

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

IMBRUVICA on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomi (MRL) raviks täiskasvanutel.

IMBRUVICA on näidustatud kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri või esimese valiku ravimina 17p deletsiooni või TP53 mutatsiooniga patsientidel, kellele ei sobi kemo-immunoteraapia.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

#### Annustamine

##### *Mantelrakuline lümfoom*

MRL korral on soovitatav raviannus 560 mg (neli kapslit) üks kord ööpäevas.

##### *Krooniline lümfotsütaarne leukeemia*

KLL korral on soovitatav raviannus 420 mg (kolm kapslit) üks kord ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kuni patsient seda enam ei talu.

#### Annuse kohandamised

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

IMBRUVICA kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb IMBRUVICA annust vähendada 140 mg-ni (üks kapsel) üks kord ööpäevas.

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

Ravi IMBRUVICA'ga tuleb katkestada mis tahes  $\geq 3$ . astme mitte-hematoloogilise toksilise toime, koos infektsiooni või palavikuga kulgeva 3. või kõrgema astme neutroopenia või 4. astme hematoloogilise toksilise toime esmakordse avaldumise või süvenemise korral. Kui toksilise toime sümptomid on lahenenud 1. raskusastme või ravieelsele tasemele (taastumine), võib taas alustada IMBRUVICA manustamist algannusest. Kui toksiline toime ilmneb uuesti, vähendage üks kord ööpäevas manustatavat annust ühe kapsli (140 mg) võrra. Vastavalt vajadusele võib kaaluda teistkordset annuse vähendamist 140 mg võrra. Kui need toksilised toimed püsivad või ilmuvad uuesti pärast kahekordset annuse vähendamist, tuleb ravimi manustamine lõpetada.

Allpool on kirjeldatud soovitusi annuste kohandamiseks:

<b>Toksilisuse avaldumine</b>	<b>Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist</b>	<b>Krooniline lümfotsütaarne leukeemia annuse kohandamine pärast taastumist</b>
Esmakordne	alustage uuesti annusega 560 mg ööpäevas	alustage uuesti annusega 420 mg ööpäevas
Teine kord	alustage uuesti annusega 420 mg ööpäevas	alustage uuesti annusega 280 mg ööpäevas
Kolmas kord	alustage uuesti annusega 280 mg ööpäevas	alustage uuesti annusega 140 mg ööpäevas
Neljas kord	lõpetage IMBRUVICA manustamine	lõpetage IMBRUVICA manustamine

#### *Vahelejäänud annus*

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

#### *Patsientide erirühmad*

##### *Eakad*

Eakad (vanuses  $\geq 65$  eluaastat) ei vaja spetsiifilist annuste kohandamist.

##### *Neerukahjustus*

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

##### *Maksakahjustus*

Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. IMBRUVICA kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel aspartaataminotransferaasi (ASAT/SGOT) võialaniinaminotransferaasi (ALAT/SGPT) aktiivsus vereseerumis oli  $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri. Mitte-vähihaigete patsientidega tehtud ja maksakahjustuse uurimisele pühendunud uuringu esmased andmed näitasid ibrutiniibi ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) on soovitatav annus 280 mg ööpäevas (kaks kapslit). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) on soovitatav annus 140 mg ööpäevas (üks kapsel). Jälgige patsiente IMBRUVICA toksilisuse sümptomite suhtes ja järgige vastavalt vajadusele annuse muutmise juhiseid. IMBRUVICA't ei soovitata manustada raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass C).

### *Raske südamehaigus*

Raske kardiovaskulaarse haigusega patsiendid jäeti IMBRUVICA kliinilistest uuringutest välja.

### *Laste vanuserühm*

IMBRUVICA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 eluaastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Verejooksudega seotud sündmused

IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on teatatud hemorraagilistest sündmustest nii trombotsüteemiaga kui ka ilma. Nende hulka kuuluvad kerged hemorraagilised nähud nagu kontusioon, ninaverejooks ja täppverevalumid ja rasked hemorraagilised tüsistused nagu seedetrakti verejooks, intrakraniaalne verejooks ja hematuuria.

Patsiendid jäeti IMBRUVICA II ja III faasi uuringutest välja, kui nad vajasisid varfariini või teisi K-vitamiini antagonistide. Varfariini või teisi K-vitamiini antagonistide ei tohi samaaegselt IMBRUVICA'ga manustada. Vältida tuleb toidulisandeid nagu kalaõli ja E-vitamiini preparaate. IMBRUVICA kasutamine patsientidel, kes vajavad teisi antikoagulantere või trombotsüütide funktsiooni inhibeerivaid ravimeid, võib suurendada verejooksu riski. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui patsient saab antikoagulantravi. Kaasasündinud hemorraagilise diateesiga patsiente ei ole uuritud.

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

### *Leukostaas*

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

### *Infektsioonid*

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

### *Tsütopeeniad*

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

### *Kodade virvendus/laperdus*

IMBRUVICA'ga ravitud patsientidel on registreeritud kodade virvendusarütmiaid ja kodade laperdust, eriti kardiaalsete riskiteguritega, ägedate infektsioonidega ja varasema kodade virvendusarütmia

anamneesiga patsientidel. Jälgige kõiki patsiente perioodiliselt kodade virvendusarütmia kliiniliste nähtude suhtes. Patsiente, kellel tekivad südame rütmihäirete sümptomid või kellel avaldub esmakordselt düspnoe, tuleb kliiniliselt hinnata ja näidustuse korral teha elektrokardiogramm (EKG).

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

#### *Mõju QT intervallile*

II faasi uuringus ilmnis EKG-de hindamisel, et IMBRUVICA põhjustas kergelt QTcF intervalli lühenemist (keskmiselt 7,5 millisekundit). Kuigi seda fenomeni esilekutsuv mehhanism ja olulisus ohutuse seisukohast ei ole selge, peaksid arstid kliiniliselt hindama, kas määrata riskirühma patsientidele (nt patsiendid, kellel on kaasasündinud lühikese QT sündroom või see sündroom preeanamneesis) ibrutiniibi, mis võib veelgi nende QTc aega lühendada.

#### *Ravimite omavahelised koostoimed*

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

#### *Sünnitamisvõimelised naised*

Sünnitamisvõimelised naised peavad IMBRUVICA võtmise ajal kasutama suure efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 ensüümi 3A4 abil.

#### Ained, mis võivad suurendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas

IMBRUVICA samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on tugevad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, võib ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni suurendada ja sellest tuleb hoiduda.

#### *CYP3A4 tugevad inhibiitorid*

CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine 18-le tervele tühja kõhuga vabatahtlikule suurendas ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$  ja AUC) vastavalt 29 ja 24 korda. Simulatsioonides, milles kasutati tühja kõhu tingimusi, järeldati, et CYP3A4 tugev inhibiitor klaritromütsiin võib ibrutiniibi AUC-d suurendada 14 korda. CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin, itrakonasool, nefasodoon ja kobitsistaat) kasutamisest tuleb hoiduda. Kui kasu kaalub riski üles ja CYP3A4 tugevat inhibiitorit peab tingimata kasutama, siis vähendage IMBRUVICA annust 140 mg-ni (üks kapsel) või katkestage ajutiselt ravi (7 päevaks või lühemaks ajaks) Jälgige patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidage kinni soovistest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid*

Simulatsioonkatsetes tühja kõhuga patsientidel näidati, et CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid diltiaseem, erütromütsiin ja vorikonasool võivad suurendada ibrutiniibi AUC-d 5...9 korda. Mõõdukate inhibiitorite (nt vorikonasool, erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, atasanaviir, tsiprofloksatsiin,

krisotiniib, darunaviir/ritonaviir, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir, imatiniib, verapamiil, amiodaroon, dronedaroon) kasutamisest tuleb hoiduda. Kui on vajalik kasutada CYP3A4 mõõdukat inhibiitorit, siis vähendage IMBRUVICA annust 140 mg-ni (üks kapsel) kogu inhibiitori kasutamise ajaks. Jälgige patsienti hoolikalt toksilisuse nähtude suhtes ja pidage kinni soovitustest annuse modifitseerimiseks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *CYP3A4 nõrgad inhibiitorid*

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

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

#### Ained, mis võivad vähendada ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas

IMBRUVICA manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega võib ibrutiniibi kontsentratsiooni plasmas vähendada.

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

Ibrutiniibi lahustumine sõltub pH tasemest, seetõttu on olemas teoreetiline risk, et ravimpreparaadid, mis suurendavad mao pH väärtust (nt prootonpumba inhibiitorid), võivad vähendada ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni. Seda koostoimet ei ole uuritud *in vivo*.

#### Ained, mille plasmakontsentratsiooni ibrutiniib mõjutab

Ibrutiniib on P-gp inhibiitor *in vitro*. Kuna sellise koostoime kohta puuduvad kliinilised andmed, siis ei saa välistada võimalust, et ibrutiniib võib pärast terapeutilise annuse manustamist inhibeerida soole P-gp-d. Vältimaks potentsiaalset koostoimet seedetraktis, tuleb kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraate nagu digoksiin manustada vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA manustamist.

On olemas risk, et ibrutiniib võib pärssida intestinaalset CYP3A4 ja seeläbi suurendada CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni, mille metabolismis on suur osakaal intestinaalsel CYP3A4-l, mis vastutab esmase maksapassaaži ekstraktsiooni eest. Seda koostoimet ei ole uuritud *in vivo* ja selle kliiniline tähendus on praegu teadmata.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilsed naised / kontratseptsioon naistel

Loomkatsete põhjal võib IMBRUVICA loodet kahjustada, kui seda manustatakse rasedatele naistele. Naised peavad hoiduma rasestumisest IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peavad fertiilsed naised IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Siiani on teadmata, kas ibrutiniib võiks vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, seepärast peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

### Rasedus

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

### Imetamine

Ei ole teada, kas ibrutiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. IMBRUVICA-ravi ajaks tuleb imetamine lõpetada.

### Fertiilsus

Meestel ja naistel ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Ohutusprofili aluseks on koondandmed 357 patsiendi kohta, kes said IMBRUVICA ravi kahes II faasi kliinilises uuringus ja ühes randomiseeritud III faasi uuringus. Patsiendid said IMBRUVICA't MRL raviks 560 mg üks kord ööpäevas ja KLL raviks 420 mg üks kord ööpäevas. Kõik patsiendid jätkasid ravi IMBRUVICA'ga kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ravim ei olnud enam talutav. Kõige sagedamini ( $\geq 20\%$ ) esinevad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, lihas-skeleti valu, ülemiste hingamisteede infektsioon, verevalumite teke, lööve, iiveldus, pürektsia, neutropeenia ja kõhukinnisus. Kõige sagedasemad ( $\geq 5\%$ ) 3./4. astme kõrvaltoimed olid aneemia, neutropeenia, pneumoonia ja trombotsütopeenia.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

MRL ja KLL ravi tagajärjel tekkinud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate alusel. Esinemissagedused on defineeritud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1 Ravitekkessed ravimi kõrvaltoimed MRL, KLL patsientidel, kes said raviks ibrutiniibi (N = 357)**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik astmed)	Ravimi kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia* Ülemiste hingamisteede infektsioon Sinusiit*
	Sage	Sepsis* Kuseteede infektsioon Nahainfektsioon*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia Trombotsütopeenia Aneemia
	Sage	Febriilne neutropeenia Leukotsütoos Lümfotsütoos
	Aeg-ajalt	Leukostaas
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon Hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus Peavalu
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Südame häired	Sage	Kodade fibrillatsioon

Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hemorraagia* Verevalumid* Petehhiad
	Sage	Subduraalne hematoom Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Oksendamine Stomatiit* Iiveldus Kõhukinnisus
	Sage	Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve*
Lihaskoe ja sidekoe häired	Väga sage	Liigesevalu Lihaskoevalu*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürektsia Perifeersed tursed

\* Kaasa arvatud korduvad kõrvaltoimete terminid

#### *Ravi katkestamine ja annuste vähendamine kõrvaltoimete tõttu*

357-st IMBRUVICA ravi saanud MRL või KLL patsiendist katkestas ravi peamiselt kõrvaltoimete tõttu 6%. Siia kuuluvad infektsioonid ja subduraalne hematoom. Kõrvaltoimeid, mille tõttu oli vajalik annust vähendada, esines ligikaudu 8% patsientidest.

#### *Eakad*

357-st IMBRUVICA ravi saanud patsiendist oli üle 65-aastaseid 60%. Pneumoonia, aneemia, peeringlus, kodade fibrillatsioon, kuseteede infektsioon ja kõhukinnisus esinesid IMBRUVICA ravi ajal sagedamini eakatel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

IMBRUVICA üleannustamise toime kohta on vähe andmeid. I faasi uuringus, kus patsientidele manustati ravimit kuni 12,5 mg/kg ööpäevas (1400 mg), ei saavutatud maksimaalset taluvat annust. IMBRUVICA' l puudub spetsiifiline antidoot. Patsiente, kes võtavad sisse soovitatust suurema annuse, tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada asjakohast toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE27.

#### Toimemehhanism

Ibrutiniib on tugevtoimeline väiksemolekuliline Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Ibrutiniib moodustab BTK aktiivses toimekohas kovalentse sideme tsüsteiini jäägiga (Cys-481), mis annab tulemuseks BTK ensümaatilise aktiivsuse püsiva inhibeerimise. BTK, mis kuulub Tec-kinaaside perekonda, on B-raku antigeeni retseptori (BCR) ja tsütokiini retseptori radade oluline signaalmolekul. BCR rada on seotud mitmete B-rakuliste pahaloomuliste protsesside, sealhulgas mantelrakulise lümfoomi, difuusse B-suurrakk-lümfoomi, follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfootsütaarse leukeemia patogeneesiga. BTK keskse rolli - signaali ülekande läbi B-raku pinnaretseptorite – tulemusel aktiveeruvad B-rakkude liikumiseks, kemotaksiseks ja adhesiooniks vajalikud rajad.



Prekliinilised uuringud on näidanud, et ibrutiniib inhibeerib *in vivo* efektiivselt B-rakkude proliferatsiooni ja elulemust, samuti *in vitro* rakkude migratsiooni ja substraadi adhesiooni.

### Lümfotsütoos

Ravi alguses on umbes kolmel neljandikul IMBRUVICA'ga ravitud lümfotsütaarse leukeemiaga haigetel täheldatud pöörduvat lümfotsüütide hulga suurenemist (st  $\geq 50\%$  suurenemine võrreldes ravieelsega ja absoluuthulk üle 5000 raku/mikroliitris), mis on sageli seotud lümfadenopaatia vähenemisega. Seda efekti on täheldatud ka umbes ühel kolmandikul IMBRUVICA'ga ravitud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidest. Selline täheldatud lümfotsütoos on farmakodünaamiline toime ja seda ei tohiks ilma teiste kliiniliste leidudeta pidada haiguse progresseerumiseks. Mõlema haiguse tüübi korral ilmneb lümfotsütoos IMBRUVICA ravi esimestel nädalatel (mediaanaeg 1,1 nädalat) ja üldjuhul laheneb keskmiselt 8,0 nädala jooksul mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ja 18,7 nädala jooksul kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel. Mõnedel patsientidel on täheldatud tsirkuleerivate lümfotsüütide hulga ulatuslikku suurenemist (nt  $> 400\,000$  rakku/mikroliitris).

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Mantelrakuline lümfoom*

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

IMBRUVICA't manustati suukaudse annusena 560 mg üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Kasvaja ravivastust hinnati mitte-Hodgini lümfoomi (NHL) rahvusvahelise töörühma (*International Working Group, IWG*) korrigeeritud kriteeriumite alusel. Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija poolt hinnatud üldine ravivastuse määr (*overall response rate, ORR*). IMBRUVICA ravivastused on esitatud Tabelis 2.

**Tabel 2 Üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response, DOR*) retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga patsientidel (uuring PCYC-1104-CA)**

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

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus (*complete response*);

PR = osaline ravivastus (*partial response*); NR = ei saavutatud (*not reached*)

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

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

#### *Krooniline lümfotsütaarne leukeemia*

IMBRUVICA ohutust ja efektiivsust kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel demonstreeriti ühes mitte-võrdlusuuringus ja ühes randomiseeritud võrdlusuuringus. Avatud mitmekeskuselisse uuringusse (PCYC-1102-CA) kaasati 51 retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsienti, kes said ravimit 420 mg üks kord ööpäevas. IMBRUVICA't manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Mediaanvanus oli 68 aastat (vahemikus 37 kuni 82 aastat), mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 80 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 4 (vahemikus 1 kuni 12 ravikuuri), sealhulgas 92,2% juhtudest varasem ravi nukleosiidi analoogiga, 98,0% juhtudest varasem ravi rituksimaabiga, 86,3% juhtudest varasem ravi alkülaatoriga, 39,2% juhtudest varasem ravi bendamustiiniga ja 19,6% varasem ravi ofatumumabiga. Ravieelselt oli 39,2% patsientidest haiguse IV staadium Rai järgi, 45,1% juhtudel oli tegemist suurte kasvujamassidega haigusega ( $\geq 5$  cm), 35,3% patsientidest esines 17p deletsioon ja 31,4% 11q deletsioon.

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

Randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud III faasi uuring IMBRUVICA võrdlemiseks ofatumumabiga (PCYC-1112-CA) viidi läbi retsidiveerunud või refraktaarse kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidega. Patsiendid (n = 391) randomiseeriti 1:1 saama kas IMBRUVICA't annusena 420 mg ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või talumatute toksiliste toimete avaldumiseni või ofatumumabi kuni 12 annusena (300/2000 mg). Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsientidest viiskümmend seitse patsienti viidi haiguse progresseerumise järgselt üle IMBRUVICA rühma. Mediaanvanus oli 67 aastat (vahemik 30 kuni 88 aastat), 68% patsientidest olid meessoost ja 90% europiidest rassist. Kõigil patsientidel oli ravieelselt ECOG sooritusvõime hinne 0 või 1. Mediaanajavahemik alates diagnoosimisest oli 91 kuud ja varasemate ravikuuride arvu mediaan oli 2 (vahemikus 1 kuni 13). Ravieelselt oli 58% patsientidest vähemalt üks kasvajakolle  $\geq 5$  cm. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest esines 17p deletsioon ja 31% patsientidest 11q deletsioon.

Ühe sõltumatu järelvalvekomitee poolt vastavalt IWCLL kriteeriumitele hinnatud progressioonivaba elulemuse osas ilmnis IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt oluline 78% surma või haiguse progresseerumise riski vähenemine. Üldise elulemuse analüüs näitas IMBRUVICA rühma patsientidel statistiliselt olulist 57% surma riski vähenemist. Uuringus PCYC-1112-CA saavutatud efektiivsuse näitajad on esitatud Tabelis 3.

**Tabel 3 Efektiivsuse näitajad kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel (uuring PCYC-1112-CA)**

Tulemusnäitaja	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Progressioonivaba elulemuse mediaan	Ei saavutatud	8,1 kuud
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
Üldine elulemus <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup>	
	HR = 0,387 [95% CI: 0,216 0,695] <sup>c</sup>	
Üldine ravivastuse määr <sup>d, e</sup> (%)	42,6	4,1

Üldine ravivastuse määr, sealhulgas osaline ravivastus koos lümfotsütoosiga <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1
--	------	-----

<sup>a</sup> Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud kummaski ravirühmas. Üldise elulemuse  $p < 0,005$ .

<sup>b</sup> Ofatumumabi rühma randomiseeritud patsiendid tsenseeriti IMBRUVICA-ravi alguses, kui see oli asjakohane.

<sup>c</sup> Tundlikkuse analüüs, milles ofatumumabi rühmast üleviidud patsiente ei tsenseeritud IMBRUVICA esimese annuse manustamise päeval.

<sup>d</sup> Sõltumatu järelvalvekomitee (IRC) andmete kohaselt. Ravivastuse kinnitamiseks on nõutavad korduvad KT uuringud.

<sup>e</sup> Saavutati kõik osalised ravivastused; üldise ravivastuse (ORR) korral  $p < 0,0001$ .

Efektiivsus oli kõigis uuritud alarühmades sarnane, sealhulgas patsientidel, kellel esines või ei esinenud eelnevalt määratletud stratifikatsiooni tegur - 17p deletsioon (vt tabel 4).

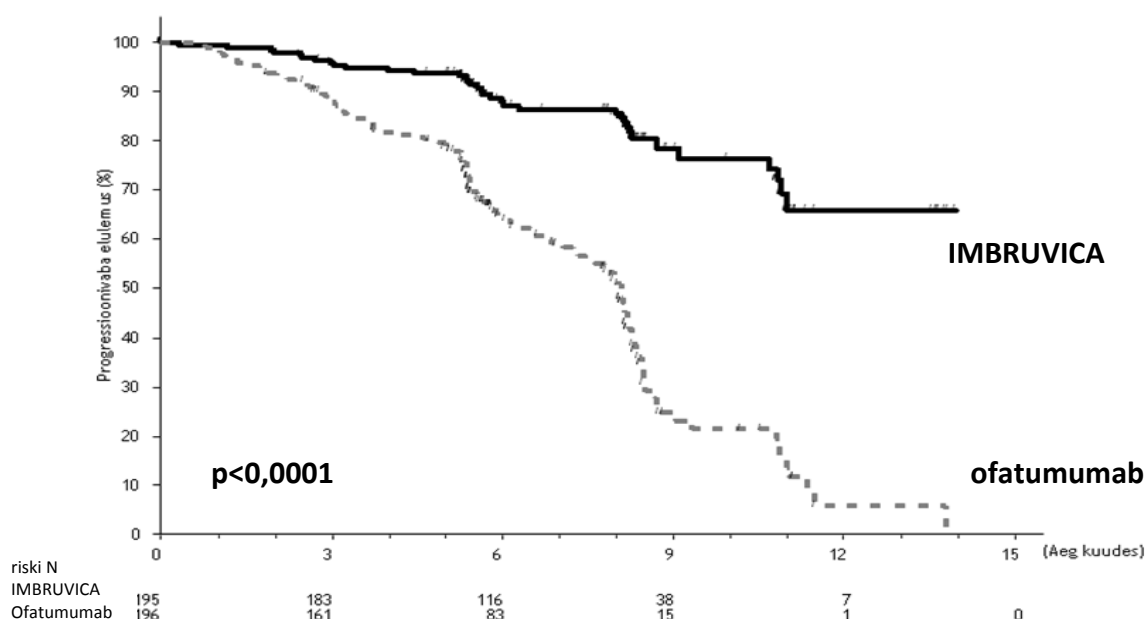
**Tabel 4 Progressioonivaba elulemuse analüüs alarühmades (Uuring PCYC-1112-CA)**

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

Riskimäära aluseks on mitte-stratifitseeritud analüüs

Kaplan-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse kohta on esitatud joonisel 1.

**Joonis 1. Kaplan-Meieri kõver progressioonivaba elulemuse (PFS) kohta (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon) uuringus PCYC-1112- CA**



### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama IMBRUVICA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mantelrakulise lümfoomi ja kroonilise lümfotsütaarse leukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

### Metabolism

Ibrutiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4/5 kaudu, andes tulemuseks dihidrodioolmetaboliidi moodustumise, mille BTK vastane inhibeeriv toime on 15 korda madalam kui ibrutiniibil. CYP2D6 osalemine ibrutiniibi metabolismis näib olevat minimaalne. Seetõttu ei ole CYP2D6 erinevate genotüüpidega patsientidel vaja rakendada ettevaatusabinõusid.

### Eritumine

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

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

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

### *Lapsed*

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole IMBRUVICA farmakokineetikat uuritud.

### *Sugu*

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

### *Rass*

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

### *Kehakaal*

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

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

Ibrutiniibi metabolism toimub maksas. Mitte-vähihaigete patsientidega läbi viidud ja maksakahjustuse uurimisele pühendunud uuringus, milles 140 mg ravimit manustati ühekordse annusena, ilmnes esialgsetest andmetest kerge (n = 6), mõõduka (n = 10) ja raske (n = 8) maksakahjustuse korral ibrutiniibi ekspositsiooni suurenemine vastavalt umbes 4, 8 ja 9 korda. Ibrutiniibi vaba fraktsiooni sisaldus suurenes samuti koos kahjustuse raskusastme suurenemisega - kerge, mõõduka ja raske maksakahjustuse korral vastavalt 3,0%, 3,8% ja 4,8% võrreldes 3,3%-ga selles uuringus osalenud tervete isikute võrdlusrühmas. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutel on ootuspärane seondumata ibrutiniibi ekspositsiooni suurenemine vastavalt 4, 9 ja 13 korda (vt lõik 4.2).

### *Samaaegne manustamine koos CYP substraatidega*

*In vitro* uuringud on näidanud, et ibrutiniib on CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 nõrk inhibiitor. Ibrutiniibi dihüdrodiolmetaboliit on CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2D6 nõrk inhibiitor. Nii ibrutiniib kui selle dihüdrodiolmetaboliit on *in vitro* CYP450 isoensüümide suhtes kõige rohkem nõrgad inhibiitorid. Seetõttu on ebatõenäoline, et see ravim avaldab vastastikust toimet ravimitega, mis võivad metaboliseeruda CYP450 ensüümide kaudu.

### *Samaaegne manustamine koos transporterite substraatide/inhibiitoritega*

*In vitro* uuringud on näidanud, et ibrutiniib ei ole P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Ibrutiniib on *in vitro* P-gp inhibiitor (vt lõik 4.5).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Rottide ja koertega tehtud 13-nädalase kestusega uuringutes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid. Leiti, et ibrutiniib indutseerib rottidel ja koertel seedetrakti toimeid (pehme väljaheide / kõhulahtisus ja/või põletik) ja lümfotsüütide ammendumist (*lymphoid depletion*) ning kõrvaltoimeid mitte põhjustav annus (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) oli mõlema liigi puhul 30 mg/kg ööpäevas. Vastavalt keskmisele ekspositsioonile (AUC) 560 mg ööpäevase kliinilise annusega olid AUC suhtarvud kõrvaltoimeid mitte põhjustava annuse juures isastel ja emastel rottidel vastavalt 2,6 ja 21 ning isastel ja emastel koertel vastavalt 0,4 ja 1,8. Minimaalse kõrvaltoimet põhjustava annuse (*Lowest Observed Effect Level*, LOEL) marginaalid on koertel 3,6-kordsed (isasloomadel) ja 2,3-kordsed

(emasloomadel). Rottidel täheldati  $\geq 100$  mg/kg annuste kasutamisel isasloomadel pankrease atsinaarsete rakkude mõõdukat atroofiat (AUC ekspositsioonimarginaal 2,6-kordne) ja seda ei täheldatud emasloomadel kuni 300 mg/kg ööpäevaste annuste kasutamisel (AUC ekspositsioon 21,3-kordne. Emastel rottidel, kellele manustati ravimit  $\geq 100$  mg/kg ööpäevase annusena, täheldati trabekulaarse ja kortikaalse luukoe kergest vähenemist (AUC ekspositsioonimarginaal 20,3-kordne). Kõik seedetrakti, lümfoidorganite ja luudega seotud leiud paranesid pärast 6...13 nädalat kestnud taastumisperioodi. Pankrease leiud paranesid osaliselt võrreldavate taastumisperioodide jooksul.

Juveniilse toksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

#### *Kartsinogeensus/genotoksilisus*

Ibrutiniibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Ibrutiniibil ei ilmnunud genotoksilisi omadusi testimisel bakteritel, imetajate rakkudel või hiirtel.

#### *Reproduktsioonitoksilisus*

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

#### *Fertiilsus*

Ibrutiniibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

naatriumkroskarmelloos  
magneesiumstearaat  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumlaurüülsulfaat

#### Kapsli kest

želatiin  
titaandioksiid (E171)

#### Trükitint

šellak  
must raudoksiid (E172)  
propüleenglükool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE pudelid lastekindla polüpropüleenist sulguriga.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### • Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Uuringu MCL3001 lõpliku uuringuraporti esitamine	I kv 2016
Uuringu 1112 progressiooni ja surma tulemuste iga-aastaste uuenduste esitamine – tuleb esitada ibrutiniibi grupis kuni tähtjani, nt 70% ja eelistatult peaks sisaldama ka PFS2 või vähemalt järgmise ravi aega.	II kv 2015

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLINE PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid  
Ibrutinibum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 kõvakapslit  
120 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

imbruvica

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMBRUVICA 140 mg kapslid  
Ibrutinibum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 140 mg ibrutiniibi

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 kapslit  
120 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **IMBRUVICA 140 mg kõvakapslid** ibrutiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

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

#### **Infolehe sisukord**

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

### **1. Mis ravim on IMBRUVICA ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis on IMBRUVICA**

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

#### **Milleks IMBRUVICA't kasutatakse**

Seda kasutatakse järgmiste verevähkide raviks täiskasvanutel:

- Mantelrakuline lümfoom (MRL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab lümfisõlmi – kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud.
- Krooniline lümfotsütaarne leukeemia (KLL) – teatud tüüpi vähk, mis mõjutab valgevereliblesid, mida nimetatakse lümfotsüütideks ja mis haarab ka lümfisõlmi. Seda kasutatakse, kui haigus on tagasi tulnud või ei ole ravile allunud, samuti patsientidel, kellel on suure riskiga KLL (patsiendid, kelle vähirakkudel on teatud DNA muutused, mida nimetatakse „17p deletsioon“ või „TP53 mutatsioon“) ja kellel kemoteraapia koos antikehade manustamisega ei ole osutunud sobivaks raviks.

#### **Kuidas IMBRUVICA toimib**

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

### **2. Mida on vaja teada enne IMBRUVICA võtmist**

#### **Ärge võtke IMBRUVICA't**

- kui olete ibrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate taimset ravimit, mida nimetatakse naistepuna ürdiks. Seda kasutatakse depressiooni raviks. Kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IMBRUVICA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi esinenud ebatavalisi verevalumeid või verejooksu; või kui te kasutate ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad verejooksu riski (vt lõik „**Muud ravimid ja IMBRUVICA**“);
- kui teil on varem esinenud ebaregulaarset südametegevust (kodade virvendusarütmia) või rasket südamepuudulikkust, mis tekitab õhupuudust ja võib põhjustada jalgade turseid;
- kui teil on probleeme maksa või neerudega;
- kui teil on hiljuti olnud mis tahes operatsioon, eriti kui see võib mõjutada toidu või ravimite imendumist maost või soolestikust;
- kui teil on planeeritud mis tahes operatsioon – teie arst võib paluda teil IMBRUVICA võtmise lühikeseks ajaks katkestada.

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

### **Analüüsid ja kontrollid enne ravi ja ravi ajal**

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

### **Lapsed ja noorukid**

IMBRUVICA't ei tohi lastel ja noorukitel kasutada, sest seda ei ole antud vanuserühmades uuritud.

### **Muud ravimid ja IMBRUVICA**

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

**IMBRUVICA tõttu võib teil kergemini tekkida verejooksusid.** See tähendab, et peate oma arstile ütleva, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski. Nende hulka kuuluvad:

- atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), näiteks ibuprofeen või naprokseen;
- verevedeldajad, näiteks varfariin, hepariin ja teised vere hüübimist vähendavad ravimid;
- toidulisandid, mis suurendavad verejooksu riski, nagu kalaõli, E-vitamiin või linaseemned.

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

**Samuti teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest** – need võivad suurendada või vähendada IMBRUVICA kogust teie veres:

- antibiootikumideks nimetatavad ravimid, mida kasutakse bakteriaalsete nakkuste raviks – klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin või rifampiin;
- seennakkuste vastased ravimid – ketokonasool, itrakonasool, flukonasool või vorikonasool
- HIV nakkuse raviks kasutatavad ravimid – ritonaviir, kobitsistaat, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, amprenaviir, atasanaviir, darunaviir/ritonaviir või fosamprenaviir;
- kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks mõeldud ravimid – aprepitant;
- depressiooni ravimid – nefasodoon;
- kinaasi inhibiitoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse teiste vähivormide raviks – krisotiniib või imatiniib;
- kaltsiumikanali blokaatoriteks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või valu korral – diltiaseem või verapamiil;
- südameravimid / antiarütmikumid – amiodaroon või dronedaroon;

- ravimid, mida kasutatakse krampide ennetamiseks või epilepsia raviks või ravimid, mille abil ravitakse näopiirkonna valulikke seisundit – kolmiknärv neuralgiat – karbamasepiin või fenütoiin.

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

Kui te võtate digoksiini – ravimit, mida kasutatakse südameprobleemide korral – siis võtke see vähemalt 6 tundi enne või pärast IMBRUVICA võtmist.

#### **IMBRUVICA koos toiduga**

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

#### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Hoiduge rasedusest selle ravimi võtmise ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

IMBRUVICA't ei tohi raseduse ajal kasutada.

Puuduvad andmed IMBRUVICA ohutuse kohta rasedatel.

Viljakas eas naised peavad kasutama äärmiselt efektiivset rasestumisvastast vahendit IMBRUVICA võtmise ajal ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõppu. Hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite nagu rasestumisvastaste tablettide või vahendite kasutajad peavad lisaks kasutama ka barjäärimeetodit (nt kondoomi).

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

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **3. Kuidas IMBRUVICA't võtta**

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

#### **Kui palju ravimit võtta**

##### **Mantelrakuline lümfoom (MRL)**

IMBRUVICA soovitatav annus on neli kapslit (560 mg) üks kord ööpäevas.

##### **Krooniline lümfotsütaarne leukeemia (KLL)**

IMBRUVICA soovitatav annus on kolm kapslit (420 mg) üks kord ööpäevas.

Teie arst võib annust kohandada.

#### **Selle ravimi võtmine**

- Võtke seda ravimit suu kaudu koos klaasitäie veega.
- Võtke kapsleid iga päev umbes samal ajal.
- Neelake kapslid tervelt alla. Ärge avage, purustage ega näri neid.

#### **Kui te võtate IMBRUVICA't rohkem kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate IMBRUVICA't võtta**

- Kui üks annus jääb vahele, siis võib selle võtta samal päeval niipea kui võimalik ja jätkata tavapärase skeemiga järgmisel päeval.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui te ei ole kindel, millal järgmist annust võtta, siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kui te lõpetate IMBRUVICA võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne kui arst ütleb, et peate seda tegema.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Lõpetage IMBRUVICA võtmine ja teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:**

sügelev ebatasane nahalööve, hingamisraskus, näo, huulte, keele või kõri turse – teil võib olla allergiline reaktsioon selle ravimi suhtes.

### **Teavitage otsekohe oma arsti, kui märkate mõnda järgnevatest kõrvaltoimetest:**

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus – need võivad olla (viirusliku, bakteriaalse või seen-) nakkuse tunnused. Nende hulka võivad kuuluda nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioonid, kopsude või ninakõrvalkoobaste infektsioonid.
- verevalumite teke või suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks või nahaalusest verejooksust tingitud väikesed punased või lillad täpid.

**Sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st)

- veri väljaheites või uriinis, suuremad menstruaalverejooksud, vigastuste korral ei ole võimalik peatada verejooksu, segasus, peavalu koos ebaselge kõne või minestustundega – need võivad olla raske sisemise mao-, soolte- või ajuverejooksu tunnused
- kiire südamelöögisagedus, südamelöökide vahelejäämine, nõrk või ebaregulaarne pulss (kodade virvendusarütmia sümptomid)
- valgevereliblede arvu või osakaalu suurenemine vereanalüüsis
- valgeliblede hulga vähenemine palaviku korral (febriilne neutropeenia)
- hägune nägemine
- suukuivus
- rasked infektsioonid kogu kehas (sepsis)
- kuseteede infektsioon, nahainfektsioonid
- ninaverejooksud
- organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon)
- veres kõrge kusihappe tase (nähtav vereanalüüsidest), mis võib põhjustada podagrat.

**Aeg-ajalt** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- valgete vereliblede hulga äärmine tõus, mis võib põhjustada rakkude kokkukleepumist.

### **Muud väga sagedased kõrvaltoimed**

- suuõõne haavandid
- peavalu või pearinglus
- kõhukinnisus
- halb olla (iiveldus või oksendamine)

- kõhulahtisus – võib juhtuda, et teie arst peab tegema teile vedeliku ja soolade asendusravi või manustama muud ravimit
- nahalööve
- käte või jalgade valu
- seljavalu või liigesevalu
- lihaskrambid või -valud
- vere hüübimisel osalevate rakkude (trombotsüütide) väike hulk, vere valgeliblede väga väike hulk, vere punaliblede väike hulk (aneemia) – see on nähtav vereanalüüsides
- käte ja –jalgade, pahklude paistetust.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IMBRUVICA't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida IMBRUVICA sisaldab**

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

### **Kuidas IMBRUVICA välja näeb ja pakendi sisu**

IMBRUVICA kapslid on valged kõvakapslid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „ibr 140 mg“.

Kapslid on saadaval lastekindla polüpropüleenist sulguriga plastpudelis. Iga pudel sisaldab kas 90 või 120 kapslit. Igas pakendis on üks pudel.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgia

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

JANSSEN-CILAG NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 649 411

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.+48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6H  
HR-10010 Zagreb  
Tel: + 385 1 66 10 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 567

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: ++357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMANIA  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444.

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.