

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

Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, 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

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

Zalecana dawka w leczeniu CLL 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 CYP3A zwiększają ekspozycję na ibrutynib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

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

Należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych lub nasilenia stopnia ≥ 3 . toksyczności niehematologicznych, 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 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 przeprowadzano 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 IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 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. Do badań klinicznych produktu IMBRUVICA nie włączano pacjentów z wartościami aminotransferaz asparaginowej (AspAT) lub alaninowej (AlAT) w osoczu $\geq 3,0$ x górna granica normy (GGN). W dedykowanym badaniu u pacjentów bez raka z zaburzeniami czynności wątroby, wstępne dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutinib (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 krążenia krwi.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę popijając szklanką wody o tej samej porze dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu IMBRUVICA razem z sokiem grejfrutowym 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 IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem 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 obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwimocz.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu 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. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

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

Leukostaza

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem 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 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 czy nie występuje gorączka i zakażenie i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwinfekcyjne.

Cytopenie

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

Migotanie/trzepotanie przedsionków

U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, ostrymi zakażeniami, i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia migotania przedsionków. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemiarowości lub duszność po raz pierwszy należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagających 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.

Wpływ na odstęp QT

W badaniu fazy 2, oceny EKG wykazały, że produkt IMBRUVICA wywoływał łagodne skrócenie odstępu QTcF (średnio 7,5 ms). Chociaż mechanizm tego odkrycia i wpływ na bezpieczeństwo nie są znane, należy dokonać oceny klinicznej czy zalecać ibrutynib pacjentom zagrożonym dalszym skróceniem odstępu QTc (np. zespół wrodzonego krótkiego odstępu QT lub u pacjentów z tym zespołem w wywiadzie rodzinnym).

Interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem 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 lub umiarkowanymi inhibitorami lub silnymi inhibitorami/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 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.

Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 i mogą zwiększać ekspozycję na ibrutynib.

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ketokonazolu, 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. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np.

ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itraconazol, nefazadon i kobicystat). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) lub odstawić leczenie 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

Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że umiarkowane inhibitory CYP3A4, diltiazem, erytromycyna i worykonazol mogą zwiększać AUC ibrutynibu o 5 do 9 razy. Należy unikać stosowania umiarkowanych inhibitorów (np. worykonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron, dronedaron). Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) 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 odpowiednich klinicznie 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 IMBRUVICA, gdyż one zawierają umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu

Podawanie produktu 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 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.

Ponieważ rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, istnieje teoretyczne ryzyko, że produkty lecznicze zwiększające pH w żołądku (np. inhibitory pompy protonowej) mogą zmniejszać ekspozycję na ibrutynib. Nie badano tej interakcji w warunkach *in vivo*.

Leki których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu

Ibrutynib jest inhibitorem P-gp w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By uniknąć możliwej interakcji w przewodzie pokarmowym, substraty P-gp z wąskim indeksem terapeutycznym takie jak digoksyna należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu IMBRUVICA.

Istnieje ryzyko, że ibrutinib może hamować jelitowy CYP3A4 i w ten sposób zwiększać ekspozycję substratów CYP3A4 z dużym udziałem metabolizmu jelitowego CYP3A4 w metabolizmie pierwszego przejścia. Nie badano tej interakcji w warunkach *in vivo*, a jej znaczenie kliniczne jest obecnie nieznane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja kobiet

Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono że produkt 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 antykonieczną podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie ma obecnie danych dotyczących tego, czy ibrutinib może zmniejszać skuteczność antykoniecznej hormonalnej, zatem kobiety stosujące metody hormonalne powinny dodatkowo zastosować drugą metodę mechaniczną.

Ciąża

Nie należy stosować produktu 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 ibrutinib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków / niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność

Nie przeprowadzano badań płodności u mężczyzn ani u kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt 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 357 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA w dwóch badaniach klinicznych 2 fazy i jednym randomizowanym badaniu 3 fazy. Pacjenci leczeni na MCL otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenie górnych dróg oddechowych, siniaki, wysypka, nudności, gorączka, neutropenia i zaparcia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./ 4. ($\geq 5\%$) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Związane z leczeniem działania niepożądane, dla MCL lub CLL zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

TABELA 1 Związane z leczeniem działania niepożądane (ADR) u pacjentów z MCL, CLL leczonych ibrutynibem (N = 357)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie zatok*
	Często	Posocznica* Zakażenie dróg moczowych Zakażenie skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza
	Niezbyt często	Leukostaza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie Hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok* Siniaczenie* Wybroczyny
	Często	Krwiak podtwardówkowy Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej * Nudności Zaparcia
	Często	Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka Obrzęk obwodowy

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 357 pacjentów leczonych na CLL lub MCL produktem IMBRUVICA, 6% pacjentów przerwało leczenie głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zakażenia i krwiak podtwardówkowy. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 357 pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA, 60% pacjentów było powyżej 65 roku życia. Zapalenie płuc, niedokrwistość, zawroty głowy, migotanie przedsionków, zakażenie dróg moczowych i zaparcia występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA.

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 IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg/dobę (1400 mg). 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 częścią 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 IMBRUVICA stwierdzano po rozpoczęciu terapii odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. $\geq 50\%$ zwiększenie od wartości początkowych i powyżej całkowitej liczby 5000/ μl), 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 ciągu pierwszych kilku tygodni stosowania produktu IMBRUVICA (mediana czasu 1,1 tygodni u pacjentów z MCL) i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 18,7 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. $> 400\ 000/\mu\text{l}$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Chłoniak z komórek płaszczka

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu 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 białej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu do 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 zmiany ($\geq 5\text{ cm}$) tzw. *bulky disease*, 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 IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (NHL). Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 2 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 2: Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (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;

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 długość trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy. Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia w tym bortezomibu i lenalidomidu lub towarzyszącego ryzyka/czynników prognostycznych, "bulky disease", płci czy wieku.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu. Otwarte wieloośrodkowe 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 utraty tolerancji przez pacjenta. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu do 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 alkilatorem, 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 *International Workshop on CLL*). 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, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 porównujące produkt 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 utraty tolerancji, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do ofatumumabu zostało po wystąpieniu progresji krzyżowo przedstawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn a 90% było rasy białej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu do 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 zgodnie z kryteriami IWCLL wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza całkowitego przeżycia (OS) wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 3 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (badanie PCYC-1112-CA)

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

^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 rozpoczynali 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 delekcji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (Tabela 4).

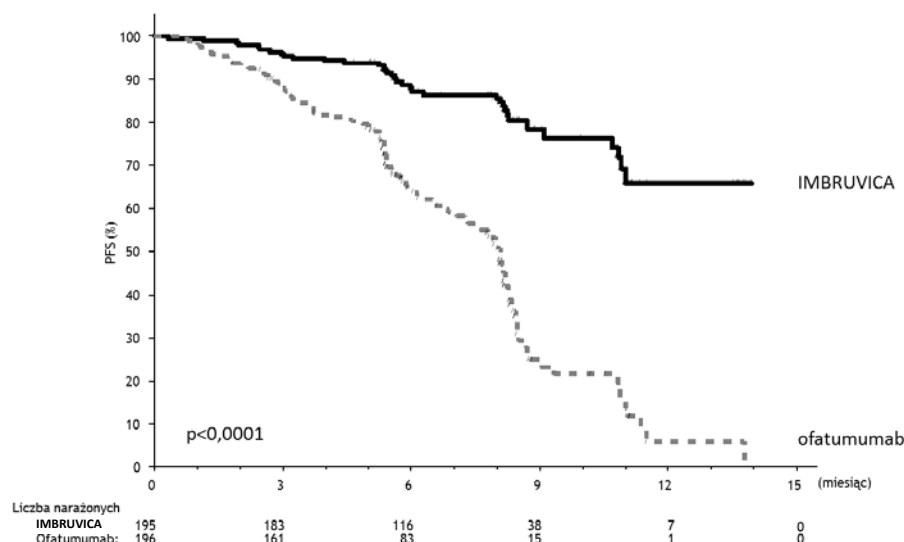
Tabela 4: Analiza przeżycia bez progresji w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

	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 1 przedstawiono krzywą Kaplan-Meier’a dla PFS.

Wykres 1: Krzywa Kaplan-Meier'a przeżycia bez progresji (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112- CA



Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym 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.

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 minimalne.

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 radiologicznie znakowanego [^{14}C]-ibrutynibu zdrowym osobom,

około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a mniej niż 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 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; wydalenie 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. W dedykowanym badaniu, w którym pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby bez raka otrzymywali pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego, wstępne dane wykazały około 4-, 8- i 9-krotne zwiększenie ekspozycji na ibrutynib u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (n = 6), umiarkowanymi (n = 10) i ciężkimi (n = 8) 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. Zwiększenie ekspozycji na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4-, 9-, 13-krotne u osób 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 inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Metabolit dihydrodiol ibrutynibu jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2D6. Zarówno ibrutynib i metabolit dihydrodiol są przynajmniej słabymi induktorami izoenzymów CYP450 w warunkach *in vitro*. Dlatego jest mało prawdopodobne by ten produkt leczniczy miał jakiegokolwiek istotne klinicznie interakcje z produktami leczniczymi, które mogą być metabolizowane przy udziale CYP450.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp, OATP1B1 i OATP1B3. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp 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 bez stwierdzenia częstości działań

niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) po dawce wynoszącej 30 mg/kg/dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC wyniosły odpowiednio 2,6 i 21 dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 dla NOAEL u samców i samic psów. Dopuszczalne zakresy najmniejszego stwierdzanego wpływu (ang. Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/dobę) wyniosły u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy (samice). U szczurów, stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥ 100 mg/kg u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC wynoszący 2,6-razy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg/dobę (ekspozycja AUC przekroczone 21,3-razy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono u samic szczurów otrzymujących dawki ≥ 100 mg/kg/dobę (ekspozycja AUC przekroczone 20,3-razy). 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/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/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/dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność

Nie badano wpływu ibrutynibu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

sodu kroskarmeloza

magnezu stearynian

celuloza mikrokrystaliczna

sodu laurylosiarczan

Otoczka kapsułki

żelatyna

tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruków

żywica naturalna

żelaza tlenek czarny (E 172)

glikol propylenowy

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

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 kapsulek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsulek twardych)

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

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 wytwórców odpowiedzialnych 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

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

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

Opis	Termin
Złożenie końcowego raportu z badania MCL3001	1Q2016
Składanie corocznych aktualizacji wyników badania 1112 pod kątem progresji i zgonów – dostarczanych do czasu <i>maturity</i> w grupie ibrutynibu, np. 70%, i zalecane dołączenie również PFS2, lub, co najmniej, czasu następnej terapii.	2Q 2015

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****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 (EXP)

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 (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

imbruvica

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IMBRUVICA 140 mg kapsułki
Ibrutynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Każda kapsułka zawiera 140 mg ibrutynibu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI**4. NUMER SERII**

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**

EXP

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

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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 płaszczu (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 stosuje się, gdy choroba powróciła lub nie reaguje na leczenie, lub u pacjentów z CLL wysokiego ryzyka (z występującą delecją 17p/TP53), którzy mają małe szanse na skuteczne leczenie chemioterapią podawaną razem z przeciwciałami (chemioimmunoterapia).

Jak działa lek IMBRUVICA

W MCL i CLL 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 ibrutynib 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 jakiekolwiek leki lub suplementy, które zwiększają ryzyko krwawień (patrz punkt **“Lek IMBRUVICA a inne leki”**)
- jeśli pacjent miał w przeszłości nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków) lub ciężką niewydolność serca, która powoduje duszność i może prowadzić do obrzęku kończyn dolnych
- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami
- jeśli pacjent przeszedł ostatnio operację, szczególnie jeśli ma to wpływ na sposób wchłaniania się jedzenia i leków z żołądka lub jelita
- jeśli pacjent ma być poddany operacji – lekarz może zalecić odstawienie leku IMBRUVICA na jakiś czas.

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

Badania i wizyty kontrolne przed i po leczeniu

Badania laboratoryjne krwi mogą wykazać zwiększoną liczbę białych krwinek (zwanym “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 przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, heparyna
- 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 – leki te mogą zwiększyć lub zmniejszyć stężenie leku IMBRUVICA we krwi pacjenta:

- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych - klarytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna, erytromycyna lub ryfampicyna
- leki przeciwgrzybicze - ketokonazol, itraconazol, flukonazol lub worykonazol
- leki stosowane w zakażeniu HIV - rytonawir, kobicistat, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, amprenawir, atazanawir, darunawir/ rytonawir 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 nasercowe / leki przeciwararytmiczne – 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, 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, picia soku lub przyjmowania suplementów, które mogą zawierać w swym składzie grejpfruta. Wynika to z tego, że grejpfrut może zwiększyć stężenie leku IMBRUVICA we krwi pacjenta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentki w okresie rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku IMBRUVICA. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Leku IMBRUVICA nie należy stosować w okresie ciąży. Brak danych dotyczących 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 przyjmowania leku 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.

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 płaszcza (MCL)

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

Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL)

Zalecana dawka leku IMBRUVICA to trzy kapsułki (420 mg) 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 lub żuć.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IMBRUVICA

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawka 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 jakichkolwiek 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 któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych, należy przerwać leczenie lekiem 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 któregośkolwiek 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), zakażenia płuc lub zatok.
- siniaczenie lub zwiększona tendencja do powstawania siniaków lub małe czerwone lub purpurowe plamy spowodowane krwawieniem podskórnym.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 100)

- krew w kale lub moczu, obfite krwawienia menstruacyjne, 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, utrata rytmu serca, słabe lub nierówne tętno (objawy migotania przedsionków)
- zwiększenie liczby krwinek białych w morfologii krwi
- mała liczba białych krwinek z towarzyszącą gorączką (gorączka neutropeniczna)
- niewyraźne widzenie
- suchość w ustach

- ciężkie zakażenia w całym organizmie (sepsa)
- zakażenie dróg moczowych, zakażenia skóry
- krwawienia z nosa
- odwodnienie (niewystarczająca ilość wody w organizmie)
- duże stężenie "kwasu moczowego" we krwi (widoczne w badaniach krwi), co może prowadzić do wystąpienia dny moczanowej.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 1000)

- znaczne zwiększenie liczby białych krwinek, które mogą wywołać zator.

Inne częste działania niepożądane

- owrzodzenia jamy ustnej
- ból głowy lub zawroty głowy
- zaparcia
- nudności lub wymioty
- biegunka, lekarz może zalecić uzupełnienie płynów i soli lub podać inny lek
- wysypka
- bolesne kończyny górne lub dolne
- ból pleców lub ból stawów
- skurcze lub bóle mięśni
- zmniejszenie liczby komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi (płytki krwi), bardzo mała liczba białych krwinek, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość) - widoczne w badaniach krwi
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp.

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 po: {EXP}. 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. Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: sodu kroskarmeloza, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i sodu laurylosiarczan
 - otoczka kapsułki: żelatyna i dwutlenek tytanu (E171)
 - tusz do nadruków: żywica naturalna, żelaza tlenek czarny (E 172) i glikol propylenowy.

Jak wygląda IMBRUVICA i co zawiera opakowanie

Lek IMBRUVICA występuje w postaci białych, kapsułek twardych z czarnym 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 i wytwórca

Janssen-Cilag International 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 14 649 411

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
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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 66 10 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 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 A2, Etaj 5
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

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>.