

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Biała nieprzezroczysta, kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem “ibr 140 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

MCL

Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.

CLL i WM

Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka w leczeniu WM to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę.

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.

Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono poniżej:

Wystąpienie toksyczności	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia według dotychczasowego schematu.

Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności.

Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Ciężkie choroby serca

Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę popijając szklanką wody o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzzaszkowy, krwimocz.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu leczniczego IMBRUVICA. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu IMBRUVICA u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Leukostaza

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę wg standardów postępowania.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano związane z leczeniem cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Niemiarowość rytmu serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia niemiarowości rytmu serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagającym leczenia przeciwwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA.

U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA

należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

Rak skóry niebędący czerniakiem

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Reaktywacja wirusa

U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

Interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o odpowiednio 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna może zwiększać AUC ibrutynibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 worykonazolu powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir,

rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać w razie potrzeby wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max} o 3,4-razy a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron) należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg (dwie kapsułki) w trakcie stosowania inhibitora. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Łagodne inhibitory CYP3A4

Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że umiarkowane inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina mogą zwiększać AUC ibrutynibu o < 2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki.

Jednocześnie podawany sok grejfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, gdyż one zawierają umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu

Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o odpowiednio 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii. Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.

Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu

Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym takie jak digoksyna czy metotreksat należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA.

Ibrutinib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP3A4 na poziomie jelitowym i dlatego może zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4 wrażliwe na metabolizm CYP3A w jelitach. Brak danych klinicznych dotyczących tej interakcji. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ibrutynibu z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 z wąskim indeksem terapeutycznym (takimi jak dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, cyklosporyna, syrolimus i takrolimus).

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i może wpływać na ekspresję innych enzymów i transporterów sterowanych przez receptor konstytutywny androstanów (ang. *constitutive androstane receptor*, CAR), np. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 i MRP2. Znaczenie kliniczne nie jest znane, lecz ekspozycja na substraty CYP2B6 (takie jak efawirenz i bupropion) oraz na koregulowane enzymy może zmniejszać się podczas jednoczesnego podawania z ibrutynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja kobiet

Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono, że produkt leczniczy IMBRUVICA może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany ciężarnym kobietom. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu IMBRUVICA i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcyjną podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie ma obecnie danych dotyczących tego, czy ibrutynib może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej, zatem kobiety stosujące metody hormonalne powinny dodatkowo zastosować metodę mechaniczną.

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego IMBRUVICA podczas ciąży. Brak danych dotyczących stosowania produktu IMBRUVICA u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ibrutynib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg mc./dobę) (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu ibrutynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię i należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i czterech

randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznaną (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi[†]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc* [#]	16	10
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	19	1
		Zapalenie zatok*	11	1
Zakażenie skóry*		10	3	
Często	Posocznica* [#]	4	4	
	Zakażenie dróg moczowych	9	2	
Niezbyt często	Reaktywacja wirusa WZW B [@]	< 1	< 1	
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	6	1
		Rak podstawnokomórkowy	3	< 1
		Rak kolczystokomórkowy	2	< 1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	30	26
		Małopłytkowość	20	10
	Często	Neutropenia z gorączką	5	5
		Leukocytoza	2	1
Niezbyt często	Limfocytoza	2	1	
	Leukostaza	< 1	< 1	
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc* ^{#, a}	2	< 1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zespół rozpadu guza ^a	1	1
		Hiperurykemia	7	2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	13	1
	Często	Zawroty głowy	9	0
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków	6	3
		Tachyarytmia komorowa* ^b	1	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok* [#]	30	1
		Siniaczenie*	22	< 1
	Często	Krwiak podtwardówkowy [#]	1	1
		Krwawienie z nosa	8	< 1
		Wybroczyny	7	0
Nadciśnienie*	10	4		

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	41	3
		Wymioty	14	< 1
		Zapalenie jamy ustnej *	13	1
		Nudności	27	1
		Zaparcia	16	< 1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby* ^a	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	22	2
	Często	Pokrzywka ^a	1	< 1
		Rumień ^a	2	0
		Łamliwość paznokci ^a	2	0
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy ^a	< 1	< 1	
	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* ^a	< 1	0	
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona ^a	Nieznana	Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	12	1
		Skurcze mięśniowe	14	< 1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	28	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	20	2
		Obrzęk obwodowy	14	1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

W tym przypadki śmiertelne.

@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).

^a Raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^b Częstość obliczono na podstawie danych z badań klinicznych monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B-komórkowych, 5% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 5% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 62% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego występowało częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA (13% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 7% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu u jednego zdrowego osobnika otrzymującego dawkę 1680 mg wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4 [aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt IMBRUVICA. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż

zalecana należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27.

Mechanizm działania

Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

Limfocytoza

U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano po rozpoczęciu terapii odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby $> 5000/\mu\text{l}$), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. $> 400\ 000/\mu\text{l}$).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek *in vitro*

W badaniu *in vitro*, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu QT z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono zależne od stężenia skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

MCL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z nawracającym i lekoopornym MCL oceniano u 111 pacjentów w jednym otwartym wielośrodkowym badaniu fazy 2 (PCYC-1104-CA). Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 40 do 84 lat), 77% było mężczyzn a 92% było rasy kaukaskiej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu od

rozpoznania wynosiła 42 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres od 1 do 5 terapii), w tym 35% z wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią, 43% z wcześniejszym stosowanym bortezomibem, 24% z wcześniejszym stosowanym lenalidomidem, a 11% z wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek szpiku. Wyjściowo, 39% pacjentów miało tzw. *bulky disease* zmiany (≥ 5 cm), 49% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI (ang. *Simplified MCL International Prognostic Index*), a 72% miało zaawansowaną chorobę [lokalizacja pozawęzłowa i (lub) zajęcie szpiku] w czasie wizyty przesiewowej.

Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodkin's lymphoma-NHL*). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 2 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 2: ORR i DOR u pacjentów z nawracającym lub lekoopornym MCL (badanie PCYC-1104-CA)

	N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediana DOR (CR+PR) (miesiące)	17,5 (15,8; NR)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (zakres)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana czasu do CR, miesiące (zakres)	5,5 (1,7-11,5)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = Całkowity odsetek odpowiedzi; PR = odpowiedź częściowa; NR = nie osiągnięto

Dane dotyczące skuteczności były dalej oceniane przez niezależną komisję IRC (ang. *Independent Review Committee*) i wykazano ORR wynoszącą 69%, z 21% całkowitej odpowiedzi (CR) i 48% częściowej odpowiedzi (PR). Oszacowana przez IRC mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy.

Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia, w tym bortezomibem i lenalidomidem, lub towarzyszącego ryzyka (czynników prognostycznych), „*bulky disease*”, płci czy wieku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA wykazano w randomizowanym, otwartym, wielośrodowym badaniu fazy 3, obejmującym 280 pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (badanie MCL3001). Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA doustnie w dawce 560 mg raz na dobę przez 21 dni lub temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg w dniach 1., 8., 15. pierwszego cyklu a następnie w dawce 75 mg w dniach 1., 8., 15. każdego następnego 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 34; 88 lat), 74% było mężczyzn a 87% było rasy kaukaskiej. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 43 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1 do 9 terapii), w tym 51% z wcześniejszą chemioterapią dużymi dawkami, 18% z wcześniejszym leczeniem bortezomibem, 5% z wcześniejszym leczeniem lenalidomidem, a 24% z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Na początku badania, 53% pacjentów miało „*bulky disease*” (≥ 5 cm), 21% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI, 60% miało lokalizację pozawęzłową a 54% zajęcie szpiku w czasie wizyty przesiewowej.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC wg zaktualizowanych kryteriów IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaka nieziarniczego (NHL). Wyniki skuteczności z badania MCL3001 przedstawiono w Tabeli 3. a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pokazuje wykres 1.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym MCL (badanie MCL3001)

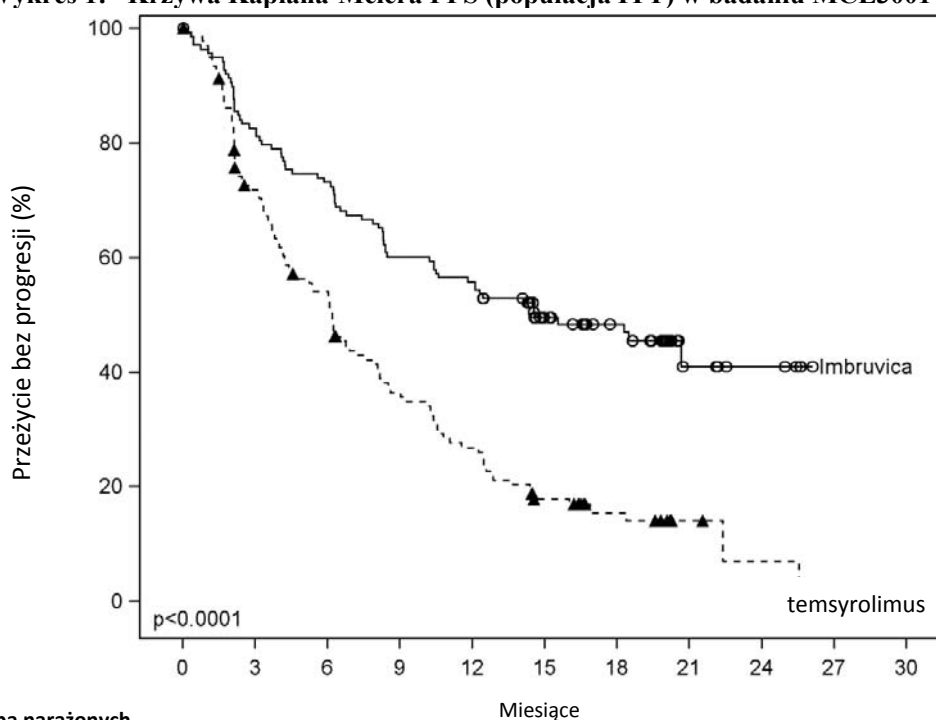
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS ^a		
Mediana PFS (95% CI), (miesiące)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
wartość p	p < 0,0001	

NE = brak możliwości oceny; HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji

^a ocenione przez IRC.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych ibrutinibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów chłoniaka w porównaniu z temsirolimusem (27% vs. 52%) a czas do zaostrzenia objawów był dłuższy po zastosowaniu ibrutinibu niż temsirolimusu (HR 0,27; p < 0,0001).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu MCL3001



Liczba narażonych

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMBRUVICA	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
temsirolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Imbruvica - -▲- - temsirolimus

CLL

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 (PCYC-1115-CA) produktu IMBRUVICA w porównaniu z chlorambucylem przeprowadzono u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z nieleczoną wcześniej CLL. Pacjenci w wieku między 65 a 70 lat musieli mieć przynajmniej chorobę towarzyszącą, która wyklucza zastosowanie pierwszoliniowej chemio-immunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem. Pacjenci (n = 269) zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub chlorambucyl w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 12 cykli, z dopuszczalnym zwiększeniem dawki do 0,8 mg/kg mc. w zależności od tolerancji. Po potwierdzonej progresji choroby, pacjenci leczenia chlorambucylem mogli być przestawieni na ibrutinib.

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 65 do 90 lat), 63% było mężczyzn i 91% było rasy kaukaskiej. Dziewięćdziesiąt jeden procent (91%) pacjentów miało wyjściowy status wydolności ECOG wynoszący 0 lub 1, a 9% miało status wydolności ECOG wynoszący 2. Do badania włączono 269 pacjentów z CLL. Na początku badania 45% miało zaawansowany stan kliniczny (stopień Rai III lub IV), 35% pacjentów miało co najmniej 1 guz ≥ 5 cm, 39% niedokrwistość, 23% trombocytopenię, 65% podwyższone stężenie mikroglobuliny $\beta_2 > 3500 \mu\text{g/l}$, 47% miało CrCL < 60 ml/min, a 20% pacjentów delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez IRC wg kryteriów IWCLL (ang. *International Workshop on CLL*) wykazało 84% statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Wyniki skuteczności z badania PCYC-1115-CA przedstawiono w Tabeli 4 a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS pokazują wykresy 2 i 3.

Stwierdzono statystycznie znamienne, trwałą poprawę liczby płytek lub stężenia hemoglobiny w populacji ITT na korzyść ibrutynibu versus chlorambucyl. U pacjentów z wyjściowymi cytopeniami, trwała hematologiczna poprawa dotyczyła: płytek 77,1% versus 42,9%; hemoglobiny 84,3% versus 45,5% odpowiednio dla ibrutynibu i chlorambucylu.

Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1115-CA

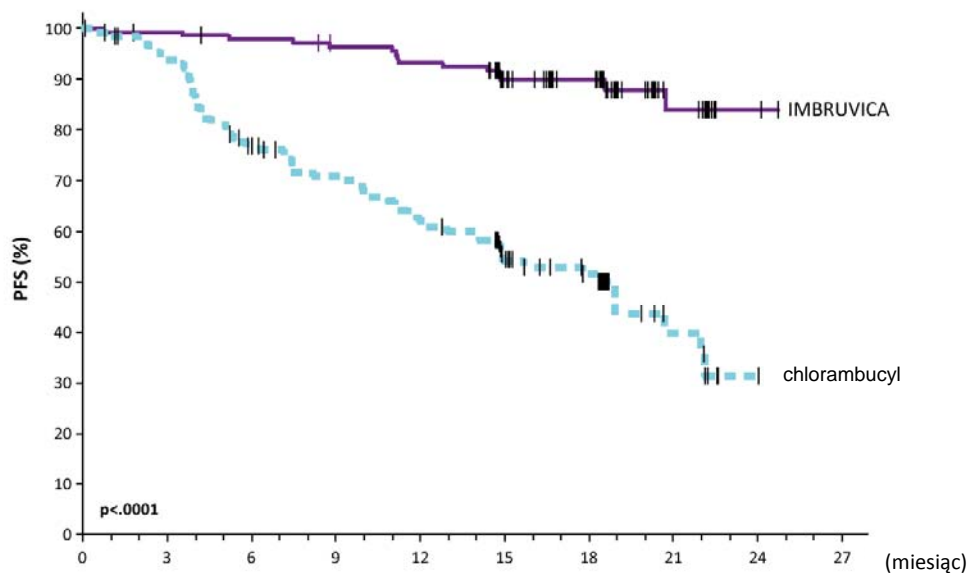
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucyl N = 133
PFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR + PR)	82,4%	35,3%
Wartość <i>p</i>	< 0,0001	
OS^b		
Liczba zgonów (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; CR = odpowiedź całkowita; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Ocenione przez IRC, mediana obserwacji do 18,4 miesiący.

^b Mediany OS nie osiągnięto dla obu grup. $p < 0,005$ dla OS

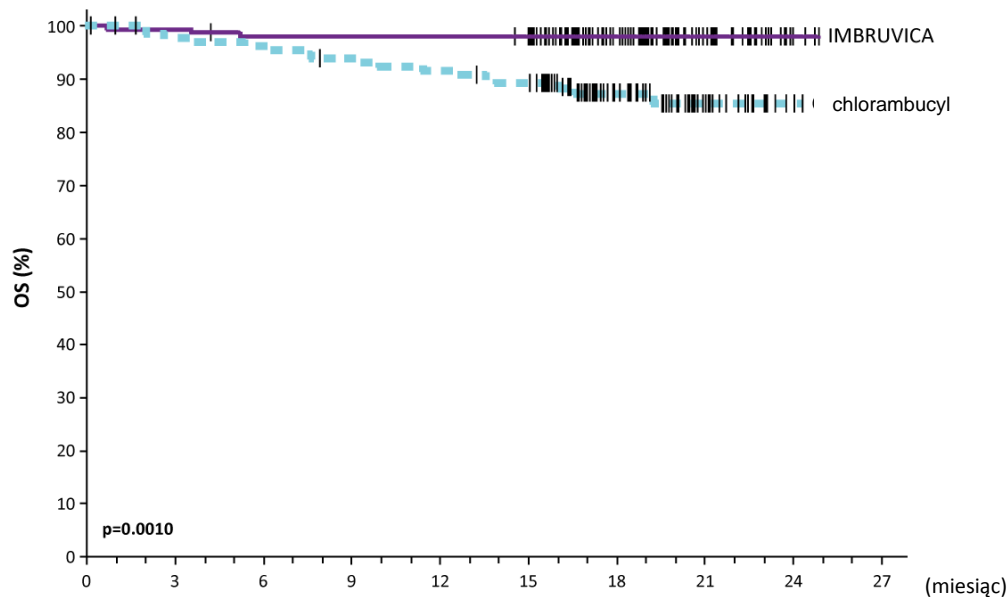
Wykres 2: Krzywa PFS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Liczba narażonych
IMBRUVICA
Chlorambucyl

IMBRUVICA	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Chlorambucyl	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Wykres 3: Krzywa OS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Liczba narażonych
IMBRUVICA
Chlorambucyl

IMBRUVICA	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Chlorambucyl	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu.

Otwarte wielośrodkowe badanie (PCYC-1102-CA) objęło 51 pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL, którzy otrzymywali dawkę 420 mg raz na dobę. Produkt IMBRUVICA podawano do czasu

progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu od rozpoznania - 80 miesięcy a mediana liczby wcześniejszych terapii - 4 (zakres od 1 do 12 terapii), w tym 92,2% z wcześniejszymi analogami nukleozydów, 98,0% z rytuksymabem, 86,3% z lekiem alkilującym, 39,2% z bendamustyną i 19,6% z ofatumumabem. W punkcie wyjściowym 39,2% pacjentów miało stopień IV Rai, 45,1% miało "bulky disease" (≥ 5 cm), 35,3% miało delecję 17p a 31,4% miało delecję 11q.

ORR był oceniany przez badaczy i IRC wg kryteriów IWCLL 2008. Po czasie obserwacji z medianą wynoszącą do 16,4 miesięcy, ORR w ocenie IRC dla 51 pacjentów z nawrotami lub lekoopornością wyniósł 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), z czego wszystkie odpowiedzi były częściowe (PR). ORR w tym z PR z limfocytozą wyniósł 70,6%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesięcy. DOR mieścił się w zakresie od 3,9 do 24,2+ miesięcy. Nie osiągnięto mediany DOR.

U pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL przeprowadzono randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 porównujące produkt leczniczy IMBRUVICA z ofatumumabem (PCYC-1112-CA). Pacjentów (n = 391) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do ofatumumabu zostało po wystąpieniu progresji krzyżowo przestawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn a 90% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 91 miesięcy a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 13 terapii). Na początku badania 58% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. 32% pacjentów miało delecję 17p a 31% miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza OS wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 5 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 5: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie PCYC-1112-CA)

Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana PFS	Nie osiągnięto	8,1 miesięcy
	HR = 0,215 [95% CI: 0.146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95% CI: 0.238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95% CI: 0.216 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR w tym PR z limfocytozą ^d (%)	62,6	4,1

HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach. $p < 0,005$ dla OS.

^b Pacjenci losowo przydzieleni do grupy ofatumumab byli w miarę możliwości oceniani, gdy rozpoczęli terapię produktem IMBRUVICA.

^c Analiza czułości w której przestawiani pacjenci z ofatumumabu nie byli oceniani w dniu pierwszej dawki produktu IMBRUVICA.

^d Wg IRC. Konieczne powtórne wykonanie TK by potwierdzić odpowiedź.

^e Wszyscy z uzyskaną PR; $p < 0,0001$ dla ORR.

Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (Tabela 6).

Tabela 6: Analiza PFS w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

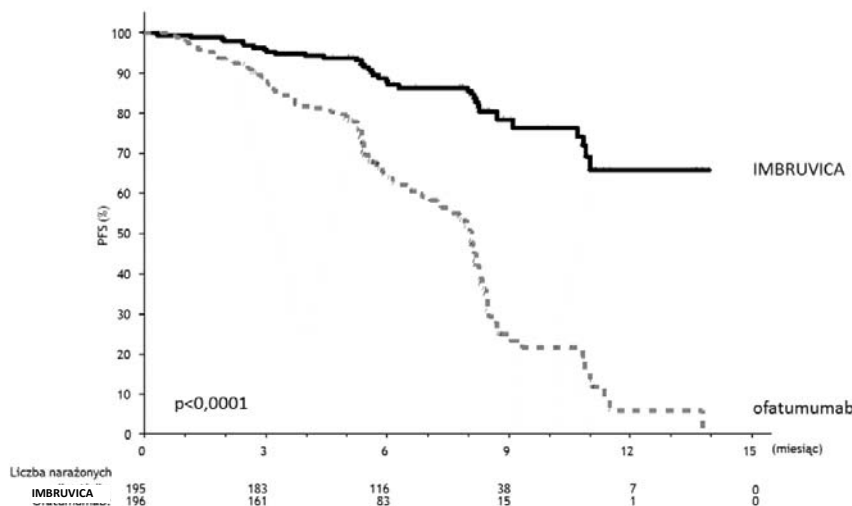
	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	391	0,210	(0,143; 0,308)

Del17P			
Tak	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Nawrót choroby po stosowaniu analogów puryny			
Tak	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Wiek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Liczba wcześniejszych cykli			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
“Bulky disease”			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Iloraz ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie.

Na wykresie 4 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 4: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA



Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej leczoną CLL oceniano dalej w randomizowanym, wielośrodowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z BR vs. placebo + BR (badanie CLL3001). Pacjentów (n = 578) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z BR. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wszyscy pacjenci otrzymywali BR przez maksymalnie sześć 28-dniowych cykli. Bendamustynę w dawce 70 mg/m² pc. podawano we wlewie dożylnym przez 30 minut w cyklu 1 w dniach 2. i 3., a w cyklach 2-6 w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² pc. w pierwszym cyklu w dniu 1. i w dawce 500 mg/m² pc. w cyklach od 2 do 6, w dniu 1. Dziewięćdziesięciu (90) pacjentów przydzielono losowo do grup krzyżowych otrzymujących placebo + BR lub produkt leczniczy

IMBRUVICA po potwierdzonej przez IRC progresji. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 31 do 86 lat), 66% było mężczyzn, a 91% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 6 lat a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania 56% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. 26% pacjentów miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL. W tabeli 7 przedstawiono wyniki skuteczności z badania CLL3001.

Tabela 7: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie CLL3001)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji

^a Ocenione przez IRC.

^b Ocenione przez IRC, ORR (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa z niepełną regeneracją szpiku, guzkowa odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa).

^c Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach.

WM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z WM (chłoniak limfoplazmocytowy wydzielający IgM) oceniano w otwartym wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu, u 63 wcześniej leczonych pacjentów. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 44 do 86 lat), 76% było mężczyzn, a 95% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 74 miesiące a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania mediana stężenia IgM wynosiła 3,5 g/dl a 60% pacjentów miało niedokrwistość (stężenie hemoglobiny ≤ 11 g/dl lub 6,8 mmol/l).

Produkt IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 420 mg raz na dobę aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu był ORR oceniany przez badacza. ORR i DOR oceniano z zastosowaniem kryteriów przyjętych na Trzecich Międzynarodowych Warsztatach Poświęconych Makroglobulinemii Waldenström'a. W tabeli 8 pokazano reakcję na podanie produktu IMBRUVICA.

Tabela 8: ORR i DOR u pacjentów z WM

	Suma (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana DOR miesiące (zakres)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NR = nie osiągnięto; MR = słaba odpowiedź; PR = odpowiedź częściowa; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; ORR = MR+PR+VGPR

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,7-13,4 miesiące).

Wyniki skuteczności oceniła również IRC wykazując ORR = 83%, VGPR = 11% i PR = 51%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IMBRUVICA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytozy (LPL) (informacje o stosowaniu u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą T_{max} wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo ($n = 8$) wynosiła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia \pm odchylenie standardowe) 953 ± 705 ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją (AUC_{last}) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla AUC_{0-24} , AUC_{last} i C_{max} .

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wyniosło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d,ss}/F$) wyniosła około 10 000 l.

Metabolizm

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

Eliminacja

Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.

Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [^{14}C]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i 0% z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

Dzieci i młodzież

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

Rasa

Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi < 10% dawki. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (AUC_{last}) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (n = 6, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi (n = 10, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi (n = 8, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu. Odpowiadające zwiększenie ekspozycji ($AUC_{unbound, last}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z substratami CYP

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i jelitowego (lecz nie wątrobowego) CYP3A4 oraz nie wykazuje istotnego klinicznie zależnego od czasu hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol ibrutynibu jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol jest przynajmniej słabym induktorem izoenzymów CYP450 w warunkach *in vitro*. Chociaż ibrutynib jest czułym substratem CYP3A4, nie ma istotnego klinicznie wpływu na własną ekspozycję.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów i psów trwających 13 tygodni zaobserwowano następujące działania niepożądane. Ibrutynib indukował działania żołądkowo-jelitowe (rzadki stolec/biegunka i (lub) stan zapalny) oraz zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów i psów. Największa dawka, po której nie obserwowano występowania działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC były odpowiednio 2,6 i 21 razy większe dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 razy większe dla NOAEL u samców i samic psów. Najmniejsze dawki, po których obserwowano występowanie działań niepożądanych (ang. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg mc./dobę) były u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy większe (samice). U szczurów stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc. u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC 2,6-razy większy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 21,3-razy większy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono u samic szczurów otrzymujących dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 20,3-razy

większy). Wszystkie żołądkowo-jelitowe, limfocytowe i kostne działania ustępowały po okresie 6-13 tygodni. Działania trzustkowe ustępowały częściowo po porównywalnym okresie.

Nie badano toksyczności u młodych zwierząt.

Rakotwórczość, genotoksyczność

Nie badano rakotwórczości ibrutynibu.

Ibrutynib nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach na bakteriach, komórkach ssaków czy u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U ciężarnych samic szczurów, ibrutynib w dawce 80 mg/kg mc./dobę powodował zwiększenie strat po implantacji i zwiększenie trzewnych malformacji (serca i dużych naczyń) oraz zmian w kościach przy zakresie ekspozycji przekraczającym 14 razy AUC u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 560 mg. W dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę ibrutynib powodował zmniejszenie masy ciała płodu (proporcje AUC $\geq 5,6$ w porównaniu z dawką dobową 560 mg u pacjentów). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 10 mg/kg mc./dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

U ciężarnych królików ibrutynib w dawce 15 mg/kg mc./dobę lub większej przyczyniał się do wystąpienia szkieletowych wad rozwojowych (zrośnięcie mostka) a ibrutynib w dawce 45 mg/kg mc./dobę skutkowało zwiększeniem częstości wczesnych poronień. Ibrutynib wywoływał wady rozwojowe u królików w dawce 15 mg/kg mc./dobę (około 2 x większa ekspozycja (AUC) niż u pacjentów z MCL otrzymujących ibrutynib w dawce 560 mg na dobę i 2,8 x większa ekspozycja niż u pacjentów z CLL lub WM otrzymujących ibrutynib w dawce 420 mg na dobę). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 5 mg/kg mc./dobę (to jest 0,7 x AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (HED 16 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

sodu kroskarmeloza
magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna
sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka kapsułki

żelatyna
tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruków

żywica naturalna
żelaza tlenek czarny (E172)
glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 90 lub 120 kapsułkami twardymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 140 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 140 mg zawiera 28 mg laktozy (jednowodnej).

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 280 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 280 mg zawiera 56 mg laktozy (jednowodnej).

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 420 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 420 mg zawiera 84 mg laktozy (jednowodnej).

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 560 mg ibrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 560 mg zawiera 112 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane

Żółtozielone do zielonych okrągłe tabletki (9 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „140” z drugiej strony.

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane

Fioletowe podłużne tabletki (długości 15 mm i szerokości 7 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „280” z drugiej strony.

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane

Żółtozielone do zielonych podłużne tabletki (długości 17,5 mm i szerokości 7,4 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „420” z drugiej strony.

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

Żółte do pomarańczowych podłużne tabletki (długości 19 mm i szerokości 8,1 mm), z wytłoczonym napisem „ibr” z jednej strony i „560” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

MCL

Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg raz na dobę.

CLL i WM

Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka w leczeniu WM to 420 mg raz na dobę.

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub

większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o 140 mg. W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.

Zalecane modyfikacje dawki przedstawiono poniżej:

Wystąpienie toksyczności	MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu	CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutinib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Ciężkie choroby serca

Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę popijając szklanką wody o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzny, krwionoczęść.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu leczniczego IMBRUVICA. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu IMBRUVICA u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Leukostaza

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocnicę, posocnicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę wg standardów postępowania.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutinibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej. W diagnostyce różnicowej należy rozważyć

możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi lub nasileniem istniejących. W razie podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Cytopenie

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano związane z leczeniem cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Niemiarowość rytmu serca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia niemiarowości rytmu serca. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy oraz zawroty głowy i omdlenia należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagającym leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA.

U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Zespół rozpadu guza

Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

Rak skóry niebędący czerniakiem

Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Reaktywacja wirusa

U pacjentów otrzymujących produkt IMBRUVICA zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia produktem IMBRUVICA należy określić status wirusa WZW B. Pacjentów z pozytywnym wynikiem WZW B zaleca się konsultować ze specjalistą w leczeniu WZW B. Pacjentów z dodatnim wynikiem serologicznym WZW B zaleca się konsultować

przed rozpoczęciem leczenia ze specjalistą chorób wątroby. Pacjenta należy obserwować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami, aby zapobiec reaktywacji wirusa WZW B.

Interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA (patrz punkt 4.6).

Nietolerancja substancji pomocniczych

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o odpowiednio 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna może zwiększać AUC ibrutynibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 worykonazolu powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać w razie potrzeby wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max} o 3,4-razy a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron) należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg w trakcie stosowania inhibitora. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Łagodne inhibitory CYP3A4

Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że umiarkowane inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina mogą zwiększać AUC ibrutynibu o < 2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki.

Jednocześnie podawany sok grejpfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, gdyż one zawierają umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu

Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o odpowiednio 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii. Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.

Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu

Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym takie jak digoksyna czy metotreksat należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA. Ibrutynib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP3A4 na poziomie jelitowym i dlatego może zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4 wrażliwe na metabolizm CYP3A w jelitach. Brak danych klinicznych dotyczących tej interakcji. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ibrutynibu z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 z wąskim indeksem terapeutycznym (takimi jak dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, cyklosporyna, syrolimus i takrolimus).

Według danych *in vitro*, ibrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i może wpływać na ekspresję innych enzymów i transporterów sterowanych przez receptor konstytutywny androstanów (ang. *constitutive androstane receptor*, CAR), np. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 i MRP2. Znaczenie kliniczne nie jest znane, lecz ekspozycja na substraty CYP2B6 (takie jak efawirenz

i bupropion) oraz na koregulowane enzymy może zmniejszać się podczas jednoczesnego podawania z ibrutynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja kobiet

Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono, że produkt leczniczy IMBRUVICA może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany ciężarnym kobietom. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu IMBRUVICA i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcyjną podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie ma obecnie danych dotyczących tego, czy ibrutynib może zmniejszać skuteczność antykoncepcji hormonalnej, zatem kobiety stosujące metody hormonalne powinny dodatkowo zastosować metodę mechaniczną.

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego IMBRUVICA podczas ciąży. Brak danych dotyczących stosowania produktu IMBRUVICA u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ibrutynib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi [Human Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg mc./dobę) (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu ibrutynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię i należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i czterech randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano

następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznaną (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi[†]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc* [#] Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie zatok* Zakażenie skóry*	16 19 11 10	10 1 1 3		
	Często	Posocznica* [#] Zakażenie dróg moczowych	4 9	4 2		
	Niezbyt często	Reaktywacja wirusa WZW B [@]	< 1	< 1		
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	6	1		
		Rak podstawnokomórkowy	3	< 1		
		Rak kolczystokomórkowy	2	< 1		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Małopłytkowość	30 20	26 10		
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza	5 2 2	5 1 1		
	Niezbyt często	Leukostaza	< 1	< 1		
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc* ^{#,a}	2	< 1		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zespół rozpadu guza ^a Hiperurykemia	1 7	1 2		
		Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często	Ból głowy Zawroty głowy	13 9	1 0
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	7	0		
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków Tachyarytmia komorowa* ^b	6 1	3 0		
		Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często	Krwotok* [#] Siniaczenie* Krwiak podtwardówkowy [#] Krwawienie z nosa Wybroczyny Nadciśnienie*	30 22 1 8 7 10	1 < 1 1 < 1 0 4
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej * Nudności Zaparcia	41 14 13 27 16	3 < 1 1 1 < 1		
		Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznaną	Niewydolność wątroby* ^a	Nieznana	Nieznana
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	22	2
			Często	Pokrzywka ^a Rumień ^a Łamliwość paznokci ^a	1 2 2	< 1 0 0
			Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy ^a Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* ^a	< 1 < 1	< 1 0
Częstość nieznaną	Zespół Stevensa-Johnsona ^a		Nieznana	Nieznana		

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	12	1
		Skurcze mięśniowe	14	< 1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	28	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	20	2
		Obrzęk obwodowy	14	1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

W tym przypadki śmiertelne.

@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).

^a Raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^b Częstość obliczono na podstawie danych z badań klinicznych monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B-komórkowych, 5% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 5% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 62% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego występowało częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA (13% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 7% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu u jednego zdrowego osobnika otrzymującego dawkę 1680 mg wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4 [aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt IMBRUVICA. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE27.

Mechanizm działania

Ibrutinib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudekowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory

powierzchniowe komórki B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

Limfocytoza

U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano po rozpoczęciu terapii odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby $> 5000/\mu\text{l}$), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. $> 400\ 000/\mu\text{l}$).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek *in vitro*

W badaniu *in vitro*, ibrutinib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutinib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

Wpływ ibrutinibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu QT z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutinib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutinibem a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono zależne od stężenia skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

MCL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z nawracającym i lekoopornym MCL oceniano u 111 pacjentów w jednym otwartym wieloośrodkowym badaniu fazy 2 (PCYC-1104-CA). Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 40 do 84 lat), 77% było mężczyzn a 92% było rasy kaukaskiej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 42 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres od 1 do 5 terapii), w tym 35% z wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią, 43% z wcześniej stosowanym bortezomibem, 24% z wcześniej stosowanym lenalidomidem, a 11% z wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek szpiku. Wyjściowo, 39% pacjentów miało tzw. *bulky disease* zmiany (≥ 5 cm), 49% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI (ang. *Simplified MCL International Prognostic Index*), a 72% miało zaawansowaną chorobę [lokalizacja pozawęzłowa i (lub) zajęcie szpiku] w czasie wizyty przesiewowej.

Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodkin's lymphoma-NHL*). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 2 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 2: ORR i DOR u pacjentów z nawracającym lub lekoopornym MCL (badanie PCYC-1104-CA)

	N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediana DOR (CR+PR) (miesiące)	17,5 (15,8; NR)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (zakres)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana czasu do CR, miesiące (zakres)	5,5 (1,7-11,5)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PR = odpowiedź częściowa; NR = nie osiągnięto

Dane dotyczące skuteczności były dalej oceniane przez niezależną komisję IRC (ang. *Independent Review Committee*) i wykazano ORR wynoszącą 69%, z 21% całkowitej odpowiedzi (CR) i 48% częściowej odpowiedzi (PR). Oszacowana przez IRC mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy.

Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia w tym bortezomibem i lenalidomidem lub towarzyszącego ryzyka (czynników prognostycznych), „*bulky disease*”, płci czy wieku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA wykazano w randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 3, obejmującym 280 pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (badanie MCL3001). Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA doustnie w dawce 560 mg raz na dobę przez 21 dni lub temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg w dniach 1., 8., 15. pierwszego cyklu a następnie w dawce 75 mg w dniach 1., 8., 15. każdego następnego 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 34; 88 lat), 74% było mężczyzn a 87% było rasy kaukaskiej. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 43 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1 do 9 terapii), w tym 51% z wcześniejszą chemioterapią dużymi dawkami, 18% z wcześniejszym leczeniem bortezomibem, 5% z wcześniejszym leczeniem lenalidomidem, a 24% z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Na początku badania, 53% pacjentów miało „*bulky disease*” (≥ 5 cm), 21% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI, 60% miało lokalizację pozawęzłową a 54% zajęcie szpiku w czasie wizyty przesiewowej.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC wg zaktualizowanych kryteriów IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaka nieziarniczego (NHL). Wyniki skuteczności z badania MCL3001 przedstawiono w Tabeli 3. a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pokazuje wykres 1.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym MCL (badanie MCL3001)

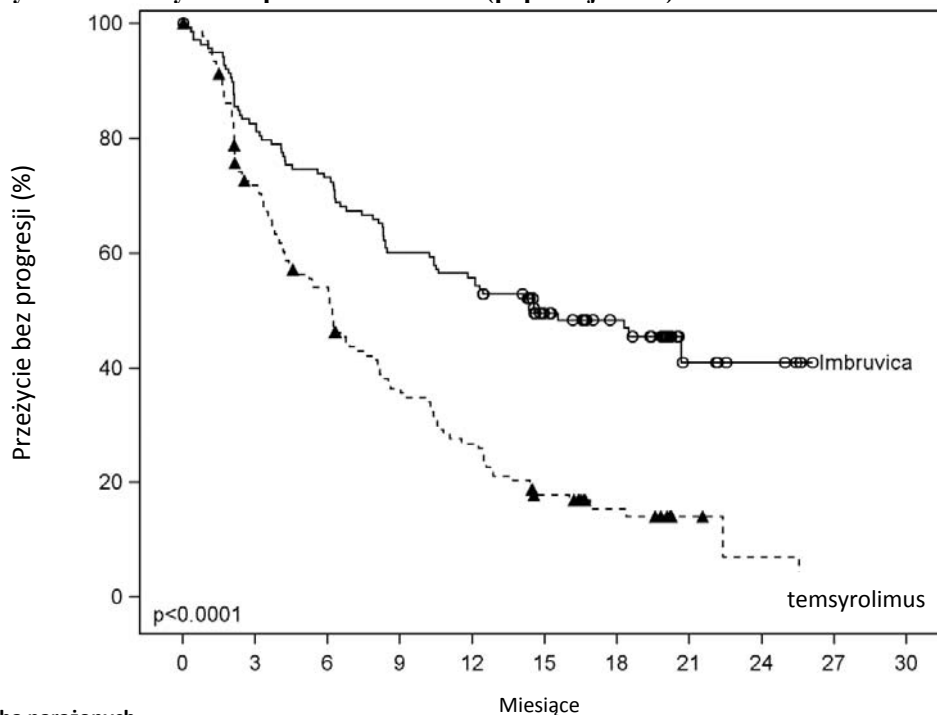
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 139	Temsyrolimus N = 141
PFS ^a		
Mediana PFS (95% CI), (miesiące)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
wartość p	p < 0,0001	

NE = brak możliwości oceny; HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji

^a ocenione przez IRC.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów chłoniaka w porównaniu z temsyrolimusem (27% vs. 52%) a czas do zaostrzenia objawów był dłuższy po zastosowaniu ibrutynibu niż temsyrolimusu (HR 0,27; p < 0,0001).

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu MCL3001



Liczba narażonych

IMBRUVICA	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
temsyrolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Imbruvica - -▲- - temsyrolimus

CLL

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 (PCYC-1115-CA) produktu IMBRUVICA w porównaniu z chlorambucylem przeprowadzono u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z nieleczoną wcześniej CLL. Pacjenci w wieku między 65 a 70 lat musieli mieć przynajmniej chorobę towarzyszącą, która wyklucza zastosowanie pierwszoliniowej chemio-immunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem. Pacjenci (n = 269) zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub chlorambucyl w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 12 cykli, z dopuszczalnym zwiększeniem dawki do 0,8 mg/kg mc. w zależności od tolerancji. Po potwierdzonej progresji choroby, pacjenci leczeni chlorambucylem mogli być przestawieni na ibrutinib.

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 65 do 90 lat), 63% było mężczyzn i 91% było rasy kaukaskiej. Dziewięćdziesiąt jeden procent (91%) pacjentów miało wyjściowy status wydolności ECOG wynoszący 0 lub 1, a 9% miało status wydolności ECOG wynoszący 2. Do badania włączono 269 pacjentów z CLL. Na początku badania 45% miało zaawansowany stan kliniczny (stopień Rai III lub IV), 35% pacjentów miało co najmniej 1 guz ≥ 5 cm, 39% niedokrwistość, 23% trombocytopenię, 65% podwyższone stężenie mikroglobuliny $\beta_2 > 3500 \mu\text{g/l}$, 47% miało CrCL < 60 ml/min, a 20% pacjentów delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez IRC wg kryteriów IWCLL (ang. *International Workshop on CLL*) wykazało 84% statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Wyniki skuteczności z badania PCYC-1115-CA przedstawiono w Tabeli 4 a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS pokazują wykresy 2 i 3.

Stwierdzono statystycznie znamienne, trwałą poprawę liczby płytek lub stężenia hemoglobiny w populacji ITT na korzyść ibrutynibu versus chlorambucyl. U pacjentów z wyjściowymi cytopeniami, trwała hematologiczna poprawa dotyczyła: płytek 77,1% versus 42,9%; hemoglobiny 84,3% versus 45,5% odpowiednio dla ibrutynibu i chlorambucylu.

Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1115-CA

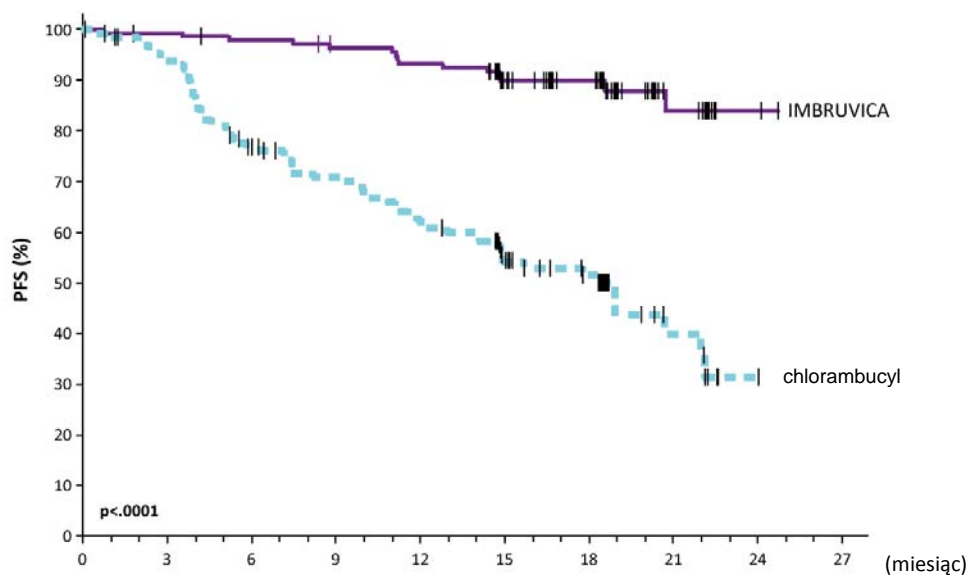
Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucyl N = 133
PFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR +PR)	82,4%	35,3%
Wartość <i>p</i>	< 0,0001	
OS^b		
Liczba zgonów (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; CR = odpowiedź całkowita; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Ocenione przez IRC, mediana obserwacji do 18,4 miesięcy;

^b Mediany OS nie osiągnięto dla obu grup. *p* < 0,005 dla OS

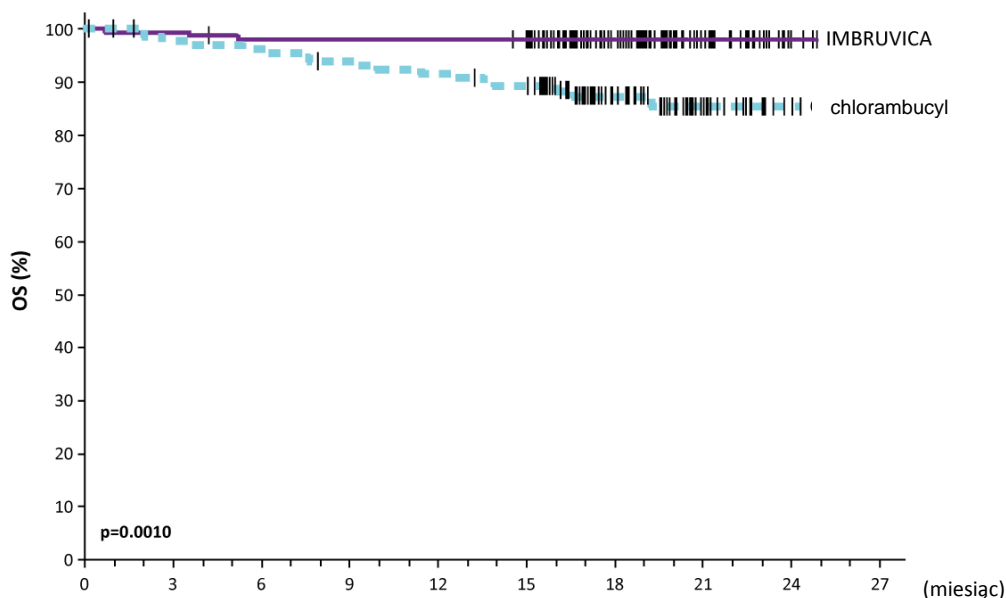
Wykres 2: Krzywa PFS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Liczba narażonych
IMBRUVICA
Chlorambucyl

136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Wykres 3: Krzywa OS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Liczba narażonych	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMBRUVICA	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Chlorambucyl	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu. Otwarte wielośrodkowe badanie (PCYC-1102-CA) objęło 51 pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL, którzy otrzymywali dawkę 420 mg raz na dobę. Produkt IMBRUVICA podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu od rozpoznania - 80 miesięcy a mediana liczby wcześniejszych terapii - 4 (zakres od 1 do 12 terapii), w tym 92,2% z wcześniejszymi analogami nukleozydów, 98,0% z rytuksymabem, 86,3% z lekiem alkilującym, 39,2% z bendamustyną i 19,6% z ofatumumabem. W punkcie wyjściowym 39,2% pacjentów miało stopień IV Rai, 45,1% miało "bulky disease" (≥ 5 cm), 35,3% miało delecję 17p a 31,4% miało delecję 11q.

ORR był oceniany przez badaczy i IRC wg kryteriów IWCLL 2008. Po czasie obserwacji z medianą wynoszącą do 16,4 miesięcy, ORR w ocenie IRC dla 51 pacjentów z nawrotami lub lekoopornością wyniósł 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), z czego wszystkie odpowiedzi były częściowe (PR). ORR w tym z PR z limfocytozą wyniósł 70,6%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesięcy. DOR mieścił się w zakresie od 3,9 do 24,2+ miesięcy. Nie osiągnięto mediany DOR.

U pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL przeprowadzono randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 porównujące produkt leczniczy IMBRUVICA z ofatumumabem (PCYC-1112-CA). Pacjentów (n = 391) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do ofatumumabu zostało po wystąpieniu progresji krzyżowo przestawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn a 90% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 91 miesięcy a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 13 terapii). Na początku badania 58% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. 32% pacjentów miało delecję 17p a 31% miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza OS wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 5 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 5: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie PCYC-1112-CA)

Punkt końcowy	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana PFS	Nie osiągnięto	8,1 miesięcy
	HR = 0,215 [95% CI: 0.146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95% CI: 0.238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95% CI: 0.216 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR w tym PR z limfocytozą ^d (%)	62,6	4,1

HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

^a Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach. $p < 0,005$ dla OS.

^b Pacjenci losowo przydzieleni do grupy ofatumumab byli w miarę możliwości oceniani, gdy rozpoczęli terapię produktem IMBRUVICA.

^c Analiza czułości w której przedstawiani pacjenci z ofatumumabu nie byli oceniani w dniu pierwszej dawki produktu IMBRUVICA.

^d Wg IRC. Konieczne powtórne wykonanie TK by potwierdzić odpowiedź.

^e Wszyscy z uzyskaną PR; $p < 0,0001$ dla ORR.

Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (Tabela 6).

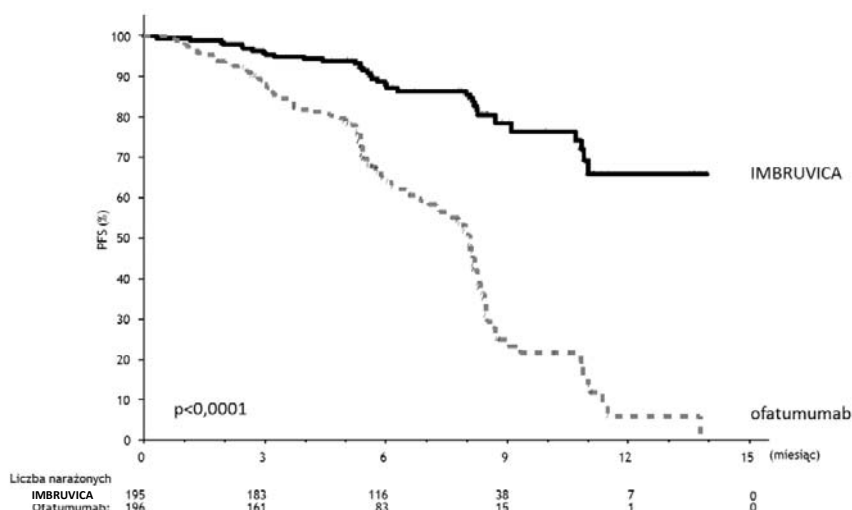
Tabela 6: Analiza PFS w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Tak	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Nawrót choroby po stosowaniu analogów puryny			
Tak	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Wiek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Liczba wcześniejszych cykli			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
“Bulky disease”			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Iloraz ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie.

Na wykresie 4 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 4: Krzywa Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA



Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej leczoną CLL oceniano dalej w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślełą próbą z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z BR vs. placebo + BR (badanie CLL3001). Pacjentów ($n = 578$) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z BR. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wszyscy pacjenci otrzymywali BR przez maksymalnie sześć 28-dniowych cykli. Bendamustynę w dawce $70 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podawano we wlewie dożylnym przez 30 minut w cyklu 1 w dniach 2. i 3., a w cyklach 2-6 w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce $375 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w pierwszym cyklu w dniu 1. i w dawce $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w cyklach od 2 do 6, w dniu 1. Dziewięćdziesięciu (90) pacjentów przydzielono losowo do grup krzyżowych otrzymujących placebo + BR lub produkt leczniczy IMBRUVICA po potwierdzonej przez IRC progresji. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 31 do 86 lat), 66% było mężczyzn, a 91% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 6 lat a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania 56% pacjentów miało co najmniej jeden guz $\geq 5 \text{ cm}$. 26% pacjentów miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL. W tabeli 7 przedstawiono wyniki skuteczności z badania CLL3001.

Tabela 7: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie CLL3001)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji

- a Ocenione przez IRC.
- b Ocenione przez IRC, ORR (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa z niepełną regeneracją szpiku, guzkowa odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa).
- c Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach.

WM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z WM (chłoniak limfoplazmocytowy wydzielający IgM) oceniano w otwartym wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu, u 63 wcześniej leczonych pacjentów. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 44 do 86 lat), 76% było mężczyzn, a 95% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 74 miesiące a mediana liczby wcześniejszych terapii - 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania mediana stężenia IgM wyniosła 3,5 g/dl a 60% pacjentów miało niedokrwistość (stężenie hemoglobiny ≤ 11 g/dl lub 6,8 mmol/l).

Produkt IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 420 mg raz na dobę aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu był ORR oceniany przez badacza. ORR i DOR oceniano z zastosowaniem kryteriów przyjętych na Trzecich Międzynarodowych Warsztatach Poświęconych Makroglobulinemii Waldenström'a. W tabeli 8 pokazano reakcję na podanie produktu IMBRUVICA.

Tabela 8: ORR i DOR u pacjentów z WM

	Suma (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana DOR miesiące (zakres)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NR = nie osiągnięto; MR = słaba odpowiedź; PR = odpowiedź częściowa; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; ORR = MR+PR+VGPR

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,7-13,4 miesięcy).

Wyniki skuteczności oceniła również IRC wykazując ORR = 83%, VGPR = 11% i PR = 51%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IMBRUVICA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocyтового (LPL) (informacje o stosowaniu u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą T_{max} wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo ($n = 8$) wyniosła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia \pm odchylenie standardowe) 953 ± 705 ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją (AUC_{last}) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH.

U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie

geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla AUC_{0-24} , AUC_{last} i C_{max} .

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d,ss}/F$) wyniosła około 10 000 l.

Metabolizm

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

Eliminacja

Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.

Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [^{14}C]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i 0% z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

Dzieci i młodzież

Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

Rasa

Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

Masa ciała

W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek

Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi < 10% dawki. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (AUC_{last}) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($n = 6$, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi ($n = 10$, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi ($n = 8$, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w

porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu. Odpowiadające zwiększenie ekspozycji ($AUC_{\text{unbound, last}}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z substratami CYP

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i jelitowego (lecz nie wątrobowego) CYP3A4 oraz nie wykazuje istotnego klinicznie zależnego od czasu hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol ibrutynibu jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2D6. Metabolit dihydrodiol jest przynajmniej słabym induktorem izoenzymów CYP450 w warunkach *in vitro*. Chociaż ibrutynib jest czułym substratem CYP3A4, nie ma istotnego klinicznie wpływu na własną ekspozycję.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów i psów trwających 13 tygodni zaobserwowano następujące działania niepożądane. Ibrutynib indukował działania żołądkowo-jelitowe (rzadki stolec/biegunka i (lub) stan zapalny) oraz zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów i psów. Największa dawka, po której nie obserwowano występowania działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC były odpowiednio 2,6 i 21 razy większe dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 razy większe dla NOAEL u samców i samic psów. Najmniejsze dawki, po których obserwowano występowanie działań niepożądanych (ang. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg mc./dobę) były u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy większe (samice). U szczurów stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥ 100 mg/kg mc. u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC 2,6-razy większy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 21,3-razy większy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono u samic szczurów otrzymujących dawki ≥ 100 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 20,3-razy większy). Wszystkie żołądkowo-jelitowe, limfocytowe i kostne działania ustępowały po okresie 6-13 tygodni. Działania trzustkowe ustępowały częściowo po porównywalnym okresie.

Nie badano toksyczności u młodych zwierząt.

Rakotwórczość, genotoksyczność

Nie badano rakotwórczości ibrutynibu.

Ibrutynib nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach na bakteriach, komórkach ssaków czy u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U ciężarnych samic szczurów, ibrutynib w dawce 80 mg/kg mc./dobę powodował zwiększenie strat po implantacji i zwiększenie trzewnych malformacji (serca i dużych naczyń) oraz zmian w kościach przy zakresie ekspozycji przekraczającym 14 razy AUC u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 560 mg. W dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę ibrutynib powodował zmniejszenie masy ciała płodu (proporcje AUC $\geq 5,6$ w porównaniu z dawką dobową 560 mg u pacjentów). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 10 mg/kg mc./dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

U ciężarnych królików ibrutynib w dawce 15 mg/kg mc./dobę lub większej przyczyniał się do wystąpienia szkieletowych wad rozwojowych (zrośnięcie mostka) a ibrutynib w dawce 45 mg/kg mc./dobę skutkowało zwiększeniem częstości wczesnych poronień. Ibrutynib wywoływał wady

rozwojowe u królików w dawce 15 mg/kg mc./dobę (około 2 x większa ekspozycja (AUC) niż u pacjentów z MCL otrzymujących ibrutinib w dawce 560 mg na dobę i 2,8 x większa ekspozycja niż u pacjentów z CLL lub WM otrzymujących ibrutinib w dawce 420 mg na dobę). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 5 mg/kg mc./dobę (to jest 0,7 x AUC ibrutinibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (HED 16 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

krzemionka koloidalna bezwodna
sodu kroskarmeloza
laktoza jednowodna
magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna
powidon
sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka tabletki

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane i IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane

makrogol
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czarny (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane

makrogol
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czarny (E172)
żelaza tlenek czerwony (E172)

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

makrogol
alkohol poliwinylowy
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z chlorku poliwinyly (PVC) laminowane polichlorotrifluoroetylenem (PCTFE)/aluminium.

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane i IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
Opakowanie zawiera 10 tabletek powlekanych.

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane i IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
EU/1/14/945/003 (10 tabletek)

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
EU/1/14/945/004 (10 tabletek)

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
EU/1/14/945/005 (30 tabletek)

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
EU/1/14/945/006 (30 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Składanie corocznych aktualizacji wyników badania 1112 pod kątem progresji i zgonów – dostarczanych do czasu <i>maturity</i> w grupie ibrutinibu, np. 70%, i zalecane dołączenie również PFS2, lub, co najmniej, czasu następnej terapii.	2Q 2019

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KAPSUŁKI 140 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 kapsułek twardych
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

imbruvica

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI KAPSUŁKI 140 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg kapsułki
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 140 mg ibrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 kapsułek
120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TABLETKI 140 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera 140 mg ibrutynibu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletkę powlekana

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

imbruvica 140 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER TABLETKI 140 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg tabletki
ibrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TABLETKI 280 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera 280 mg ibrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

imbruvica 280 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER TABLETKI 280 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 280 mg tabletki
ibrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TABLETKI 420 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera 420 mg ibrutynibu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletkę powlekana

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

imbruvica 420 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER TABLETKI 420 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 420 mg tabletki
ibrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TABLETKI 560 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane
ibrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę powlekana zawiera 560 mg ibrutynibu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletkę powlekana

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki produktu leczniczego usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

imbruvica 560 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER TABLETKI 560 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 560 mg tabletki
ibrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde ibrutynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMBRUVICA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMBRUVICA
3. Jak przyjmować lek IMBRUVICA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMBRUVICA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMBRUVICA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek IMBRUVICA

Lek IMBRUVICA jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną ibrutynib, należącą do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej.

W jakim celu stosuje się lek IMBRUVICA

Jest on stosowany w leczeniu następujących nowotworów krwi u dorosłych:

- Chłoniaka z komórek płaszczki (z ang. *mantle cell lymphoma-MCL*), który jest nowotworem zajmującym węzły chłonne, gdy choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie.
- Przewlekłej białaczki limfocytowej (z ang. *chronic lymphocytic leukaemia-CLL*), nowotworu obejmującego krwinki białe, zwane limfocytami, zajmującego również węzły chłonne. Lek IMBRUVICA stosuje się u pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, lub u pacjentów u których choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie.
- Makroglobulinemii Waldenströma (WM), nowotworu obejmującego krwinki białe, zwane limfocytami. Lek stosuje się, gdy choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie, lub u pacjentów, którzy mają małe szanse na skuteczne leczenie chemioterapią podawaną razem z przeciwciałami.

Jak działa lek IMBRUVICA

W MCL, CLL i WM lek IMBRUVICA działa poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona, białka stymulującego wzrost i przeżycie tych komórek nowotworowych w organizmie. Poprzez blokowanie białka, lek IMBRUVICA niszczy lub zmniejsza liczbę komórek nowotworowych. Może także spowolnić rozwój nowotworu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMBRUVICA

Kiedy nie przyjmować leku IMBRUVICA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ibrutinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca zwyczajnego, stosowanego w depresji. Jeśli pacjent nie jest tego pewien, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMBRUVICA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło zasinienie lub krwawienie o nieznanym pochodzeniu lub jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki lub suplementy, które zwiększają ryzyko krwawień (patrz punkt „**Lek IMBRUVICA a inne leki**”)
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości nieregularny rytm serca lub ciężką niewydolność serca, lub jeśli pacjent odczuwa którykolwiek z następujących objawów: duszność, osłabienie, zawroty głowy, zamroczenie, omdlenie lub odczucie bliskie omdleniu, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn dolnych
- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami
- jeśli pacjent przeszedł ostatnio operację, szczególnie jeśli ma to wpływ na sposób wchłaniania się pokarmu i leków z żołądka lub jelita
- jeśli pacjent ma być poddany operacji – lekarz może zalecić odstawienie leku IMBRUVICA na jakiś czas
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B). Lek IMBRUVICA może spowodować reaktywację WZW B. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent zostanie dokładnie zbadany czy nie występują objawy tego zakażenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Podczas przyjmowania leku IMBRUVICA należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent lub ktoś inny zauważy u pacjenta: utratę pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utratę wzroku – mogą one być następstwem bardzo rzadkiego lecz ciężkiego zakażenia mózgu, które może skutkować zgonem (postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa lub PML).

Badania i wizyty kontrolne przed i w trakcie leczenia

Zespół rozpadu guza: podczas leczenia raka a czasem nawet bez leczenia obserwowano nieprawidłowe stężenia substancji chemicznych we krwi spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych. Może to prowadzić do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca lub drgawek. Lekarz może zlecić badania krwi, by sprawdzić, czy nie występuje zespół rozpadu guza.

Limfocytoza: badania laboratoryjne krwi mogą wykazać zwiększoną liczbę białych krwinek (zwanymi „limfocytami”), w pierwszych tygodniach leczenia. Jest to normalne i może trwać przez kilka miesięcy. Nie musi to oznaczać, że nowotwór krwi postępuje. Lekarz przeanalizuje morfologię krwi pacjenta przed i w trakcie leczenia, a w rzadkich przypadkach może zalecić zmianę leku. Należy porozmawiać z lekarzem o wynikach morfologii krwi pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku IMBRUVICA u dzieci i młodzieży, ponieważ nie badano stosowania leku w tych grupach wiekowych.

Lek IMBRUVICA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty, w tym leków ziołowych i suplementów. Wynika to z tego, że

lek IMBRUVICA może wpływać na działanie niektórych leków a inne leki mogą wpływać na działanie leku IMBRUVICA.

Lek IMBRUVICA może zwiększyć ryzyko krwawień. Z tego względu należy poinformować lekarza o innych przyjmowanych lekach, które mogą zwiększyć ryzyko krwawień. Są to:

- kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen lub naproksen
- leki rozrzedzające krew, takie jak warfaryna, heparyna lub inne leki przeciwzakrzepowe
- suplementy, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, takie jak olej z ryb, witamina E lub siemię lniane.

W razie stosowania któregokolwiek z wyżej wymienionych leków (lub w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu któregokolwiek z niżej wymienionych leków – działanie leku IMBRUVICA lub innych leków może się zmieniać, jeśli pacjent przyjmuje lek IMBRUVICA razem z którymkolwiek z poniżej wymienionych leków:

- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych – klarytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna, erytromycyna lub ryfampicyna
- leki przeciwgrzybicze – posakonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol lub worykonazol
- leki stosowane w zakażeniu HIV – rytonawir, kobicystat, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, amprenawir, atazanawir, lub fosamprenawir
- leki stosowane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią – aprepitant
- leki stosowane w depresji – nefazodon
- inhibitory kinazy w leczeniu innych nowotworów – kryzotynib lub imatynib
- leki zwane blokerami kanału wapniowego stosowane w nadciśnieniu lub bólu w klatce piersiowej – diltiazem lub werapamil
- leki zwane statynami stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu - rozuwastatyna
- leki nasercowe, leki przeciwartmyczne – amiodaron lub dronedaron
- leki przeciwdrgawkowe lub stosowane w leczeniu padaczki, lub leki do leczenia bolesnej rwy twarzowej zwanej neuralgią nerwu trójdzielnego – karbamazepina lub fenytoina.

W razie stosowania któregokolwiek z wyżej wymienionych leków (lub w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli pacjent stosuje digoksynę, lek nasercowy, lub metotreksat lek stosowany w leczeniu innych nowotworów oraz w celu zmniejszenia aktywności układu immunologicznego (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub łuszczycy) należy go przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu leku IMBRUVICA.

Stosowanie leku IMBRUVICA z jedzeniem

Leku IMBRUVICA nie należy przyjmować razem z grejpfrutem lub sewilskimi pomarańczami (gorzkie pomarańcze) – dotyczy to jedzenia owocu, picia soku lub przyjmowania suplementów, które mogą zawierać te owoce w swym składzie. Wynika to z tego, że owoce te mogą zwiększyć stężenie leku IMBRUVICA we krwi pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku IMBRUVICA. Leku IMBRUVICA nie należy stosować w okresie ciąży. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku IMBRUVICA u kobiet w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas i do trzech miesięcy po stosowaniu leku IMBRUVICA, w celu zapobiegnięcia zajścia w ciążę w trakcie leczenia lekiem IMBRUVICA. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych

takich jak pigułki lub wkładki, należy zastosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji (tj. prezerwatywę).

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.
- Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku IMBRUVICA.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek IMBRUVICA może powodować zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn.

3. Jak przyjmować lek IMBRUVICA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka

Chłoniak z komórek płaszczą (MCL)

Zalecana dawka leku IMBRUVICA to cztery kapsułki (560 mg) raz na dobę.

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) lub makroglobulinemia Waldenströma (WM)

Zalecana dawka leku IMBRUVICA to trzy kapsułki (420 mg) raz na dobę.

Lekarz może dostosować dawkę.

Przyjmowanie leku

- Kapsułki należy przyjmować doustnie popijając szklanką wody.
- Kapsułki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia.
- Kapsułkę należy połknąć w całości. Nie należy jej otwierać, łamać ani żuć.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IMBRUVICA

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku IMBRUVICA, należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą kapsułki i niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku IMBRUVICA

- Należy zażyć pominiętą dawkę tego samego dnia tak szybko, jak tylko pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce, następnie kontynuować zwykły schemat dawkowania.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości dotyczących przyjęcia kolejnej dawki, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie przyjmowania leku IMBRUVICA

Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku IMBRUVICA i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

swędząca wysypka guzkowa, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła – może to oznaczać, że pacjent jest uczulony na lek.

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- gorączka, dreszcze, bóle mięśni, uczucie zmęczenia, objawy wskazujące na przeziębienie lub grypę, płytki oddech – mogą to być objawy zakażenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze); mogą obejmować zakażenia nosa, zatok lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), lub płuc, lub skóry
- tworzenie się wybroczyn (siniaków) lub zwiększona tendencja do powstawania wybroczyn
- owrzodzenia jamy ustnej
- ból głowy
- zaparcia
- nudności lub wymioty
- biegunka, lekarz może zalecić uzupełnienie płynów i soli lub podać dodatkowy lek
- wysypka skórna
- bolesność kończyn górnych lub dolnych
- ból pleców lub ból stawów
- skurcze lub bóle mięśni
- mała liczba komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi (płytki krwi), bardzo mała liczba białych krwinek – widoczne w badaniach krwi
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- ciężkie zakażenia w całym organizmie (sepsa)
- zakażenia dróg moczowych
- krwawienie z nosa, małe czerwone lub fioletowe plamy spowodowane krwawieniem podskórnym
- krew w kale lub moczu, obfite krwawienia miesiączkowe, krwawienia wywołane urazem, których nie można zatamować, dezorientacja, ból głowy z niewyraźną mową lub uczucie omdlenia – to mogą być objawy poważnego wewnętrznego krwawienia z żołądka, jelit lub mózgu
- szybkie bicie serca, wypadanie pojedynczych uderzeń serca, słabe lub nierówne tętno (objawy migotania przedsionków)
- zwiększenie liczby krwinek białych w morfologii krwi
- mała liczba białych krwinek z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna)
- podczas leczenia raka, a czasem nawet bez leczenia, obserwowano nieprawidłowe stężenia substancji chemicznych we krwi spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)
- rak skóry niebędący czerniakiem, najczęściej podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy
- zawroty głowy
- niewyraźne widzenie
- wysokie ciśnienie krwi
- zaczerwienienie skóry
- duże stężenie „kwasu moczowego” we krwi (widoczne w badaniach krwi), co może prowadzić do wystąpienia dny moczanowej
- zapalenie płuc, które może prowadzić do ich trwałego uszkodzenia
- łamliwość paznokci.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- znaczne zwiększenie liczby białych krwinek, które mogą powodować zlepianie się komórek
- reakcja alergiczna, czasami ciężka, której objawy mogą być następujące: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem, swędząca wysypka (pokrzywka)
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej.

Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność wątroby
- ciężka wysypka z pęcherzami i złuszczeniem skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać IMBRUVICA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera IMBRUVICA

- Substancją czynną jest ibrutinib. Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutinibu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: sodu kroskarmeloza, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i sodu laurylosiarczan (E487)
 - otoczka kapsułki: żelatyna i dwutlenek tytanu (E171)
 - tusz do nadruków: żywica naturalna, żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy (E1520).

Jak wygląda IMBRUVICA i co zawiera opakowanie

Lek IMBRUVICA występuje w postaci białych, nieprzezroczystych kapsułek twardych z wykonanym czarnym tuszem napisem “ibr 140 mg” po jednej stronie.

Kapsułki umieszczone są w plastikowej butelce z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 90 lub 120 kapsułek. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
Bregnerødvej 133
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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" 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 64 94 11

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.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
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
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.
ul. Hłżecka 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 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" 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 B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 1800

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 4042
SE-16904 Solna
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.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

ibrutinib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMBRUVICA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMBRUVICA
3. Jak przyjmować lek IMBRUVICA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMBRUVICA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMBRUVICA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek IMBRUVICA

Lek IMBRUVICA jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną ibrutinib, należącą do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej.

W jakim celu stosuje się lek IMBRUVICA

Jest on stosowany w leczeniu następujących nowotworów krwi u dorosłych:

- Chłoniaka z komórek płaszczka (z ang. *mantle cell lymphoma-MCL*), który jest nowotworem zajmującym węzły chłonne, gdy choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie.
- Przewlekłej białaczki limfocytowej (z ang. *chronic lymphocytic leukaemia-CLL*), nowotworu obejmującego krwinki białe, zwane limfocytami, zajmującego również węzły chłonne. Lek IMBRUVICA stosuje się u pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, lub u pacjentów u których choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie.
- Makroglobulinemii Waldenströma (WM), nowotworu obejmującego krwinki białe, zwane limfocytami. Lek stosuje się, gdy choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie, lub u pacjentów, którzy mają małe szanse na skuteczne leczenie chemioterapią podawaną razem z przeciwciałami.

Jak działa lek IMBRUVICA

W MCL, CLL i WM lek IMBRUVICA działa poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona, białka stymulującego wzrost i przeżycie tych komórek nowotworowych w organizmie.

Poprzez blokowanie białka, lek IMBRUVICA niszczy lub zmniejsza liczbę komórek nowotworowych. Może także spowolnić rozwój nowotworu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IMBRUVICA

Kiedy nie przyjmować leku IMBRUVICA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ibrutinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca zwyczajnego, stosowanego w depresji. Jeśli pacjent nie jest tego pewien, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMBRUVICA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło zasinienie lub krwawienie o nieznanym pochodzeniu lub jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki lub suplementy, które zwiększają ryzyko krwawień (patrz punkt **“Lek IMBRUVICA a inne leki”**)
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości nieregularny rytm serca lub ciężką niewydolność serca, lub jeśli pacjent odczuwa którykolwiek z następujących objawów: duszność, osłabienie, zawroty głowy, zamroczenie, omdlenie lub odczucie bliskie omdleniu, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn dolnych
- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami
- jeśli pacjent przeszedł ostatnio operację, szczególnie jeśli ma to wpływ na sposób wchłaniania się pokarmu i leków z żołądka lub jelita
- jeśli pacjent ma być poddany operacji – lekarz może zalecić odstawienie leku IMBRUVICA na jakiś czas
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B). Lek IMBRUVICA może spowodować reaktywację WZW B. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent zostanie dokładnie zbadany czy nie występują objawy tego zakażenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Podczas przyjmowania leku IMBRUVICA należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent lub ktoś inny zauważy u pacjenta: utratę pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utratę wzroku – mogą one być następstwem bardzo rzadkiego lecz ciężkiego zakażenia mózgu, które może skutkować zgonem (postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa lub PML).

Badania i wizyty kontrolne przed i w trakcie leczenia

Zespół rozpadu guza: podczas leczenia raka a czasem nawet bez leczenia obserwowano nieprawidłowe stężenia substancji chemicznych we krwi spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych. Może to prowadzić do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca lub drgawek. Lekarz może zlecić badania krwi, by sprawdzić, czy nie występuje zespół rozpadu guza.

Limfocytoza: badania laboratoryjne krwi mogą wykazać zwiększoną liczbę białych krwinek (zwanych “limfocytami”), w pierwszych tygodniach leczenia. Jest to normalne i może trwać przez kilka miesięcy. Nie musi to oznaczać, że nowotwór krwi postępuje. Lekarz przeanalizuje morfologię krwi pacjenta przed i w trakcie leczenia, a w rzadkich przypadkach może zalecić zmianę leku. Należy porozmawiać z lekarzem o wynikach morfologii krwi pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku IMBRUVICA u dzieci i młodzieży, ponieważ nie badano stosowania leku w tych grupach wiekowych.

Lek IMBRUVICA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty, w tym leków ziołowych i suplementów. Wynika to z tego, że lek IMBRUVICA może wpływać na działanie niektórych leków a inne leki mogą wpływać na działanie leku IMBRUVICA.

Lek IMBRUVICA może zwiększyć ryzyko krwawień. Z tego względu należy poinformować lekarza o innych przyjmowanych lekach, które mogą zwiększyć ryzyko krwawień. Są to:

- kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen lub naproksen
- leki rozrzedzające krew, takie jak warfaryna, heparyna lub inne leki przeciwzakrzepowe
- suplementy, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, takie jak olej z ryb, witamina E lub siemię lniane.

W razie stosowania któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków (lub w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z niżej wymienionych leków – działanie leku IMBRUVICA lub innych leków może się zmieniać, jeśli pacjent przyjmuje lek IMBRUVICA razem z którymśkolwiek z poniżej wymienionych leków:

- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych – klarytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna, erytromycyna lub ryfampicyna
- leki przeciwgrzybicze – posakonazol, ketokonazol, itraconazol, flukonazol lub worykonazol
- leki stosowane w zakażeniu HIV – rytonawir, kobicystat, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, amprenawir, atazanawir, lub fosamprenawir
- leki stosowane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią – aprepitant
- leki stosowane w depresji – nefazodon
- inhibitory kinazy w leczeniu innych nowotworów – kryzotynib lub imatynib
- leki zwane blokerami kanału wapniowego stosowane w nadciśnieniu lub bólu w klatce piersiowej – diltiazem lub werapamil
- leki zwane statynami stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu – rozuwastatyna
- leki nasercowe, leki przeciwartymiczne – amiodaron lub dronedaron
- leki przeciwdrgawkowe lub stosowane w leczeniu padaczki, lub leki do leczenia bolesnej rwy twarzowej zwanej neuralgią nerwu trójdzielnego – karbamazepina lub fenytoina.

W razie stosowania któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków (lub w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku IMBRUVICA należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli pacjent stosuje digoksynę, lek nasercowy, lub metotreksat lek stosowany w leczeniu innych nowotworów oraz w celu zmniejszenia aktywności układu immunologicznego (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub łuszczycy) należy go przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu leku IMBRUVICA.

Stosowanie leku IMBRUVICA z jedzeniem

Leku IMBRUVICA nie należy przyjmować razem z grejpfrutem lub sewilskimi pomarańczami (gorzkie pomarańcze) – dotyczy to jedzenia owocu, picia soku lub przyjmowania suplementów, które mogą zawierać te owoce w swym składzie. Wynika to z tego, że owoce te mogą zwiększyć stężenie leku IMBRUVICA we krwi pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas stosowania leku IMBRUVICA. Leku IMBRUVICA nie należy stosować w okresie ciąży. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku IMBRUVICA u kobiet w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas i do trzech miesięcy po stosowaniu leku IMBRUVICA, w celu zapobiegnięcia zajścia w ciążę w trakcie leczenia lekiem IMBRUVICA. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych takich jak pigułki lub wkładki, należy zastosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji (tj. prezerwatywę).

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.
- Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku IMBRUVICA.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek IMBRUVICA może powodować zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie narzędzi lub maszyn.

IMBRUVICA zawiera laktozę

IMBRUVICA zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek IMBRUVICA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka

Chłoniak z komórek płaszczą (MCL)

Zalecana dawka leku IMBRUVICA to 560 mg raz na dobę.

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) lub makroglobulinemia Waldenströma (WM)

Zalecana dawka leku IMBRUVICA to 420 mg raz na dobę.

Lekarz może dostosować dawkę.

Przyjmowanie leku

- Tabletki należy przyjmować doustnie popijając szklanką wody.
- Tabletki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia.
- Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy jej łamać ani żuć.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IMBRUVICA

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku IMBRUVICA, należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą tabletki i niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku IMBRUVICA

- Należy zażyć pominiętą dawkę tego samego dnia tak szybko, jak tylko pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce, następnie kontynuować zwykły schemat dawkowania.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- W razie wątpliwości dotyczących przyjęcia kolejnej dawki, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie przyjmowania leku IMBRUVICA

Nie należy przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku IMBRUVICA i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

swędząca wysypka guzkowa, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła – może to oznaczać, że pacjent jest uczulony na lek.

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- gorączka, dreszcze, bóle mięśni, uczucie zmęczenia, objawy wskazujące na przeziębienie lub grypę, płytki oddech – mogą to być objawy zakażenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze); mogą obejmować zakażenia nosa, zatok lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), lub płuc, lub skóry
- tworzenie się wybroczyn (siniaków) lub zwiększona tendencja do powstawania wybroczyn
- owrzodzenia jamy ustnej
- ból głowy
- zaparcia
- nudności lub wymioty
- biegunka, lekarz może zalecić uzupełnienie płynów i soli lub podać dodatkowy lek
- wysypka skórna
- bolesność kończyn górnych lub dolnych
- ból pleców lub ból stawów
- skurcze lub bóle mięśni
- mała liczba komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi (płytki krwi), bardzo mała liczba białych krwinek – widoczne w badaniach krwi
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- ciężkie zakażenia w całym organizmie (sepsa)
- zakażenia dróg moczowych
- krwawienie z nosa, małe czerwone lub fioletowe plamy spowodowane krwawieniem podskórnym
- krew w kale lub moczu, obfite krwawienia miesiączkowe, krwawienia wywołane urazem, których nie można zatamować, dezorientacja, ból głowy z niewyraźną mową lub uczucie omdlenia – to mogą być objawy poważnego wewnętrznego krwawienia z żołądka, jelit lub mózgu
- szybkie bicie serca, wypadanie pojedynczych uderzeń serca, słabe lub nierówne tętno (objawy migotania przedsionków)
- zwiększenie liczby krwinek białych w morfologii krwi
- mała liczba białych krwinek z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna)
- podczas leczenia raka, a czasem nawet bez leczenia, obserwowano nieprawidłowe stężenia substancji chemicznych we krwi spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)
- rak skóry niebędący czerniakiem, najczęściej podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy
- zawroty głowy
- niewyraźne widzenie
- wysokie ciśnienie krwi
- zaczerwienienie skóry
- duże stężenie „kwasu moczowego” we krwi (widoczne w badaniach krwi), co może prowadzić do wystąpienia dny moczanowej
- zapalenie płuc, które może prowadzić do ich trwałego uszkodzenia
- łamliwość paznokci.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- znaczne zwiększenie liczby białych krwinek, które mogą powodować zlepianie się komórek
- reakcja alergiczna, czasami ciężka, której objawy mogą być następujące: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem, swędząca wysypka (pokrzywka)
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej.

Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność wątroby
- ciężka wysypka z pęcherzami i złuszczeniem skóry, szczególnie wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać IMBRUVICA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera IMBRUVICA

- Substancją czynną jest ibrutynib.
 - IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 140 mg ibrutynibu.
 - IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 280 mg ibrutynibu.
 - IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 420 mg ibrutynibu.
 - IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 560 mg ibrutynibu.
- Pozostałe składniki to:
- Rdzeń tabletki: koloidalna krzemionka bezwodna, sodu kroskarmeloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, powidon i sodu laurylosiarczan (E487).
- Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, makrogol, talk, dwutlenek tytanu (E171);
IMBRUVICA 140 mg i IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane zawierają także żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek żółty (E172);
IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane zawierają także żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172);
IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane zawierają także żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek żółty (E172);

Jak wygląda IMBRUVICA i co zawiera opakowanie

IMBRUVICA 140 mg tabletki powlekane

Żółtozielone do zielonych okrągłe tabletki (9 mm), z napisem „ibr” z jednej strony i „140” z drugiej strony. Dostarczane są w blisterach w opakowaniach zawierających 10 tabletek powlekanych.

IMBRUVICA 280 mg tabletki powlekane

Fioletowe podłużne tabletki (długości 15 mm i szerokości 7 mm), z napisem „ibr” z jednej strony i „280” z drugiej strony. Dostarczane są w blisterach w opakowaniach zawierających 10 tabletek powlekanych.

IMBRUVICA 420 mg tabletki powlekane

Żółto-zielone do zielonych podłużne tabletki (długości 17,5 mm i szerokości 7,4 mm), z napisem „ibr” z jednej strony i „420” z drugiej strony. Dostarczane są w blisterach w opakowaniach zawierających 30 tabletek powlekanych.

IMBRUVICA 560 mg tabletki powlekane

Żółte do pomarańczowych podłużne tabletki (długości 19 mm i szerokości 8,1 mm), z napisem „ibr” z jednej strony i „560” z drugiej strony. Dostarczane są w blisterach w opakowaniach zawierających 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" 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

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 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

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.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
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
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

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

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 B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

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

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

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 4042
SE-16904 Solna
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.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.