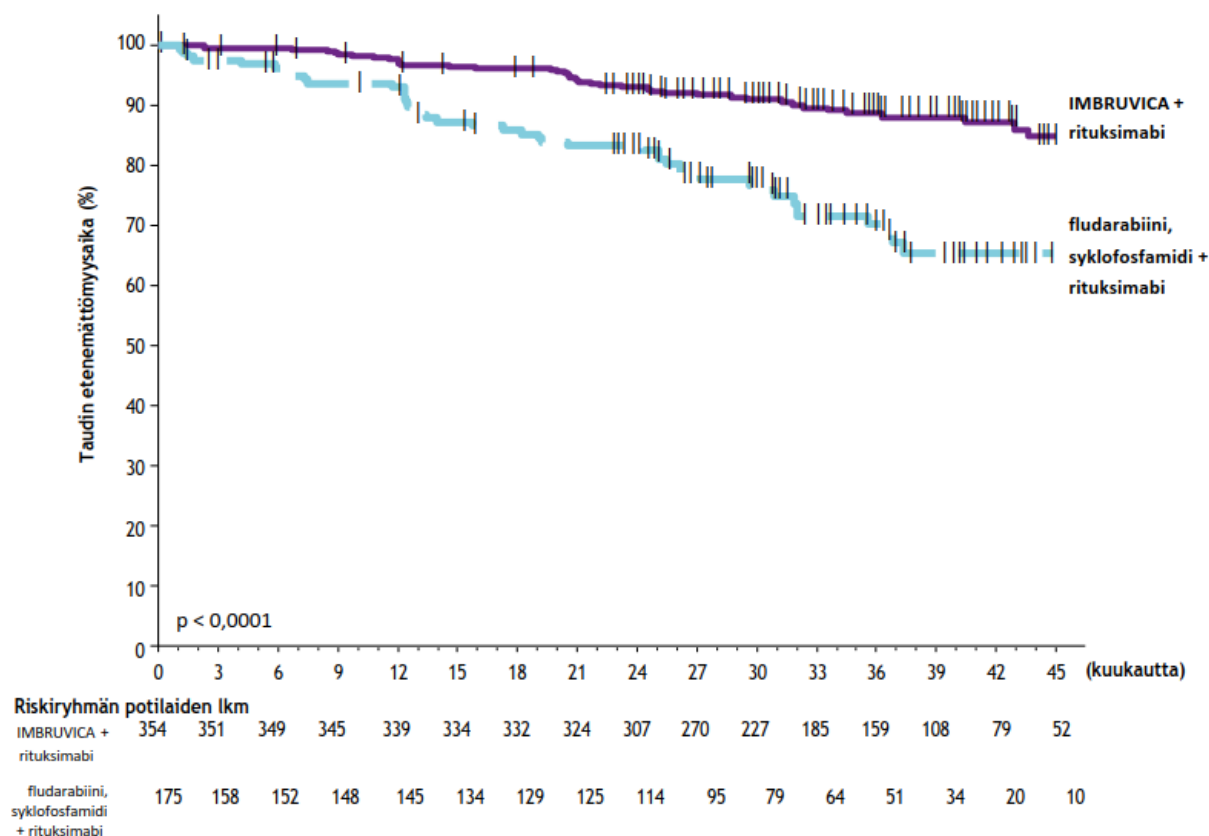
**Taulukko 7: Tutkimuksen E1912 tehoa koskevat tulokset**

Päätetapahtuma	Ibrutinibi + rituksimabi (IR) N = 354	Fludarabiini, syklofosfamidi ja rituksimabi (FCR) N = 175
<b>Taudin etenemättömyysaika</b>		
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 <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Kokonaiselossaolo</b>		
Kuolemien lukumäärä (%)	4 (1)	10 (6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-arvo <sup>a</sup>	0,0007	
<b>Kokonaisvasteluku<sup>b</sup> (%)</b>	96,9	85,7

<sup>a</sup> p-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

<sup>b</sup> Tutkijan arvio.

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



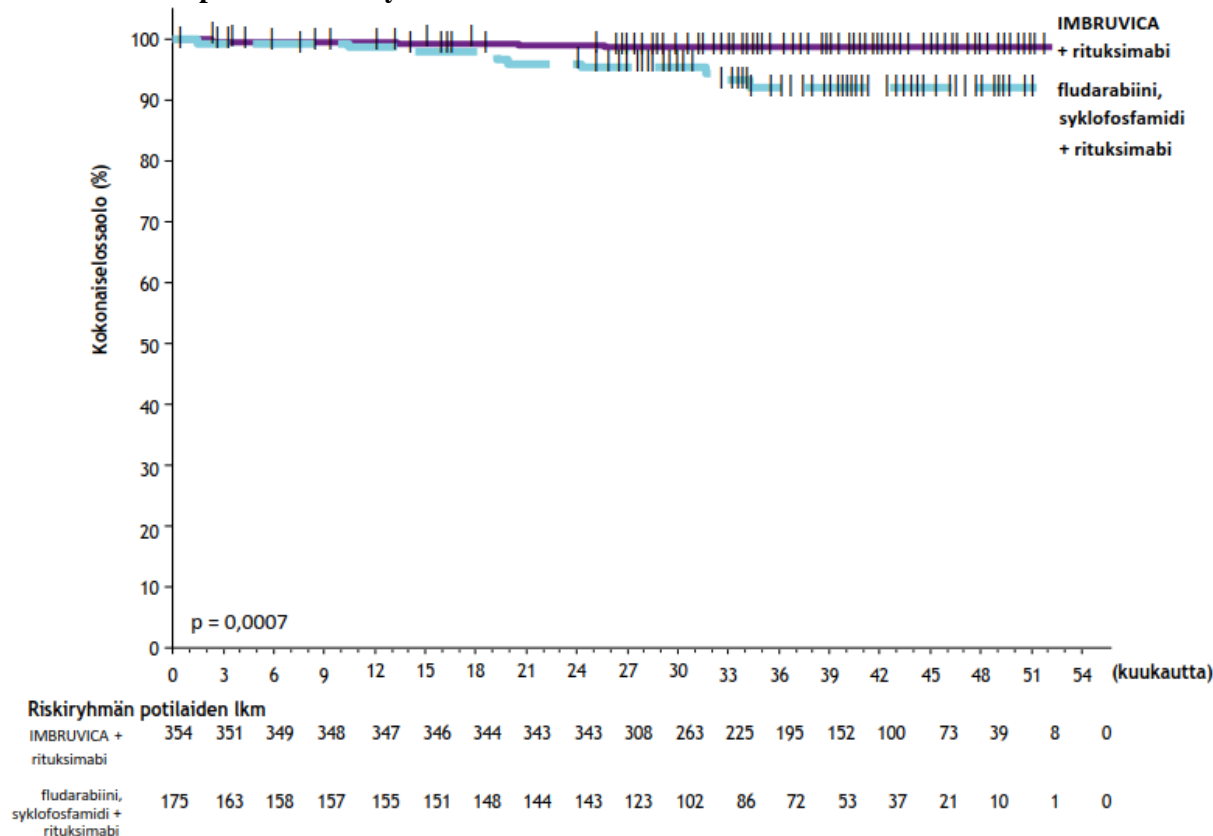
Ibrutinibihoidon teho oli yhdenmukainen koko suuren riskin kroonista lymfaattista leukemiaa / pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa (TP53-mutaatio, 11q-deleetio tai mutatoitumaton IGHV-geeni), jossa taudin etenemättömyysajan riskisuhde (HR) oli 0,23 (95 %:n luottamusväli [0,13; 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
<b>Suuri riski (TP53-mutaatio/11q-deleetio/mutatoitumaton IGHV-geeni)</b>			
Kyllä	313	0,231	0,132; 0,404
Ei	216	0,568	0,292; 1,105
<b>11q-deleetio</b>			
Kyllä	117	0,199	0,088; 0,453
Ei	410	0,433	0,260; 0,722
<b>Mutatoitumaton IGHV-geeni</b>			
Kyllä	281	0,233	0,129; 0,421
Ei	112	0,741	0,276; 1,993
<b>Suurikokoinen kasvain</b>			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
<b>Rai-luokituksen aste</b>			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
<b>ECOG-toimintakykyluokka</b>			
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-valmistettä 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 lähtötilan 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  $\geq 10$  cm tai jonkin imusolmukkeen koko  $\geq 5$  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**

<b>Päätetapahtuma<sup>a</sup></b>	<b>IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106</b>	<b>Klorambusiili + obinututumabi N = 105</b>
<b>Taudin etenemättömyysaika</b>		
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 <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Täydellisen vasteen osuus (%)<sup>c</sup></b>	38,7	11,4
95 %:n luottamusväli	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-arvo <sup>d</sup>	< 0,0001	
<b>Kokonaisvasteluku (%)<sup>e</sup></b>	86,8	84,8
95 %:n luottamusväli	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean arvio

<sup>b</sup> p-arvo saatu ositetulla log-rank-testillä

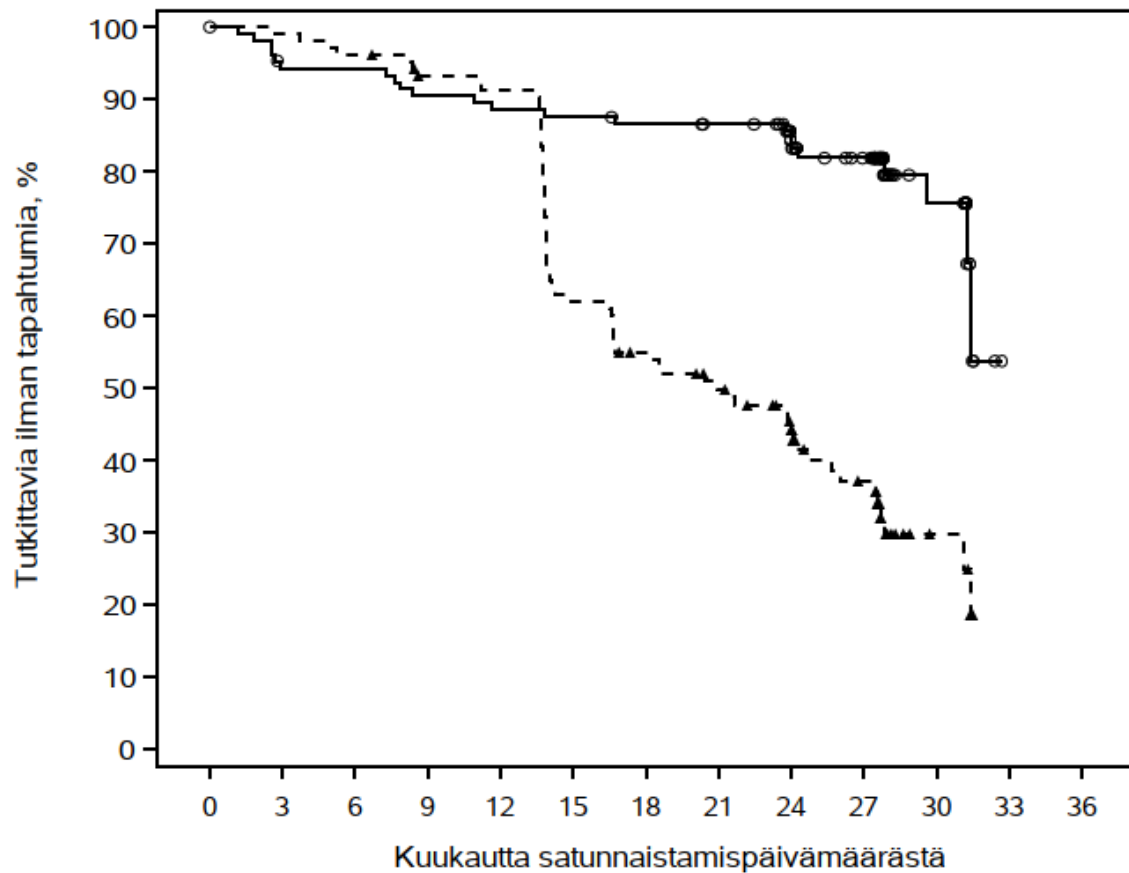
<sup>c</sup> Sisältää IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

<sup>d</sup> p-arvo saatu Cochran-Mantel-Haenszelin khi-neliötestillä

<sup>e</sup> 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**



Riskiryhmän potilaiden lkm

Ibrutinibi + venetoklaksi	106	98	98	94	92	91	89	87	71	59	20	0	0
Klorambusiili + obinututsumabi	105	104	101	95	93	63	54	47	36	25	6	0	0

—○— Ibrutinibi + venetoklaksi    - - ▲ - - Klorambusiili + obinututsumabi

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 <sup>a</sup>		Virtaussytometria <sup>b</sup>	
	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105	IMBRUVICA + venetoklaksi N = 106	Klorambusiili + obinututsumabi N = 105
<b>Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus</b>				
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)
<b>Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen</b>				
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.

<sup>a</sup> Perustuu NGS-menetelmän (clonoSEQ) raja-arvoon  $10^{-4}$

<sup>b</sup> Minimaalinen jäännöstauti arvioitiin keskuslaboratoriossa tehdyllä ääreisveren tai luuytimen virtaussytometrialla. Negatiivisen statusksen 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).

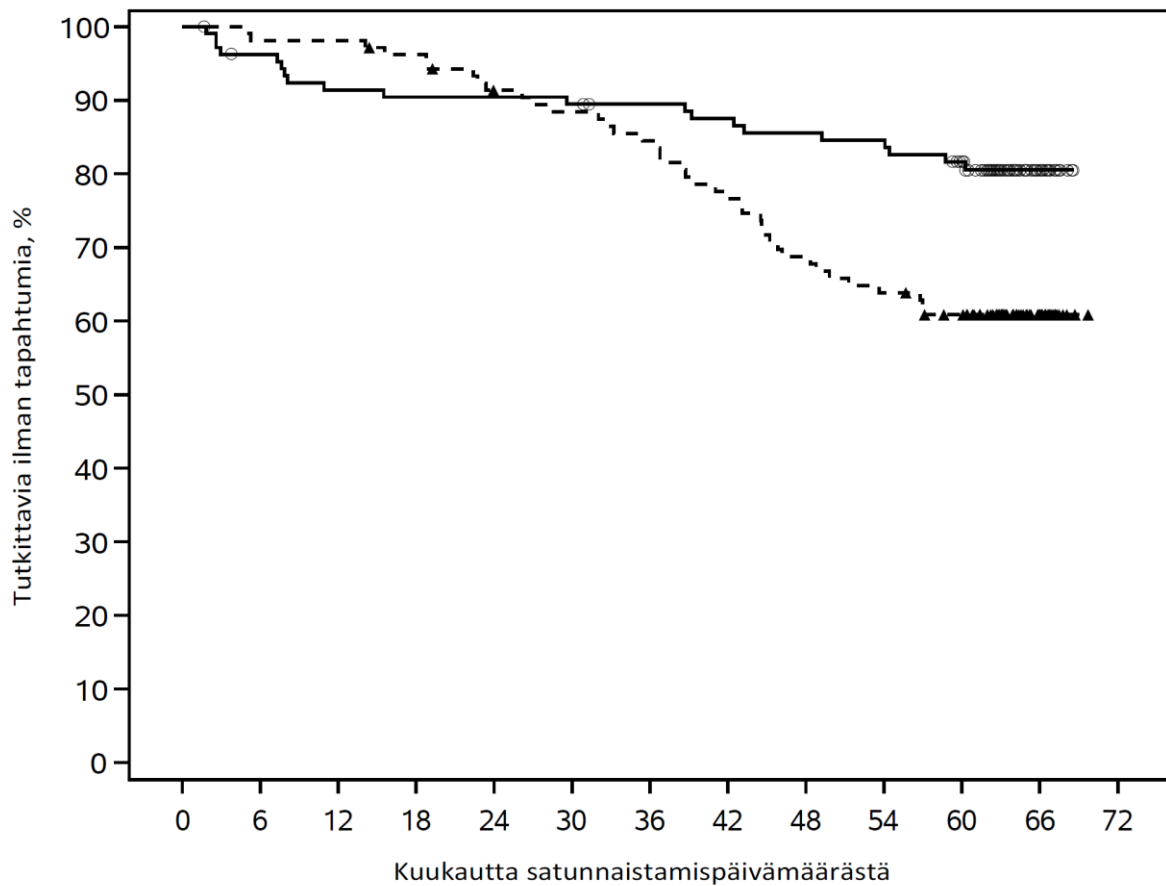
Tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 6 potilaalla klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta sitä ei raportoitu IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### 64 kuukauden mediaaniseuranta-aika

CLL3011-tutkimuksen aikaisen mediaaniseuranta-ajan ollessa 64,0 kuukautta tutkijan arvioon perustuvan kuoleman tai sairauden etenemisen riskin vähenemä oli 73 % IMBRUVICA-ryhmän potilailla. Taudin etenemättömyysajan riskisuhde oli 0,267 (95 %:n luottamusväli [0,182; 0,393], nimellinen p-arvo < 0,0001, tyypin 1 virhettä ei kontrolloitu). IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 20 kuolemaa (18,9 %), ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä oli 40 kuolemaa (38,1 %), jolloin vastaava riskisuhde oli 0,462 (95 %:n luottamusväli 0,269; 0,791, nimellinen p-arvo 0,0039, tyypin 1 virhettä ei kontrolloitu). IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ei ollut saavutettu seuraavaan hoitoon kuluneen ajan mediaania ja klorambusiilin ja obinututsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä se oli 65 kuukautta (riskisuhde = 0,233; 95 %:n luottamusväli: 0,130; 0,416), ja 15,1 % IMBRUVICA-valmisteen ja venetoklaksin yhdistelmää saaneen ryhmän tutkittavista ja 43,8 % 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 (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko) kokonaiselossaoloajan 64 kuukauden seurannan Kaplan Meier-käyrä**



Riskiryhmän potilaiden lkm

Ibrutinibi + venetoklaksi	106	100	95	94	94	93	91	89	87	86	80	26	0
Klorambusiili + obinututsumabi	105	103	103	100	93	90	86	79	70	65	59	20	0

—○— Ibrutinibi + venetoklaksi    - - ★ - - Klorambusiili + obinututsumabi

Määräaikaisen IMBRUVICA-valmisteen 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 yhdistelmähoidoa (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-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

karyotyypin. 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  $\geq 10$  cm tai jonkin imusolmukkeen koko  $\geq 5$  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 <sup>a</sup>	IMBRUVICA + venetoklaksi	
	Ei 17p-deleetiota (N = 136)	Kaikki (N = 159)
<b>Kokonaisvasteluku, n (%)<sup>b</sup></b>	130 (95,6)	153 (96,2)
95 %:n luottamusväli (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
<b>Täydellisen vasteen osuus, n (%)<sup>c</sup></b>	83 (61,0)	95 (59,7)
95 %:n luottamusväli (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Täydellisen vasteen kesto (mediaani), kk (vaihteluväli) <sup>d</sup>	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)	Ei arvioitavissa (0,03+; 24,9+)

<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean arvio

<sup>b</sup> Kokonaisvaste = CR + CRi + nPR + PR

<sup>c</sup> Sisältää 3 potilasta, joilla täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti (CRi)

<sup>d</sup> 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)
<b>Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus</b>		
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)
<b>Minimaalisen jäännöstaadin suhteen negatiivisten osuus kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen</b>		
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 statusksen 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 ( $\geq 5$  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 kestoajaksi 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  $\geq 5$  cm:n kasvain. Kolmellakymmenellä kahdella prosentilla potilaista oli 17p-deleetio (näistä potilaista 50 %:lla oli 17p-deleetio/TP53-mutaatio), 24 %:lla oli 11q-deleetio, ja 47 %:lla oli mutatoitumaton IGHV-geeni.

Riippumattoman arviointikomitean IWCLL-kriteerien mukaisesti arvioima taudin etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) osoitti kuoleman riskin tai taudin etenemisriskin pienentyneen IMBRUVICA-hoitoryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 78 %. Kokonaisedelosaoloajan (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)**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>IMBRUVICA N = 195</b>	<b>Ofatumumabi N = 196</b>
Taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) mediaani	Ei saavutettu Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,215 [95 %:n luottamusväli: 0,146; 0,317]	8,1 kuukautta
Kokonaisedelosaoloaika <sup>a</sup>	Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,434 [95 %:n luottamusväli: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> Riskisuhde (hazard ratio, HR) = 0,387 [95 %:n luottamusväli: 0,216; 0,695] <sup>c</sup>	

Kokonaisvasteluku <sup>d, e</sup> (%)	42,6	4,1
Kokonaisvasteluku, mukaan lukien osittainen vaste, johon liittyy lymfocytoosi (%)	62,6	4,1

PR = osittainen vaste (partial response)

<sup>a</sup> Kummassakaan hoitoryhmässä ei saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, kokonaiselossaoloajan  $p < 0,005$ .

<sup>b</sup> Potilaat, jotka oli satunnaistettu saamaan ofatumumabia, arvioitiin tällöin IMBRUVICA-hoitoa aloitettaessa.

<sup>c</sup> Herkkyyksianalyysi, jossa ofatumumabihoidosta pois siirtyneitä potilaita ei arvioitu ensimmäisen IMBRUVICA-annoksen ottamispäivänä.

<sup>d</sup> IRC:n mukaan. Vasteen varmistaminen edellytti TT-kuvauksen uusimista.

<sup>e</sup> 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).

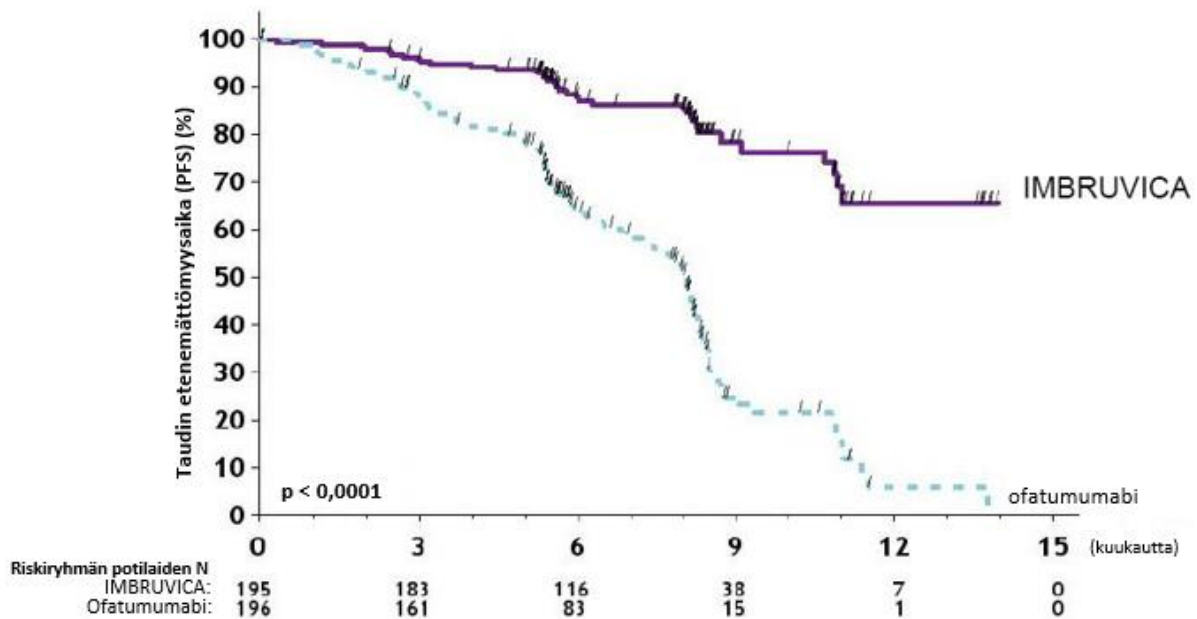
**Taulukko 14: Etenemättömyysajan analyysi osajoukoittain (tutkimus PCYC-1112-CA)**

	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**



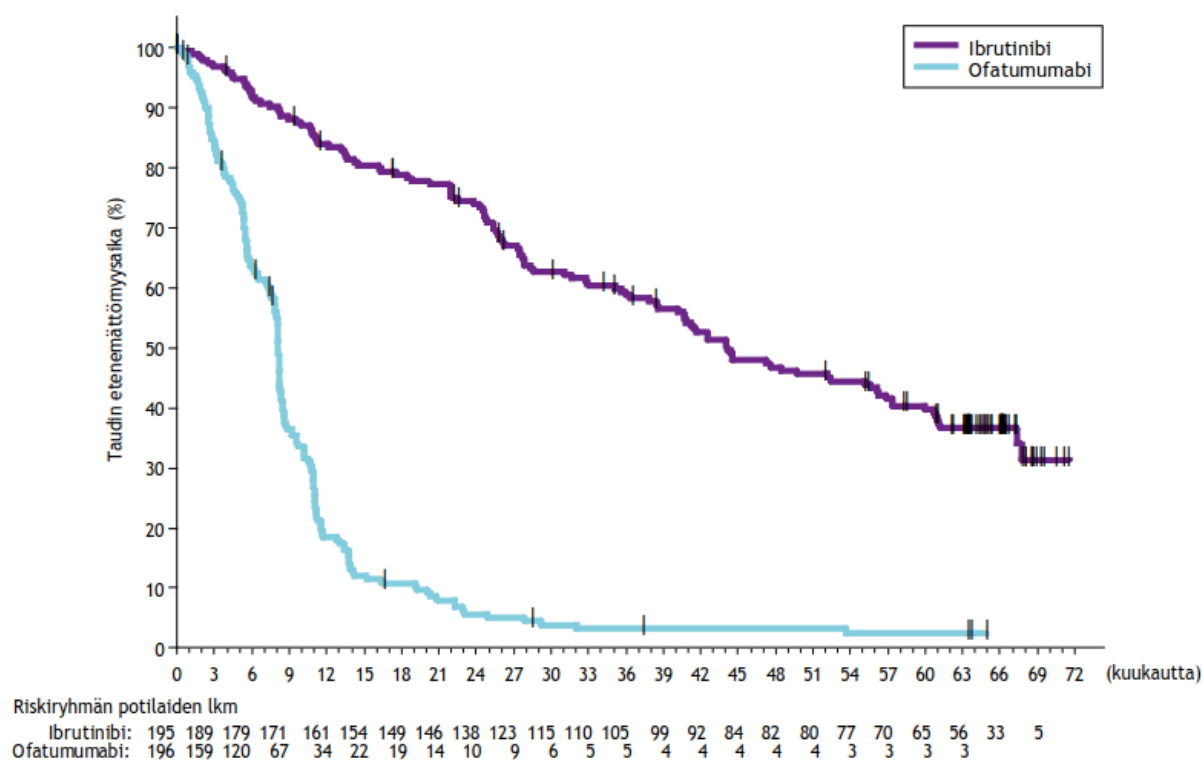
#### *Loppuanalyysi 65 kuukauden seurannan jälkeen*

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. Loppuanalyysissa yhteensä 196 ofatumumabihoitoryhmään alun perin satunnaistetuista tutkittavista 133 tutkittavaa (67,9 %) siirtyi ibrutinibiristikkäishoitoon. 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 ilmentyi toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikki potilaat saivat bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmää enintään kuusi 28 päivän pituista hoitosykliä. Bendamustiinia annettiin annoksina 70 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 30 minuutin kestoisina infuusioina hoitosyklin 1 päivinä 2 ja 3 sekä hoitosyklien 2–6 päivinä 1 ja 2. Hoitosykliä annettiin enintään 6. Rituksimabia annettiin annoksena 375 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1 ja annoksena 500 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 5$  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 <sup>a</sup>		
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 <sup>b</sup> %	82,7	67,8
Kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) <sup>c</sup>	Riskisuhde (HR) = 0,628 [95 %:n luottamusväli: 0,385; 1,024]	

<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

<sup>b</sup> Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio, kokonaisvasteluku (ORR) (täydellinen vaste, täydellinen vaste, jossa luuydin palautunut epätäydellisesti, nodulaarinen osittainen vaste, osittainen vaste).

<sup>c</sup> 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 kestoaja (duration of response, DOR)**

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

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

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

Seuranta-ajan mediaani tutkimuksen aikana = 14,8 kuukautta

Ajan mediaani vasteen alkamiseen oli 1,0 kuukausi (vaihteluväli: 0,7–13,4 kuukautta). Myös riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee, IRC) arvioi tehoa koskevat tulokset, ja kokonaisvasteluvuksi todettiin 83 %, jolloin erittäin hyvän osittaisen vasteen osuus oli 11 % ja osittaisen vasteen osuus 51 %.

#### Yhdistelmähoito

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/m<sup>2</sup> 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) riskisuhte 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 potilasjoukolla raportoidun taudin etenemättömyysajan riskisuhteen kanssa.

3. tai 4. asteen infuusion 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\*)**

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

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

<sup>a</sup> Riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvio.

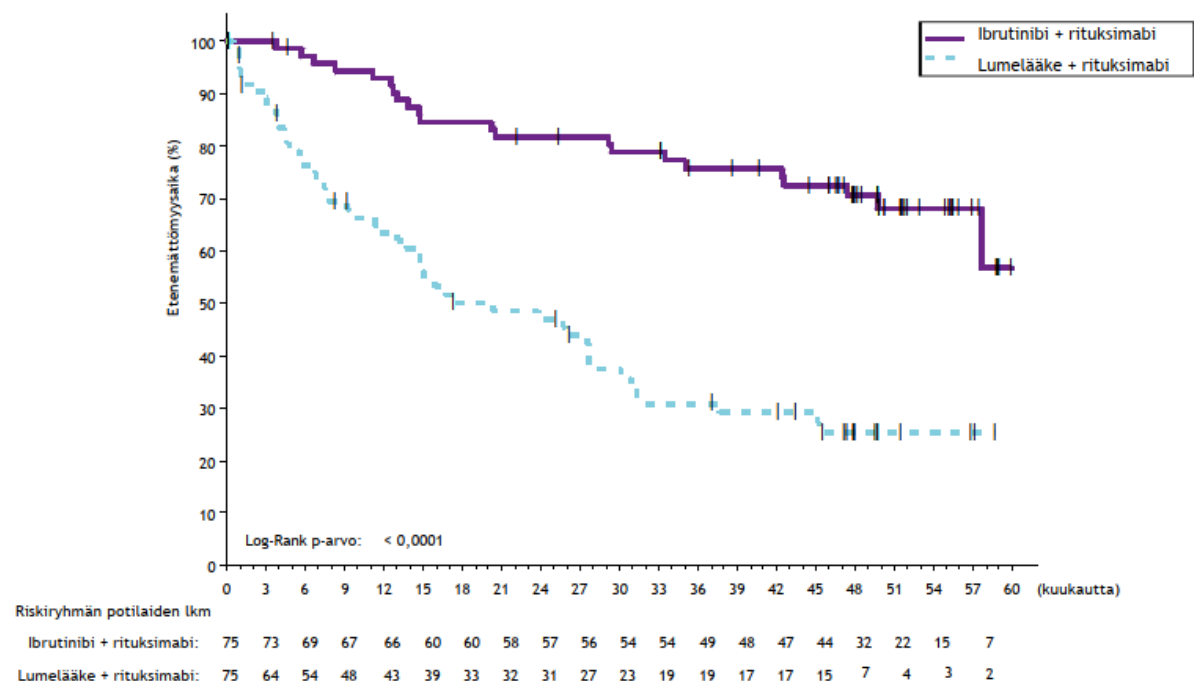
<sup>b</sup> 4 vuoden etenemättömyysajan estimaatit olivat IMBRUVICA-valmistetta ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 70,6 % (95 %:n luottamusväli: 58,1; 80,0) vs lumelääkettä ja rituksimabia saaneessa ryhmässä 25,3 % (95 %:n luottamusväli: 15,3; 36,6).

<sup>c</sup> Vastelukuun liittyvä p-arvo oli < 0,0001.

<sup>d</sup> 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 %.

<sup>e</sup> Määritely  $\geq 20$  g/l lisäykseksi lähtötilanteesta lähtötilanteen arvosta riippumatta tai suurenemiseksi arvoon  $> 110$  g/l sekä  $\geq 5$  g/l lisäykseksi, jos lähtötilanteen arvo oli  $\leq 110$  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 kokonais seurannan 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 pediatrisilla 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 (RVICI) kanssa.

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

Tutkimuksen 2. osassa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko IMBRUVICA-valmistetta annoksena 440 mg/m<sup>2</sup> päivittäin (iältään alle 12-vuotiaita) tai 329 mg/m<sup>2</sup> (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 RVICI-hoitoon ole lisähyötyä (ks. kohta 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu ibrutinibi imeytyy nopeasti, ja T<sub>max</sub>: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<sub>last</sub>) verrattuna altistukseen, kun lääke otettiin 30 minuuttia ennen runsasrasvaista aamiaista tai 30 minuuttia (ei paastotilassa) tai 2 tuntia tällaisen aamiaisen jälkeen.

Ibrutinibin liukoisuus on pH:sta riippuvaista siten, että suuremman pH-arvon yhteydessä liukoisuus on vähäisempää. Kun terveille tutkittaville annettiin paastotilassa 560 mg:n kerta-annos ibrutinibia sen jälkeen, kun he olivat käyttäneet omepratsolia annoksina 40 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) pelkän ibrutinibin käyttöön verrattuna olivat AUC<sub>0-24</sub>-arvon osalta 83 % (68–102 %), AUC<sub>last</sub>-arvon osalta 92 % (78–110 %) ja C<sub>max</sub>-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<sub>d,ss</sub>/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 [<sup>14</sup>C]-ibrutinibikerta-annoksesta noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi 168 tunnin kuluessa, jolloin suurin osa (80 %) erittyi ulosteisiin ja < 10 % virtsaan. Radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta noin 1 % erittyi muuttumattomana ibrutinibina ulosteisiin, mutta ei yhtään virtsaan.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *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/m<sup>2</sup>, sekä iältään 3-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin päivittäin annoksen 440 mg/m<sup>2</sup> 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 verenkierrosta.

#### *Rotu*

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

#### *Paino*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ibrutinibi metaboloituu maksassa. Maksan vajaatoimintaa koskenut tutkimus tehtiin syöpää sairastamattomilla tutkittavilla, joille annettiin paastotilassa 140 mg:n kerta-annos lääkevalmistetta. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksessa oli huomattavia yksilöllisiä eroja, mutta ibrutinibialtistuksen (AUC<sub>last</sub>-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<sub>unbound, last</sub>-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 naaraskoivilla 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 rauhasrakkulasolutrofiaa (katsotaan haitalliseksi) annoksilla  $\geq 100$  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  $\geq 100$  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  $\geq 40$  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 polyvinylikloridilaminaatista (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 pakkauskojoja 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**

02/2025

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