

## Imbruvica (ibrutinibi)

### RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

Tämä on Imbruvica-valmistetta koskevan riskienhallintasuunnitelman julkinen yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Imbruvica-valmisteen käyttö on mahdollisimman turvallista.

Tätä riskienhallintasuunnitelman julkista yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Imbruvica-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointiläusannon (European public assessment report, EPAR) ja Imbruvican valmistetietojen kanssa. Nämä ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

#### Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Imbruvica on syöpälääke, jota käytetään kahdentyyppisen verisyövän hoitoon: kroonisen lymfaattisen leukemian ja manttelisolulymfooman hoitoon.

Krooninen lymfaattinen leukemia (B-lymfosyyteiksi kutsuttujen veren valkosolujen syöpä) on harvinainen sairaus, johon sairastuu länsimaissa vuosittain noin 4 ihmistä 100 000:stä. Sairastuneet ovat lähinnä iäkkäitä, tyypillisesti noin 70-vuotiaita. Sairauden kulku vaihtelee huomattavasti, ja pienen riskin potilaat saattavat elää yli 10 vuotta verrattuna suuren riskin potilaiden 2 vuoteen.

Manttelisolulymfooma kuuluu non-Hodgkin-lymfoomiksi kutsuttujen B-lymfosyyttisyöpien ryhmään. Se on myös harvinainen sairaus, johon sairastuu maailmanlaajuisesti alle 1 ihminen 100 000:stä. Manttelisolulymfoomaan sairastuvat ovat useimmiten iäkkäitä aikuisia, sillä keski-ikä diagnoosin saamisen yhteydessä on noin 65 vuotta. Sairausede on miehillä yleisempi kuin naisilla ja valkoihoisilla on suurempi riski sairastua siihen kuin mustaihoisilla.

#### Yhteenveto hoidon hyödyistä

Pääasiallisessa tutkimuksessa oli mukana 391 kroonista lymfaattista leukemiasairastavaa potilasta, joiden sairaus oli uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai ei reagoanut hoitoon. Imbruvican osoitettiin tässä tutkimuksessa viivästyttävän syövän etenemistä tehokkaammin kuin ofatumumabi (toinen syöpälääke). Vuoden hoidon jälkeen noin 66 % Imbruvica-hoitoa saaneista potilaista oli edelleen elossa eikä heidän sairautensa ollut edennyt verrattuna noin 6 %:iin ofatumumabihoitoa saaneista potilaista. Imbruvica oli ofatumumabia tehokkaampi myös siinä potilasjoukossa, joiden syöpäsoluissa oli tietyn tyyppinen geenimutaatio (17p-deleetio/TP53-mutaatio), minkä vuoksi solunsalpaajahoido (syövän lääkehoito) ja immunoterapia (lääkehoito, jolla immuunipuolustusjärjestelmää stimuloidaan tappamaan syöpäsoluja) eivät sopineet heille.

Imbruvicaa tutkittiin myös eräessä pääasiallisessa tutkimuksessa 111 manttelisolusyöpää sairastavalla potilaalla, joiden syöpä ei reagoanut aiempaan hoitoon tai joiden syöpä oli uusiutunut aiemman hoidon jälkeen. Imbruvicaa ei tässä tutkimuksessa verrattu muihin hoitoihin. Tutkimustulokset osoittivat Imbruvican tehon, kun noin 68 % potilaista sai joko täydellisen tai osittaisen hoitovasteen: 21 % potilaista sai täydellisen vasteen (eli kaikki viitteet syövästä olivat hoidon jälkeen hävinneet) ja 47 % potilaista sai osittaisen vasteen (eli potilaiden tila parani, mutta heille jäi joitakin sairauden oireita). Hoitovasteen kesto oli keskimäärin 17,5 kuukautta.

## Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Imbruvican käytöstä tiettyjen potilasjoukkojen hoitoon ei ole tietoja tai tietoja on vain vähän. Tällaisia potilasjoukkoja ovat virushepatiittia, vaikea-asteista maksasairautta, vaikea-asteista munuaissairautta tai merkittävää sydänsairautta sairastavat potilaat.

Imbruvican käytöstä manttelisolulymfooman hoitoon ei ole tällä hetkellä sellaisia tietoja, joissa sitä verrattaisiin muihin käytettävissä oleviin hoitoihin.

Tällä lääkkeellä tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella ei ole siihen viittaavaa näyttöä, että Imbruvican hoitotulokset olivat eri etnistä alkuperää olevilla potilailla erilaiset.

## Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
Veren sakeneminen ja tietyntyyppisten verisolujen taipumus takertua toisiinsa (leukostaasi)	Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukostaasia (harvemmillä kuin yhdellä potilaalla 100:sta). Leukostaasista aiheutuu verisuonitukosten seurauksena vakavia ongelmia, jolloin elimistön kudokset, etenkin aivot ja keuhkot, eivät saa happea. Tästä saattaa aiheutua päänsärkyä, näön sumenemista, aivohalvaus tai aivoverenkiertohäiriöitä tai aivoverenvuotoa sekä hengenahdistusta.	Tämä riski on estettävissä, kun lääkäri seuraa potilaan verenkuvaa säännöllisesti. Leukostaasin ilmaantuminen on sairaalahoitoa vaativa hätätilanne, jonka erikoislääkäri voi hoitaa vähentämällä solujen määrää ja avaamalla tukkeutuneet verisuonet. Lääkäriin pitää myös harkita Imbruvica-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti.
Lisääntyneet verenvuodot	Sisäisiä tai ulkoisia verenvuotoja voi esiintyä. Jos verenvuotoa on aivoissa, siitä saattaa aiheutua liikkumis-, puhe-, ymmärtämistä tai näkövaikeuksia, äkillistä voimakasta päänsärkyä, kouristuskohtauksia ja jonkin ruumiinosan tunnottomuutta tai heikkoutta. Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verenvuotoa hyvin yleisesti (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä).	Potilaiden pitää kertoa lääkärille, jos verenvuodot tai verenvuotoihin liittyvät oireet lisääntyvät tai jos he käyttävät verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä tai ravintolisiä, kuten asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä (esim. ibuprofeenia), verenohennuslääkkeitä, kuten varfariinia, tai ravintolisinä esim. kalaöljyä, E-vitamiinia tai pellavansiemeniä. Imbruvica-hoito pitää keskeyttää muutamaksi päiväksi, jos potilas menee leikkaukseen.

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Yhteisvaikutukset muiden	Tietyt lääkkeet voivat lisätä tai vähentää ibrutinibin määrää potilaan

Riski	Mitä tiedetään
lääkkeiden kanssa	<p>veressä. Potilaiden pitää kertoa lääkärille kaikista käyttämistään lääkkeistä.</p> <p>Imbruvicaa ei saa käyttää greippihedelmän tai pomeranssin kanssa. Tämä koskee näiden hedelmien syömistä, mehun juomista tai näitä mahdollisesti sisältävien ravintolisien käyttöä. Nämä hedelmät vaikuttavat siihen, miten Imbruvica muuntuu elimistössä, ja ne voivat lisätä Imbruvican määrää veressä.</p> <p>Potilaat eivät saa käyttää Imbruvicaa ja mäkikuismaa samanaikaisesti, koska se saattaa nopeuttaa Imbruvican muuntumista elimistössä ja vähentää siten sen määrää veressä.</p>
Veren punasolumäärän vähyys (anemia)	<p>Anemia tarkoittaa liian vähäistä terveiden veren punasolujen määrää elimistössä. Veren punasolut kuljettavat happea elimistön kudoksiin, joten monet anemian oireet johtuvat hapen vähyydestä kudoksissa ja elimissä.</p> <p>Anemiaa on raportoitu hyvin yleisesti Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Jos potilaalla on anemia, Imbruvica-hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää. Potilaiden on tärkeää käydä verikokeissa säännöllisesti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti, jotta anemia voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.</p>
Veren valkosolumäärän vähyys (neutropenia)	<p>Neutropenia tarkoittaa tiettyntyyppisten veren valkosolujen, neutrofiilien, poikkeavaa vähyttä. Neutrofiilit osallistuvat elimistössä infektioiden torjumiseen. Henkilöillä, joilla on neutropenia, on lisääntynyt vakavien infektioiden riski.</p> <p>Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniatapauksia hyvin yleisesti (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Jos neutropeniaa ilmaantuu, Imbruvica-hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää. Potilaiden on tärkeää käydä verikokeissa säännöllisesti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti, jotta neutropenia voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.</p>
Verihiutalemäärän vähyys (trombosytopenia)	<p>Verihiutaleet ovat veren komponentteja, jotka osallistuvat verenvuodon tyrehtymiseen vamman syntymisen jälkeen. Verihiutaleiden vähyyden oireita ovat vaikea-asteiset verenvuodot, jotka voivat hoitamattomina johtaa potilaan kuolemaan. Toisinaan ainoa oire saattaa kuitenkin olla vain mustelmien ilmaantuminen.</p> <p>Verihiutaleiden vähyys johtuu tyypillisesti jostakin sairaudesta, kuten leukemiasta, tai tiettyjen lääkkeiden käytöstä.</p> <p>Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu trombosytopeniatapauksia hyvin yleisesti (useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä). Jos trombosytopeniaa ilmaantuu, Imbruvica-hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää. Potilaiden on tärkeää käydä verikokeissa säännöllisesti lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti, jotta trombosytopenia voidaan havaita ja hoitaa varhaisessa vaiheessa.</p>
Infektiot	<p>Jos potilaalla on vähän veren valkosoluja, infektioriski on suurentunut.</p> <p>Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt infektoita (myös vakavia ja kuolemaan johtaneita infektoita). Jos potilaalle ilmaantuu infektio, Imbruvica-hoito saattaa olla tarpeen keskeyttää ja infektion</p>

Riski	Mitä tiedetään
	asianmukainen lääkehoito aloittaa. Potilaan verenkuvan seuraaminen auttaa tunnistamaan ne potilaat, joilla on infektion kehittymisen riski.
Epäsäännöllinen sydämen syke (sydämen rytmihäiriöt)	Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla saattaa olla suurentunut sydämen rytmihäiriöiden kehittymisen riski (jolloin sydän sykkii tiheästi tai epätasaisesti (epäsäännöllisesti)). Jos Imbruvica-hoidon aikana ilmaantuu sydämen rytmihäiriötä, lääkäri antaa siihen asianmukaista hoitoa.
Vaikea-asteiset mahan ja suoliston häiriöt (vaikeat maha-suolikanavan häiriöt)	Imbruvica-hoitoa saaneilla potilailla saattaa olla lisääntynyt pahoinvoinnin, oksentelun tai ulostamistarpeen muutosten, kuten ripulin, riski.
Muut syövät (muut pahanlaatuiset kasvaimet)	Solunsalpaajat tappavat syöpäsoluja. Hoito saattaa kuitenkin vaurioittaa myös terveitä soluja siten, että ne muuttuvat myöhemmin syöpäsoluiksi. Tämä voi johtaa ensimmäiseen, hoidettuun syöpään liittymättömien uusien kasvainten kehittymiseen toisinaan kuukausien tai jopa vuosien kuluttua alun perin annetun hoidon jälkeen. Muiden syöpien estämiseksi on vältettävä tai rajoitettava sellaisia hoitoja, jotka lisäävät syövän kehittymisen riskiä.
Allergiset reaktiot Imbruvicalle (yliherkkyys)	Allergiset reaktiot Imbruvicalle saattavat aiheuttaa hengitysvaikeuksia, huulten turpoamista, kutinaa tai ihottumaa. Potilas ei saa käyttää Imbruvicaa, jos hänen tiedetään tai epäillään olevan allerginen ibrutinibille tai jollekin valmisteen sisältämälle aineelle.
Sikiövauriot (teratogeenisuus)	Imbruvican käytöstä raskauden aikana ei ole kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja. Imbruvica saattaa eläinkokeiden perusteella vaurioittaa sikiötä, jos nainen tulee raskaaksi Imbruvica-hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tärkeää käyttää tehokasta ehkäisy menetelmää Imbruvica-hoidon aikana.
Syöpäsolujen hajoamisesta aiheutuvat haittavaikutukset (tuumorilyysioireyhtymä)	Imbruvica-hoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä vakava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta (virtsa-happo, kalium ja fosfori). Tällaista esiintyy todennäköisimmin 12–72 tunnin kuluttua hoidon antamisesta.  Tällaista tilaa estäviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä tarvittaessa ja hoito on tunnistetuissa tapauksissa aloitettava heti varhaisvaiheessa.
Silmäsairaudet	Imbruvica-hoitoa saaneille potilaille saattaa ilmaantua silmäsairauksia. Nämä ovat todennäköisempiä iäkkäillä, auringonvalolle altistuvilla potilailla sekä tupakoivilla ja alkoholia käyttävillä potilailla.
Munuaisten vajaatoiminta	Imbruvica-hoitoa saavilla potilailla saattaa olla lisääntynyt munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski, etenkin jos heillä on jo ennestään sen riskitekijöitä, kuten diabetes, korkea verenpaine, sydänsairaus tai suvussa on munuaissairauksia ja jos potilas on yli 60-vuotias. Munuaissairaudet ovat todennäköisempiä myös tiettyä etnistä alkuperää olevilla ryhmillä. Muita riskitekijöitä ovat sairaudet, joissa elimistö hyökkää sen omaa immuunipuolustusjärjestelmää vastaan (esim. lupus erythematosus), infektiot, munuaiskivet,

Riski	Mitä tiedetään
	alempien virtsateiden tukos sekä munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö.
Korkea verenpaine (hypertensio)	Imbruvica-hoitoa saaneilla, etenkin iäkkäillä potilailla, saattaa olla lisääntynyt korkean verenpaineen riski.

### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö lapsille	Imbruvican turvallisuutta lapsille ei ole tutkittu.
Käyttö imetyksen aikana	Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon tai voiko se vahingoittaa lasta. Naiset eivät saa imettää käyttäessään tätä lääkettä.
Käyttö potilaille, joilla on merkittävä sydänsairaus	Imbruvicaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on merkittävä sydänsairaus. Imbruvican käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on oltava varovainen ja potilaita pitää seurata koko hoidon ajan.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaissairaus (Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta)	Potilaan ottaman Imbruvican vaikuttavasta aineesta ibrutinibista vain hyvin pieni osa poistuu elimistöstä munuaisten kautta. Siksi on epätodennäköistä, että elimistössä olevan ibrutinibin määrä olisi munuaissairauden vuoksi tarkoitettua suurempi. Koska osa ibrutinibista muuttuu elimistössä myös muuntotyypiksi molekyyleiksi (metaboliiteiksi), joista osa poistuu elimistöstä munuaisten kautta, vaikea-asteista munuaissairautta sairastavien potilaiden on suositeltavaa olla lääkärin tarkassa seurannassa.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksasairaus (Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta)	Ibrutinibi poistuu elimistöstä maksan kautta, joten maksasairaus todennäköisesti johtaa tarkoitettua suurempiin ibrutinibipitoisuuksiin elimistössä. Imbruvican käytössä lievää tai keskivaikeaa maksasairautta sairastavien potilaiden hoitoon pitää olla varovainen eikä sitä saa käyttää vaikeaa maksasairautta sairastavien potilaiden hoitoon.
Pitkäaikainen käyttö (yli 2 vuotta)	Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoja Imbruvican pitkäaikaisen (yli 2 vuotta kestävä) käytön tueksi.

### Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen valmistetiedoista. Imbruvican valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

### Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppu-raporttien aikataulu
PCYC-PMR-2060-03 <i>In vitro</i> -tutkimukset ibrutinibin vaikutuksesta verihäntäleiden toimintaan	Arvioida ibrutinibin vaikutusta verenvuotoihin.	Verenvuodot	Suunnitteilla	Ei päätetty
PCYC-PMR-2060-04 Vakavien verenvuotojen riskin analyysi	Tutkia vakavien verenvuotojen riskiä kliinisten tutkimusten ja kaikkien markkinoille tulon jälkeisten lähteiden perusteella	Verenvuodot	Suunnitteilla	Ei päätetty
PCI-32765LYM1003 Lääkkeiden yhteisvaikutus-tutkimus ibrutinibin ja kohtalaisten sekä voimakkaiden CYP3A:n estäjien välillä B-solusyöpiä sairastavilla potilailla	Selvittää ibrutinibin käyttöä yhdistelmänä muiden lääkkeiden (entsyymien) kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	Ei päätetty
PCYC-1112-CA Vuosittaiset päivitykset (myös lähtötilanteessa tunnistetun del17p/TP53-potilaiden osajoukon osalta) satunnaistettuun, avoimeen monikeskus-tutkimukseen kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, joilla vähintään yksi aiemman linjan hoito on epäonnistunut; selvittää etenemättömyysaika (PFS) riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimassa	Taudin etenemistä ja kuolleisuutta koskevien tutkimustulosten vuosittaiset päivitykset	Kokonais-turvallisuusprofiili	Vuosittaiset päivitykset	2. vuosineljännes 2015 2. vuosineljännes 2016 2. vuosineljännes 2017 4. vuosineljännes 2017

tutkimuksessa				
JNJ-54179060/FK10654 Tutkimus ibrutinibin ja neljän metaboliitin mahdollisesta kuljettajaproteiineja OATP1B1 (SLCO1B1) ja OATP1B3 (SLCO1B3) estävästä vaikutuksesta näitä yli-ilmentävissä HEK293-solulinjoissa.	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Meneillään	1. vuosineljännes 2015
JNJ-54179060/FK10655 Tutkimus ibrutinibin ja neljän metaboliitin mahdollisesta kuljettajaproteiinia OAT3 (SLC22A8) estävästä vaikutuksesta sitä yli-ilmentävissä MDCK-II-solulinjoissa.	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Meneillään	1. vuosineljännes 2015
JNJ-54179060/FK10656 Tutkimus ibrutinibin ja neljän metaboliitin mahdollisesta kuljettajaproteiineja OAT1 (SLC22A6) ja OCT2 (SLC22A2) estävästä vaikutuksesta näitä yli-ilmentävissä CHO-solulinjoissa.	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Meneillään	1. vuosineljännes 2015
JNJ-54179060/FK10657 <i>In vitro</i> -tutkimus ibrutinibin ja neljän metaboliitin mahdollisesta kuljettajaproteiinia BRCP (ABCG2) estävästä vaikutuksesta	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Meneillään	1. vuosineljännes 2015
<i>In vitro</i> -tutkimus ibrutinibin aikariippuvaisesta entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 estävästä vaikutuksesta	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	1. vuosineljännes 2015
<i>In vitro</i> -koe ibrutinibista aiheutuvan CYP3A:n estymisen	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	1. vuosineljännes 2015

kumoutumisesta minimoimalla ibrutinibipitoisuuden väheneminen inkubaation aikana	lääkkeiden kanssa.			
<i>In vitro</i> -tutkimus maksan CYP1A2- ja CYP2B6 -entsyymien induktiosta, missä on mukana arvio muuttumattomasta ibrutinibin saannosta inkubaation aikana ja sen päättyessä	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	1. vuosineljännes 2015
PCI-32765 CLL1006 Vaiheen 1, avoin, kerta-annoksilla toteutettu satunnaistamaton monikeskustutkimus terveillä tutkittavilla sekä maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla	Mitata maksasairauden vaikutusta ibrutinibimääriin elimistössä	Käyttö potilailla, joilla on maksasairaus	Tutkimus päättynyt 30. maaliskuuta 2014	Meneillään  Loppuraportin suunniteltu toimittamisajankohta: 4. vuosineljännes 2014
PCI-32765 CLL1007 Kattava QT-tutkimus	Arvioida ibrutinibin vaikutusta sydämen sähköiseen rytmiin	Sydämen rytmihäiriöt.  Käyttö potilailla, joilla on merkittävä sydänsairaus.	Suunnitteilla	Lopullisen tutkimus-suunnitelman toimittamisajankohta: 4. vuosineljännes 2014  Loppuraportin toimittamisajankohta: 4. vuosineljännes 2016
PCI-1103-CA (käynnissä) Avoin jatkotutkimus B-solulyymfoomaa ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla pitkäkestoisen ibrutinibihoidon turvallisuuden arvioimiseksi	Tutkia pitkäkestoisen ibrutinibihoidon turvallisuutta.	Pitkäaikaiskäyttö (yli 2 vuotta)	Meneillään	Väliraportti: 2. vuosineljännes 2016
PCI-32765 CAN3001 Avoin jatkotutkimus manttelisolulyymfoomaa sairastavilla potilailla	Tutkia pitkäkestoisen ibrutinibihoidon turvallisuutta.	Pitkäaikaiskäyttö (yli 2 vuotta)	Meneillään	Väliraportti: 2. vuosineljännes 2016
PCI-32765MCL2001 Vaiheen 2 yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus	Arvioida hoitovastetta ibrutinibiin verrattuna toiseen, bortetsomibinimiseen,	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	Loppuraportti: 1. vuosineljännes 2016



manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä rituksimabia sisältänyttä hoitoa ja joiden sairaus on edennyt vähintään kahden bortetsomibihoitosyklin saamisen jälkeen.	lääkkeeseen.			
PCI-32765MCL3001 Vaiheen 3 satunnaistettu, kontrolloitu, avoin monikeskustutkimus relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastavilla tutkittavilla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä rituksimabia sisältävää solunsalpaajahoidoa.	Arvioida ibrutinibin tehoa ja turvallisuutta verrattuna toiseen, temsirolimuusiin, lääkkeeseen	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	Loppuraportti: 1. vuosineljännes 2016
PCI-32765MCL3002 Vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus manttelisolulymfooma-diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla, jotka eivät ole saaneet manttelisolulymfoomaan muuta hoitoa	Arvioida ibrutinibin tehoa ja turvallisuutta.	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	Loppuraportti: 3. vuosineljännes 2020
PCYC-1117-CA Vaiheen 2 avoin, yhden hoitoryhmän monikeskustutkimus relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, joilla on 17p-deleetio	Arvioida ibrutinibin vastetta ja turvallisuutta	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	4. vuosineljännes 2015
PCYC-1115-CA Vaiheen 3 satunnaistettu, avoin, monikeskustutkimus vähintään 65-vuotiailla tutkittavilla,	Arvioida ibrutinibin tehoa klorambusiiliin verrattuna	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	4. vuosineljännes 2016

jotka sairastavat aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa				
PCI-32765CLL3001 Vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla tutkittavilla (tutkittavat, joilla on 17p-deleetio, on suljettu pois)	Arvioida ibrutinibihoitoon liittyviä elossaololukuja	Kokonais-turvallisuusprofiili	Meneillään	3. vuosineljännes 2018
Kliininen yhteisvaikutus-tutkimus, jossa arvioidaan protonipumpun estäjien vaikutusta	Selvittää vaikutuksia, jos ibrutinibia käytetään yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	3. vuosineljännes 2016
Non-kliininen annoshakututkimus siirtogeenisillä (Tg) hiirillä	Tutkimus hiirillä ibrutinibin turvallisuuden arvioimiseksi sekä sopivimpien annosten löytämiseksi pitkäkestoisiin tutkimuksiin; selvittää, miten ibrutinibi muuntuu elimistössä ja poistuu elimistöstä.	Muut syövät	Suunnitteilla	3. vuosineljännes 2015
Hiirillä tehdyn annoshakututkimuksen jälkeen: non-kliininen 6 kuukautta kestävä karsinogeenisuustutkimus siirtogeenisillä (Tg) ras H2 -hiirillä	Tutkimus hiirillä sen selvittämiseksi, miten todennäköisesti ibrutinibista aiheutuu syöpään liittyviä haittoja.	Muut syövät	Suunnitteilla	1. vuosineljännes 2018
Ibrutinibilla ja suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla tehtävän yhteisvaikutus-tutkimuksen toteutettavuusarvio	Arvioida, vaikuttaako ibrutinibi suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunnitteilla	Lopullinen toteutettavuus-arvioreportti: 1. vuosineljännes 2015

### ***Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset***

Yhtiö on osana Imbruvican myyntilupaa velvollinen toimittamaan vuosittain päivitykset kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla tehtävään tutkimukseen PCYC-1112-CA sekä loppuraportin toiseen, manttelisolulyymfoomaa sairastavilla potilailla tehtävään tutkimukseen PCI-32765MCL3001.

### **Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 08-2014.