

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMBRUVICA 140 mg твърди капсули.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб (ibrutinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Бяла, непрозрачна твърда капсула с дължина 22 mm, маркирана с надпис "ibr 140 mg" с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

IMBRUVICA е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL).

IMBRUVICA е показан за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (chronic lymphocytic leukaemia, CLL), които са получили поне една предшестваща терапия или като първа линия при пациенти, които са неподходящи за химио-имунотерапия при наличие на 17p делеция или TP53 мутация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

#### Дозировка

##### *Мантелноклетъчен лимфом*

Препоръчителната доза за лечението на MCL е 560 mg (четири капсули) веднъж дневно.

##### *Хронична лимфоцитна левкемия*

Препоръчаната доза за лечение на CLL е 420 mg (три капсули) веднъж дневно.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до непоносимост на пациента към терапията.

### Адаптиране на дозата

Умерените и мощните СYP3A4 инхибитори увеличават експозицията на ибрутиниб (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато се използва едновременно с умерени СYP3A4 инхибитори, дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg веднъж дневно (една капсула).

Когато се използва едновременно с мощни СYP3A4 инхибитори, дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg веднъж дневно (една капсула) или лечението да се преустанови за не повече от 7 дни.

Терапията с IMBRUVICA трябва да се преустанови при всяка новопоявила се или влошаваща се нехематологична токсичност степен  $\geq 3$ , неутропения степен 3 или по-голяма с инфекция или повишена температура, или хематологична токсичност степен 4. След като симптомите на токсичност се възстановят до степен 1 или до изходно ниво (възстановяване), терапията с IMBRUVICA може да се възобнови с началната доза. Ако токсичността рецидивира, дозата веднъж дневно трябва да се намали с една капсула (140 mg). Ако е необходимо, може да се обмисли следващо намаляване на дозата с 140 mg. Ако тези токсични реакции персистират или рецидивират след две намалявания на дозата, трябва да се преустанови приема на лекарственния продукт.

Препоръчаните корекции на дозата са описани по-долу:

<b>Поява на токсичност</b>	<b>Коригиране на дозата след възстановяване при MCL</b>	<b>Коригиране на дозата след възстановяване при CLL</b>
Първа	Възобновяване с 560 mg дневно	Възобновяване с 420 mg дневно
Втора	Възобновяване с 420 mg дневно	Възобновяване с 280 mg дневно
Трета	Възобновяване с 280 mg дневно	Възобновяване с 140 mg дневно
Четвърта	Преустановяване приема на IMBRUVICA	Преустановяване приема на IMBRUVICA

### Пропусната доза

Ако дозата не е взета в определеното време, може да бъде взета възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден. Пациентът не трябва да взема допълнителни капсули, за да компенсира пропуснатата доза.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години).

#### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани конкретни клинични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са били лекувани в клиничните проучвания с IMBRUVICA. Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-голям от 30 ml/min). Трябва да се поддържа хидратиране и да се проследяват периодично нивата на серумния креатинин. IMBRUVICA трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min), само ако ползата превишава риска и пациентите се следят отблизо за признаци на токсичност. Няма данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. Пациентите със серумна аспартат трансаминаза (AST/SGOT) или аланин трансаминаза (ALT/SGPT)  $\geq 3$  пъти над горната граница на нормата

(ULN) са изключени от клиничните проучвания с IMBRUVICA. В специално проучване при пациенти с чернодробно увреждане и без онкологично заболяване, предварителните данни показват увеличение на експозицията на ибрутиниб (вж. точка 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh клас А), препоръчителната доза е 280 mg дневно (две капсули). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас В) препоръчителната доза е 140 mg дневно (една капсула). Пациентите да се наблюдават за признаци на токсичност на IMBRUVICA и да се следват насоките за адаптиране на дозата, както е необходимо. Не се препоръчва приложение на IMBRUVICA при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас С).

#### *Тежко сърдечно заболяване*

Пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване са изключени от клиничните проучвания с IMBRUVICA.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

IMBRUVICA трябва да се прилага перорално веднъж дневно с чаша вода приблизително по едно и също време всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. IMBRUVICA не трябва да се приема със сок от грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Използването на препарати, съдържащи жълт кантарион е противопоказано при пациенти, лекувани с IMBRUVICA.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Събития свързани с кървене

Има съобщения за случаи на хеморагични събития при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, както със така и без тромбоцитопения. Те включват незначителни хеморагични събития, като контузии, епистаксис и петехии; и големи хеморагични събития, включително стомашно-чревно кървене, вътречерепен кръвоизлив и хематурия.

Пациентите, които се нуждаят от варфарин или други антагонисти на витамин К, са изключени от участие в проучванията с IMBRUVICA фаза 2 и 3. Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат едновременно с IMBRUVICA. Трябва да се избягват добавки като рибено масло и препарати на витамин Е. Използването на IMBRUVICA при пациенти, нуждаещи се от други антикоагуланти или лекарствени продукти, които инхибират тромбоцитната функция, може да увеличи риска от кървене и трябва да се обърне специално внимание, в случай че трябва да се използва терапия с антикоагуланти. Пациентите с вродена хеморагична диатеза не са проучвани.

Приемът на IMBRUVICA трябва бъде преустановен най-малко 3 до 7 дни преди и след операция, в зависимост от вида на операцията и риска от кървене.

#### *Левкостаза*

Съобщавани са случаи на левкостаза при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. При голям брой циркулиращи лимфоцити ( $> 400\,000/\mu\text{l}$ ) може да има повишен риск. Да се обмисли временно преустановяване на приема на IMBRUVICA. Пациентите трябва да бъдат внимателно

наблюдавани. Да се приложат поддържащи мерки, включително хидратация и/или циторедукция, както е показано.

#### *Инфекции*

Инфекции (включително сепсис, неутропеничен сепсис, бактериални, вирусни или гъбични инфекции) са наблюдавани при пациенти, лекувани с IMBRUVICA. Някои от тези инфекции са свързани с хоспитализация и смърт. Повечето пациенти с инфекции с летален изход са имали неутропения. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за треска, неутропения и инфекции и да се назначи подходяща антиинфекциозна терапия, както е показано.

#### *Цитопения*

При пациенти, лекувани с IMBRUVICA са съобщавани възникнали вследствие на лечението цитопении степен 3 или 4 (неутропения, тромбоцитопения и анемия). Пълната кръвна картина да се наблюдава ежемесечно.

#### *Предсърдно мъждене/трептене*

Предсърдно мъждене и предсърдно трептене са съобщавани при пациенти, лекувани с IMBRUVICA, особено при пациенти със сърдечни рискови фактори, остри инфекции и анамнеза за предсърдно мъждене. Всички пациенти трябва периодично да се наблюдават клинично за предсърдно мъждене. Пациенти, които развиват симптоми на аритмия или нова поява на задух трябва да се оценяват клинично, и ако е показано да се направи електрокардиограма (ЕКГ).

При пациенти с предшествашо предсърдно мъждене, налагащо антикоагулантна терапия, трябва да се обмислят алтернативни на IMBRUVICA варианти за лечение. При пациенти, които развиват предсърдно мъждене при терапия с IMBRUVICA, трябва да се предприеме цялостна оценка на риска от развитие на тромбоемболично заболяване. При пациенти с висок риск и при които няма подходящи алтернативи на IMBRUVICA, трябва да се обмисли стриктно контролирано лечение с антикоагуланти.

#### *Ефекти върху QT интервала*

В проучване фаза 2, ЕКГ изследванията показват, че IMBRUVICA предизвиква леко скъсяване на QTcF интервала (средно 7,5 ms). Въпреки че основният механизъм и значението за безопасността на тази находка са неизвестни, клиницистите трябва да преценяват клинично, когато оценяват дали да предпишат ибрутиниб на пациенти, изложени на риск от по-нататъшно скъсяване на техния QTc интервал (напр. синдром на вродено скъсен QT интервал или пациенти с фамилна анамнеза за такава синдром).

#### *Лекарствени взаимодействия*

Едновременното приложение на мощни или умерени CYP3A4 инхибитори с IMBRUVICA може да доведе до повишена експозиция на ибрутиниб и следователно до по-висок риск от токсичност. Тъкмо обратното, едновременното приложение на индуктори на CYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията на IMBRUVICA и следователно има риск от липса на ефикасност. Следователно едновременната употреба на IMBRUVICA с мощни или умерени инхибитори/индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва, когато е възможно, и едновременно приложение трябва да се има предвид само когато потенциалните ползи ясно превишават потенциалните рискове. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва CYP3A4 инхибитор (вж. точки 4.2 и 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на липса на ефикасност на IMBRUVICA, ако трябва да се използва индуктор на CYP3A4.

#### *Жени с детероден потенциал*

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод на контрацепция по време на приема на IMBRUVICA (вж. точка 4.6).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ибрутиниб се метаболизира основно чрез цитохром P450 3A4.

##### Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на ибрутиниб

Едновременната употреба на IMBRUVICA и лекарствени продукти, които мощно или умерено инхибират CYP3A4 може да увеличи експозицията на ибрутиниб и трябва да се избягва.

##### *Мощни инхибитори на CYP3A4*

Едновременното приложение на кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, приет на гладно при 18 здрави доброволци, повишава експозицията ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно 29 и 24 пъти. Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че мощният CYP3A4 инхибитор кларитромицин, може да увеличи AUC на ибрутиниб с коефициент 14. Употребата на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазадон и кобицистат) трябва да се избягва. Ако ползата надвишава риска и трябва да се използва мощен инхибитор на CYP3A, дозата на IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg (една капсула) или лечението да се преустанови временно (за 7 дни или по-малко). Пациентът трябва да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват указанията за промяна на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Умерени инхибитори на CYP3A4*

Симулации с използване на условия на гладно дават основание да се предполага, че умерените инхибитори на CYP3A4 дилтиазем, еритромицин и вориконазол, могат да увеличат AUC на ибрутиниб 5-9 пъти. Умерените инхибитори (напр. вориконазол, еритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фозампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедарон) трябва да се избягват. Ако трябва да се използва умерен инхибитор на CYP3A4, лечението с IMBRUVICA трябва да се намали до 140 mg (една капсула) по време на използването на инхибитора. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### *Леки инхибитори на CYP3A4*

Симулации с използване на клинично значими условия на гладно дават основание да се предполага, че леките инхибитори на CYP3A4 азитромицин и флувоксамин могат да увеличат AUC на ибрутиниб с коефициент  $< 2$  пъти. Не се налага корекция на дозата в комбинация с леки инхибитори. Пациентът да се наблюдава внимателно за токсичност и да се следват насоките за адаптиране на дозата, ако е необходимо.

Едновременното приложение на сок от грейпфрут, съдържащ инхибитори на CYP3A4 при осем здрави индивиди, води до повишена експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на ибрутиниб съответно с около 4 и 2 пъти. Грейпфрутите и севилските портокали трябва да се избягват по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като те съдържат умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2).

##### Средства, които могат да понижат плазмените концентрации на ибрутиниб

Приемът на IMBRUVICA с индуктори на CYP3A4, може да намали плазмените концентрации на ибрутиниб.

Едновременното приложение на рифампин, мощен индуктор на CYP3A4, при 18 здрави доброволци на гладно, намалява експозицията на ибрутиниб ( $C_{max}$  и AUC) със съответно 92 и 90%. Да се избягва едновременната употреба на мощни или умерени CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, рифампин, фенитоин). Препарати, съдържащи жълт кантарион са противопоказани по време на лечението с IMBRUVICA, тъй като ефикасността може да бъде намалена. Да се обмислят алтернативни средства, които по-слабо индуцират CYP3A4. Ако ползата надвишава риска и е необходимо използването на мощен или умерен CYP3A4 индуктор, наблюдавайте внимателно пациента за липса на ефикасност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Леките индуктори могат да бъдат използвани едновременно с IMBRUVICA, обаче, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциална липса на ефикасност.

Тъй като разтворимостта на ибрутиниб зависи от рН, съществува теоретичен риск лекарствени продукти, които увеличават стомашното рН (напр. инхибитори на протонната помпа) да понижат експозицията на ибрутиниб. Това взаимодействие не е изследвано *in vivo*.

#### Средства, чиито плазмени концентрации може да се повлияят от ибрутиниб

Ибрутиниб е инхибитор на Р-гликопротеина (P-gp) *in vitro*. Тъй като липсват клинични данни за това взаимодействие не може да се изключи, че ибрутиниб би могъл да инхибира чревния Р-gp след терапевтична доза. За да се избегне потенциално взаимодействие в стомашно-чревния тракт, субстрати на Р-gp с тесен терапевтичен диапазон като дигоксин, трябва да се вземат най-малко 6 часа преди или след прием на IMBRUVICA.

Съществува риск, че ибрутиниб може да инхибира чревния СYP3A4 и по този начин, увеличавайки експозицията на СYP3A4 субстрати с голям дял в чревния СYP3A4 метаболизъм, да доведе до тяхната *first-pass* екстракция. Това взаимодействие не е изследвано *in vivo* и неговото клинично значение за момента е неизвестно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Въз основа на находките при животни, IMBRUVICA може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Жените трябва да избягват да забременяват, докато приемат IMBRUVICA и до 3 месеца след прекратяване на лечението. Следователно жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективен метод за контрацепция по време на приема на IMBRUVICA и в продължение на три месеца след прекратяване на лечението. Понастоящем не е известно дали ибрутиниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви и по тази причина жени, използващи хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен контрацептивен метод.

### Бременност

IMBRUVICA не трябва да се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на IMBRUVICA при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

### Кърмене

Не е известно дали ибрутиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с IMBRUVICA.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета при мъжки или женски животни (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При някои пациенти, приемали IMBRUVICA, са съобщавани умора, замайване и астения и това трябва да се има предвид при оценяването на способността на пациента за шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност се базира на сборните данни от 357 пациенти, лекувани с IMBRUVICA в две клинични проучвания фаза 2 и едно рандомизирано проучване фаза 3. Пациентите, лекувани за MCL, са получавали IMBRUVICA 560 mg веднъж дневно, а

пациентите, лекувани за CLL, са получавали IMBRUVICA от 420 mg веднъж дневно. Всички пациенти са получавали IMBRUVICA до прогресия на заболяването или до непоносимост към терапията.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции ( $\geq 20\%$ ) са диария, мускулно-скелетна болка, инфекция на горните дихателни пътища, кръвонасядания, обрив, гадене, пирексия, неутропения и запек. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции степен 3/4 ( $\geq 5\%$ ) са анемия, неутропения, пневмония и тромбоцитопения.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението на MCL или CLL, са изброени по-долу по системо-органен клас и са групирани по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с лечението на пациенти с MCL, CLL, лекувани с ибрутиниб (N = 357)**

Системо-органен клас	Честота (Всички степени)	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония* Инфекция на горните дихателни пътища Синузит*
	Чести	Сепсис* Инфекция на пикочните пътища Инфекция на кожата*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения Тромбоцитопения Анемия
	Чести	Фебрилна неутропения Левкоцитоза Лимфоцитоза
	Нечести	Левкостаза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Дехидратация Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замайване Главоболие
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Чести	Предсърдно мъждене
Съдови нарушения	Много чести	Кръвоизлив* Кръвонасядания* Петехии
	Чести	Субдурален хематом Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Повръщане Стоматит* Гадене Запек
	Чести	Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия Мускулно-скелетна болка*
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Много чести	Пирексия Периферен оток

\* Включва множество термини на нежелани лекарствени реакции



Преустановяване на лечението и намаляване на дозата поради нежелана лекарствена реакция  
От 357 пациенти, лекувани с IMBRUVICA за CLL или MCL, 6% прекратяват лечението главно поради нежелани реакции. Те включват инфекции и субдурален хематом. Нежелани реакции, довели до намаляване на дозата са наблюдавани при приблизително 8% от пациентите.

#### Старческа възраст

От 357 пациенти, лекувани с IMBRUVICA, 60% са над 65-годишна възраст. Пневмония, анемия, замайване, предсърдно мъждене, инфекция на пикочните пътища и запек се наблюдават по-често при пациенти в старческа възраст, лекувани с IMBRUVICA.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

Има ограничени данни за ефектите от предозиране с IMBRUVICA. Не е достигната максималната поносима доза в проучване фаза 1, в което пациентите са получили до 12,5 mg/kg/ден (1 400 mg). Няма специфичен антидот за IMBRUVICA. Пациентите, които погълнат повече от препоръчителната доза трябва да бъдат стриктно мониторирани и да им бъде назначено подходящо поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE27

#### Механизъм на действие

Ибрутиниб е мощен, нискомолекулен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Ибрутиниб образува ковалентна връзка с цистеинов остатък (Cys-481) в активния участък на ВТК, което води до продължително инхибиране на ензимната активност на ВТК. ВТК, член на семейството на Тес киназите, е важна сигнална молекула на пътищата на антиген-разпознаващия В-клетъчен рецептор (B-cell antigen receptor, BCR) и цитокиновите рецептори. Пътят на BCR участва в патогенезата на няколко В-клетъчни неоплазми, включително MCL, дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), фоликуларен лимфом и CLL. Ключовата роля на ВТК в сигнализацията чрез В-клетъчните повърхностни рецептори води до активиране на пътищата, необходими за движението на В-клетките, хемотаксис и адхезия. Предклинични проучвания показват, че ибрутиниб ефективно инхибира злокачествената В-клетъчна пролиферация и *in vivo* преживяемост, както и клетъчната миграция и клетка-субстрат адхезията *in vitro*.

#### Лимфоцитоза

При започване на лечение е наблюдавано обратимо увеличение на броя на лимфоцитите (т.е.,  $\geq 50\%$  увеличение спрямо изходните стойности и абсолютен брой над 5 000/ $\mu$ l), което често е свързано с намаляване на лимфаденопатията при около три четвърти от пациентите с CLL, лекувани с IMBRUVICA. Този ефект също се наблюдава при около една трета от пациентите с рецидивираща или рефрактерна MCL, лекувани с IMBRUVICA. Наблюдаваната лимфоцитоза е фармакодинамичен ефект и не следва да се счита за прогресиращо заболяване при липса на други клинични находки. И при двата типа заболяване, лимфоцитоза обикновено възниква по време на първите няколко седмици от лечението с IMBRUVICA (средно време 1,1 седмици) и обикновено отшумява в рамките на средно 8,0 седмици при пациенти с MCL и 18,7 седмици

при пациенти с CLL. При някои пациенти се наблюдава голямо увеличение на броя на циркулиращите лимфоцити (напр. > 400 000/ $\mu$ l).

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Мантелноклетъчен лимфом*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL са оценени в отворено, многоцентрово проучване фаза 2 (PCYC-1104-CA), включващо 111 пациенти. Средната възраст е 68 години (диапазон от 40 до 84 години), 77% са мъже и 92% са от бялата раса. Пациенти с функционален статус 3 или повече съгласно Източната група за сътрудничество в онкологията (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) са изключени от проучването. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 42 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 3 (диапазон от 1 до 5 лечения), включително 35% с предшестваща химиотерапия с високи дози, 43% с предшестваща терапия с бортезомиб, 24% с предшестваща терапия с леналидомид и 11% с предшестваща трансплантация на автоложни или алогенни стволови клетки. На изходно ниво 39% от пациентите имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 49% имат скор за висока степен на риск по Опростения международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (Simplified MCL International Prognostic Index, MIPI) и 72% са с напреднало заболяване (екстранодално и/или със засягане на костния мозък) при скрининга.

IMBRUVICA е прилаган перорално 560 mg веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Отговорът на тумора се оценява в съответствие с критериите на ревизираната Международна работна група (International Working Group, IWG) за неходжкинов лимфом (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Първичната крайна точка при това проучване е оценената от изследователя степен на общ отговор (overall response rate, ORR). Отговорите към IMBRUVICA са показани в Таблица 2.

**Table 2: Степен на общ отговор (ORR) и продължителност на отговора (Duration of Response, DOR) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL (Проучване PCYC-1104-CA)**

	<b>Общо N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0, 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Медиана на DOR (CR+PR) (месеци)	17,5 (15,8, NR)
Медиана на времето до първоначален отговор, месеци (диапазон)	1,9 (1,4-13,7)
Медиана на времето до CR, месеци (диапазон)	5,5 (1,7, 11,5)

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор;  
PR = частичен отговор; NR = непостигнат отговор

Данните за ефикасност, които са оценени от Комисия за независима оценка (Independent Review Committee, IRC), показват 69% ORR, 21% пълен отговор (CR) и 48% частичен отговор (PR). Изчислената от IRC медиана на продължителност на отговора е 19,6 месеца.

Общият отговор към IMBRUVICA е независим от предходно лечение, включващо бортезомиб и леналидомид или наличие на рискови/прогностични фактори, масивно заболяване, пол или възраст.

#### *Хронична лимфоцитна левкемия*

Безопасността и ефикасността на IMBRUVICA при пациенти с CLL са демонстрирани в едно неконтролирано проучване и едно рандомизирано, контролирано проучване. Отвореното, многоцентрово проучване (PCYC-1102-CA) включва 51 пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL, които са получавали 420 mg веднъж дневно. IMBRUVICA е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Средната възраст е 68 години

(диапазон от 37 до 82 години), медианата на времето от установяване на диагнозата е 80 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 4 (диапазон от 1 до 12 лечения), включително 92,2% с предходно лечение с нуклеозиден аналог, 98,0% с предходно лечение с ритуксимаб, 86,3% с предходно лечение с алкилиращо средство, 39,2% с предходно лечение с бендамустин и 19,6% с предходно лечение с офатумумаб. На изходно ниво 39,2% от пациентите имат стадий IV по Rai, 45,1% имат масивно заболяване ( $\geq 5$  cm), 35,3% имат делеция 17p и 31,4% имат делеция 11q.

ORR е оценен в съответствие с критериите на Международния семинар по CLL, 2008 г. (International Workshop on CLL, IWCLL) от изследователите и от IRC. ORR, оценен от IRC, на 51 пациенти с рецидив или рефрактерно заболяване, при средна продължителност на проследяване 16,4 месеца, е 64,7% (95% CI: 50,1%, 77,6%), всички с PR. ORR, включително PR с лимфоцитоза, е 70,6%. Медианата на времето за отговор е 1,9 месеца. DOR е от 3,9 до 24,2+ месеца. Медианата на DOR не е достигната.

Проведено е рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване фаза 3 на IMBRUVICA спрямо офатумумаб (PCYC-1112-CA) при пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL. Пациентите (n = 391) са рандомизирани 1:1 да получават или IMBRUVICA 420 mg дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или офатумумаб до 12 дози (300/2 000 mg). Петдесет и седем пациенти, рандомизирани да получават офатумумаб, са преминали на IMBRUVICA след прогресия. Средната възраст е 67 години (диапазон, 30 до 88 години), 68% са мъже, а 90% са от бялата раса. Всички пациенти имат функционален статус по ECOG 0 или 1 на изходно ниво. Медианата на времето от поставянето на диагнозата е 91 месеца, а медианата на броя на предишните лечения е 2 (диапазон от 1 до 13 лечения). На изходно ниво 58% от пациентите имат най-малко един тумор  $\geq 5$  cm. Тридесет и два процента от пациентите са с делеция 17p и 31% са с делеция 11q.

Преживяемостта без прогресия (Progression free survival, PFS), както е оценена от IRC в съответствие с критериите на IWCLL, показва 78% статистически значимо намаление на риска от смърт или прогресия за пациентите в рамото на IMBRUVICA. Анализът на общата преживяемост (OS) показва 57% статистически значимо намаление на риска от смърт при пациентите в рамото на IMBRUVICA. Резултатите за ефикасност в проучване PCYC-1112-CA са представени в Таблица 3.

**Таблица 3: Резултатите за ефикасност при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (проучване PCYC-1112-CA)**

Крайна точка	IMBRUVICA N = 195	Офатумумаб N = 196
Медиана на преживяемостта без прогресия	Непостигнат отговор	8.1 месеца
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
Обща преживяемост <sup>a</sup>	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> HR = 0,387 [95% CI: 0,216 0,695] <sup>b</sup>	
Степен на общ отговор <sup>г, д</sup> (%)	42,6	4,1
Степен на общ отговор включително PR с Лимфоцитоза <sup>г</sup> (%)	62,6	4,1

<sup>a</sup> Медиана на OS не е постигната за двете рамена p < 0,005 за OS.

<sup>b</sup> Пациентите, рандомизирани на офатумумаб, са цензурирани при започване на IMBRUVICA, ако е приложимо.

<sup>в</sup> Анализ на чувствителността, при който пациентите, прехвърлени от рамото на офатумумаб, не са цензурирани към датата на първата доза IMBRUVICA.

<sup>г</sup> Според IRC. Повторно КТ скениране, необходимо за потвърждаване на отговора.

<sup>д</sup> Всички постигнати PR; p < 0,0001 за ORR.

Ефикасността е подобна сред всички изследвани подгрупи, включително при пациенти със и без делеция 17p, предварително определен стратифициращ фактор (Таблица 4).

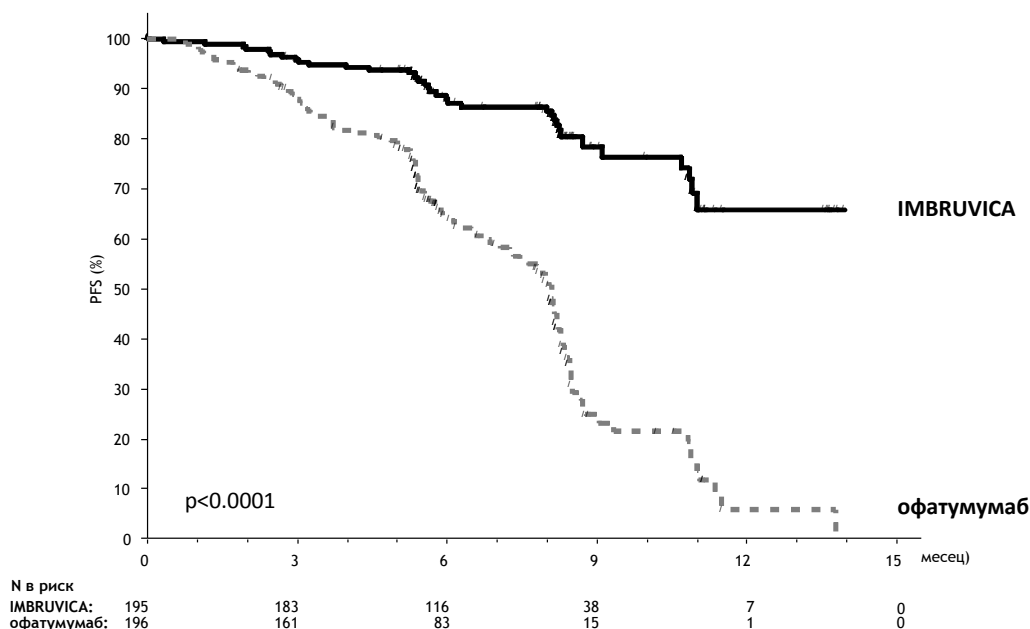
**Таблица 4: Анализ на преживяемостта без прогресия по подгрупи (проучване PCYC-1112-CA)**

	N	Коефициент на риск	95% CI
Всички пациенти	391	0,210	(0,143; 0,308)
Делеция 17P			
Да	127	0,247	(0,136; 0,450)
Не	264	0,194	(0,117; 0,323)
Рефрактерно заболяване към пуринов аналог			
Да	175	0,178	(0,100; 0,320)
Не	216	0,242	(0,145; 0,404)
Възраст			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Брой предишни линии			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Масивно заболяване			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Коефициент на риск въз основа на нестратифициран анализ

Кривата на Kaplan Meier за PFS е показана на фигура 1.

**Figure 1: Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier (ITT популация) в проучване PCYC-1112- CA**



### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IMBRUVICA във всички подгрупи на педиатричната популация при MCL и CLL (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ибрутиниб се абсорбира бързо след перорално приложение със средно  $T_{max}$  от 1 до 2 часа. Абсолютната бионаличност на гладно ( $n = 8$ ) е 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) и се удвоява, когато се комбинира с храна. Фармакокинетиката на ибрутиниб не се различава значително при пациенти с различни В-клетъчни злокачествени заболявания. Експозицията на ибрутиниб се увеличава с дози до 840 mg. Наблюдаваната при стационарно състояние AUC при пациенти на 560 mg е  $953 \pm 705$  ng h/ml (средно  $\pm$  стандартно отклонение). Приложението на ибрутиниб на гладно води до приблизително 60% експозиция ( $AUC_{last}$ ) в сравнение с 30 минути преди, 30 минути след хранене или 2 часа след богата на мазнини закуска.

### Разпределение

Обратимото свързване на ибрутиниб с човешките плазмени протеини *in vitro* е 97,3% и не зависи от концентрацията в диапазона от 50-1000 ng/ml. Привидният обем на разпределение при стационарно състояние ( $V_{d,ss}/F$ ) е приблизително 10 000 l.

### Биотрансформация

Ибрутиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4 до получаване на дихидродиолов метаболит с инхибиторна активност по отношение на ВТК приблизително 15 пъти по-ниска от тази на ибрутиниб. Изглежда участието на CYP2D6 в метаболизма на ибрутиниб е минимално. Следователно, не са необходими предпазни мерки при пациенти с различни CYP2D6 генотипове.

### Елиминиране

Привидният клирънс ( $CL/F$ ) е приблизително 1 000 l/h. Полуживотът на ибрутиниб е от 4 до 13 часа.

След еднократно перорално приложение на изотопно белязан [ $^{14}C$ ]ибрутиниб при здрави индивиди, приблизително 90% от радиоактивността се екскретира в рамките на 168 часа, като по-голямата част (80%) се отделя в изпражненията и по-малко от 10% в урината. Непромененият ибрутиниб представлява около 1% от изотопно белязания продукт, екскретиран във фецеса, а в урината не се открива.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Популационните фармакокинетични данни показват, че възрастта не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

#### *Педиатрична популация*

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с IMBRUVICA при пациенти под 18-годишна възраст.

#### *Пол*

Популационните фармакокинетични данни показват, че полът не влияе значимо върху очистването на ибрутиниб от кръвта.

#### *Раса*

Няма достатъчно данни за оценка на потенциалния ефект на расата върху фармакокинетиката на ибрутиниб.

#### *Телесно тегло*

Популационните фармакокинетични данни показват, че телесното тегло (диапазон: 41-146 kg; средна [SD]: 83 (19) kg) има незначителен ефект върху очистването на ибрутиниб.

#### *Бъбречно увреждане*

Ибрутиниб има минимален бъбречен клирънс; уринната екскреция на метаболитите е < 10% от дозата. До този момент не са проведени конкретни проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Липсват данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Ибрутиниб се метаболизира в черния дроб. В специално проучване при пациенти с чернодробно увреждане и без онкологично заболяване, на които е приложена единична доза от 140 mg от лекарствения продукт, предварителните данни показват приблизително 4, 8 и 9-кратно увеличение на експозицията на ибрутиниб съответно при пациенти с леко (n = 6), умерено (n = 10) и тежко (n = 8) чернодробно увреждане. Несвързаната фракция на ибрутиниб също се увеличава със степента на увреждане с 3,0, 3,8 и 4,8% съответно при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, в сравнение с 3,3% в плазмата при съответстващите здрави контроли в рамките на това проучване. Увеличението на експозицията на несвързан ибрутиниб се очаква да бъде 4, 9 и 13 пъти съответно при индивиди с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

#### *Едновременно приложение с CYP субстрати*

*In vitro* проучвания показват, че ибрутиниб е слаб инхибитор на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Дихидродиоловият метаболит на ибрутиниб е слаб инхибитор на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Както ибрутиниб, така и дихидродиоловият му метаболит са слаби индуктори на CYP450 изоензимите *in vitro*. Поради това е малко вероятно лекарственият продукт да има клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, които могат да бъдат метаболизирани чрез CYP450 ензими.

#### *Едновременно приложение с транспортни субстрати/инхибитори*

*In vitro* проучвания показват, че ибрутиниб не е субстрат на P-gp, OATP1B1 и OATP1B3. Ибрутиниб е *in vitro* инхибитор на P-gp (вж. точка 4.5).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Следните нежелани ефекти са наблюдавани в проучвания с продължителност 13 седмици при плъхове и кучета. Установено е, че ибрутиниб предизвиква стомашно-чревни ефекти (меки изпражнения/диария и/или възпаление) и лимфоидно изчерпване при плъхове и кучета при ниво без наблюдаван нежелан ефект (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 30 mg/kg/ден и при двата вида. Въз основа на средната експозиция (AUC) при 560 mg/ден клинична доза, AUC съотношенията са 2,6 и 21 при NOAEL, съответно при мъжки и женски плъхове и 0,4 и 1,8 при NOAEL, съответно при мъжки и женски кучета. Границите на най-ниските нива, при които се наблюдава ефект (Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/ден) при кучета са 3,6 пъти (мъжки) и 2,3 пъти (женски). При плъхове се наблюдава умерена атрофия на ацинарните клетки на панкреаса (смятана за нежелана) при дози  $\geq$  100 mg/kg при мъжки плъхове (граница на експозиция 2,6 пъти AUC) и не са наблюдавани при женските плъхове при дози до 300 mg/kg/ден (експозиция 21,3 пъти AUC). Наблюдава се слабо намалена трабекуларна и кортикална кост при женски плъхове, третирани с > 100 mg/kg/ден (граница на експозиция 20,3 пъти AUC). Всички стомашно-чревни, лимфоидни и костни находки са обратими след период на възстановяване от 6-13 седмици. Находките в панкреаса са частично обратими по време на съпоставими периоди на възстановяване.

Не са провеждани проучвания за токсичност при ювенилни животни.

#### *Карциногенност/генотоксичност*

Не са провеждани проучвания за карциногенност с ибрутиниб.

Ибрутиниб няма генотоксични свойства, когато е изследван при бактерии, клетки на бозайници или при мишки.

### *Репродуктивна токсичност*

При бременни плъхове, ибрутиниб при доза 80 mg/kg/ден се свързва с увеличена постимплантационна загуба и повишени висцерални (на сърцето и големите съдове) малформации и скелетни вариации, с граница на експозиция 14 пъти AUC, установена при пациенти с дневна доза 560 mg. При доза  $\geq 40$  mg/kg/ден, ибрутиниб се свързва с намалено тегло на плода (AUC съотношение  $\geq 5,6$  в сравнение с дневна доза 560 mg при пациенти). Следователно феталният NOAEL е 10 mg/kg/ден (приблизително 1,3 пъти AUC на ибрутиниб при доза 560 mg дневно (вж. точка 4.6).

### *Фертилитет*

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ибрутиниб.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат  
микрористална целулоза  
натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

желатин  
титанов диоксид (E171)

#### Печатно мастило

шеллак  
железен оксид, черен (E172)  
пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилки със защитена от деца полипропиленова запушалка.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка от 90 или 120 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)  
EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Внасяне на крайния доклад от проучване MCL3001	1-во тримесечие на 2016 г.

Внасяне на годишни актуализирани резултати от проучване 1112 за прогресия и смърт – да се предоставят до развитие на рамото с ибрутиниб, например 70%, за предпочитане е да се включи също и PFS2, или поне време до следваща терапия.	2-ро тримесечие на 2015
--	-------------------------

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg твърди капсули  
Ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 твърди капсули  
120 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)  
EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

imbruvica

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMBRUVICA 140 mg капсули  
ибрутиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 капсули  
120 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/945/001 (90 твърди капсули)  
EU/1/14/945/002 (120 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### IMBRUVICA 140 mg твърди капсули ибрутиниб (ibrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA
3. Как да приемате IMBRUVICA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IMBRUVICA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява IMBRUVICA и за какво се използва

##### Какво представлява IMBRUVICA

IMBRUVICA е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ибрутиниб. То принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на протеинкиназата.

##### За какво се използва IMBRUVICA

Използва се за лечение на следните видове рак на кръвта при възрастни:

- Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ), вид рак, засягащ лимфните възли, когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението.
- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), тип рак, засягащ белите кръвни клетки, наречени лимфоцити, който засяга и лимфните възли. Използва се, когато заболяването се е възобновило или не се повлиява от лечението, или при пациенти с ХЛЛ с висок риск (пациенти, чиито ракови клетки имат определени ДНК промени, наречени „делеция 17p“ или „мутация TP53“), при които химиотерапията, прилагана заедно с антитяло, не е подходяща терапия.

##### Как действа IMBRUVICA

IMBRUVICA действа при МКЛ и ХЛЛ като блокира тирозинкиназата на Брутон, протеин в организма, който помага на тези ракови клетки да растат и оцеляват. Като блокира този протеин, IMBRUVICA помага да се убият раковите клетки и да се намали броя им. Той също така забавя влошаването на раковото заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IMBRUVICA

### Не приемайте IMBRUVICA

- ако сте алергични към ибрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате билково лекарство, наречено жълт кантарион, използвано за лечение на депресия. Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA:

- ако някога сте имали необичайни синини или кървене или приемате някакви лекарства или добавки, които увеличават риска от кървене (вижте точка „Други лекарства и IMBRUVICA“)
- ако имате анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) или тежка сърдечна недостатъчност, която води до задух и може да доведе до подуване на краката
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми
- ако наскоро сте имали някаква операция, особено ако това може да повлияе на начина, по който усвоявате храна или лекарства през стомаха или червата
- ако планирате да имате някаква операция – Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на IMBRUVICA за кратко време.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

### Изследвания и прегледи преди и по време на лечението

Лабораторни изследвания може да показват увеличение на белите кръвни клетки (наречени "лимфоцити") във Вашата кръв през първите няколко седмици от лечението. Това се очаква и може да продължи няколко месеца. Това не означава непременно, че ракът на кръвта Ви се влошава. Вашият лекар ще проверява кръвната картина преди или по време на лечението и в редки случаи може да се наложи да Ви предпише друго лекарство. Говорете с Вашия лекар какво означават резултатите от изследванията.

### Деца и юноши

IMBRUVICA не трябва да се използва при деца и юноши. Това е така, защото не е проучен при тези възрастови групи.

### Други лекарства и IMBRUVICA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта, билкови лекарства и хранителни добавки. Това е така, защото IMBRUVICA може да повлияе начина на действие на други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят начина на действие на IMBRUVICA.

**IMBRUVICA може да повиши склонността към кървене.** Това означава, че Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които увеличават риска от кървене. Това включва:

- ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен или напроксен
- лекарства, разреждащи кръвта като варфарин, хепарин или други лекарства за лечение на кръвни съсиреци
- добавки, които могат да повишат риска от кървене като рибено масло, витамин Е или ленено семе.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

**Също така кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства – те могат да повишат или понижат количеството на IMBRUVICA в кръвта:**

- лекарства, наречени антибиотици, за лечение на бактериални инфекции – кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин или рифампин
- лекарства за лечение на гъбични инфекции – кетоконазол, итраконазол, флуконазол или вориконазол
- лекарства за лечение на ХИВ инфекция – ритонавир, кобицистат, индинавир, нелфинавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир или фозампренавир
- лекарства за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с химиотерапия – апрепитант
- лекарства за лечение на депресия – нефазодон
- лекарства, наречени киназни инхибитори, за лечение на други видове рак – кризотиниб или иматиниб
- лекарства, наречени блокери на калциевите канали, за лечение на високо кръвно налягане или болка в гърдите – дилтиазем или верапамил
- лекарства за сърцето/антиаритмични средства – амиодарон или дронедарон.
- лекарства за предотвратяване на гърчове или за лечение на епилепсия, или лекарства за лечение на болезнено състояние на лицето, наречено тригеминална невралгия – карбамазепин или фенитоин

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IMBRUVICA.

Ако приемате дигоксин, лекарство използвано при сърдечни проблеми, той трябва да се приема най-малко 6 часа преди или след IMBRUVICA.

### **IMBRUVICA с храна**

**Не приемайте IMBRUVICA с грейпфрут или севилски портокали (горчиви портокали) –** това включва ядене на плод, пиене на сок или прием на добавка, която може да го съдържа. Това е така, защото това може да увеличи количеството на IMBRUVICA в кръвта.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Не забременявайте, докато приемате това лекарство. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

IMBRUVICA не трябва да се използва по време на бременност.

Няма информация за безопасността на IMBRUVICA при бременни жени.

Жените в детородна възраст трябва да използват високо ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на и до три месеца след приемане на IMBRUVICA, за да предотвратят забременяване, докато се лекуват с IMBRUVICA. Ако се използват хормонални контрацептиви, като например противозачатъчни хапчета или устройства, трябва да се използва също и бариерен метод на контрацепция (например кондоми).

- Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забременеете.
- Недейте да кърмите, докато приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Вие може да се чувствате уморени или замаяни след прием на IMBRUVICA, което може да окаже влияние върху способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини.

### 3. Как да приемате IMBRUVICA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Колко да приемате

##### **Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)**

Препоръчаната доза IMBRUVICA е четири капсули (560 mg) веднъж дневно.

##### **Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)**

Препоръчаната доза IMBRUVICA е три капсули (420 mg) веднъж дневно.

Вашият лекар може да коригира дозата.

#### Прием на лекарството

- Приемайте капсулите перорално (през устата) с чаша вода.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.
- Поглъщайте капсулите цели. Не ги отваряйте, чупете или дъвчете.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA

Ако сте приели повече от необходимата доза IMBRUVICA, говорете с лекар или отидете в болница веднага. Вземете капсулите и тази листовка с Вас.

#### Ако сте пропуснали да приемете IMBRUVICA

- Ако сте пропуснали една доза, тя може да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към нормалната схема на следващия ден.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това, кога да приемете следващата доза.

#### Ако сте спрели приема на IMBRUVICA

Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При това лекарство могат да се появят следните нежелани реакции:

#### **Спрете да приемате IMBRUVICA и кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

сърбящ, надигнат обрив, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото – може да имате алергична реакция към лекарството.

#### **Кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:**

##### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на настинка или грип, задух – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), инфекции на белия дроб или синусите.
- синини или повишена тенденция към образуване на синини или малки червени, или лилави петна, причинени от кървене под кожата.

### **Чести** (може да засегнат повече от 1 на 100 души)

- кръв в изпражненията или урината, по-тежки менструални цикли, кървене от травма, което не можете да спрете, обърканост, главоболие с неясен говор или прималвяване – това могат да бъдат признаци на сериозно вътрешно кървене в стомаха, червата или мозъка.
- бърз сърдечен ритъм, пропуснати сърдечни удари, слаб или неравномерен пулс (симптоми на предсърдно мъждене)
- увеличаване на броя или съотношението на белите кръвни клетки, показано в кръвните изследвания
- нисък брой бели кръвни клетки с треска (фебрилна неутропения)
- замъглено зрение
- сухота в устата
- инфекция на кръвта (сепсис)
- инфекция на пикочните пътища, инфекции на кожата
- кървене от носа
- недостатъчно вода в организма (дехидратация)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта (показано в кръвните изследвания), което може да предизвика подагра.

### **Нечести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души)

- силно увеличаване на броя на белите кръвни клетки, което може да причини слепване на клетките.

### **Други много чести нежелани реакции**

- афти в устата
- главоболие или замаяност
- запек
- гадене или повръщане
- диария, може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водно-солеви разтвор или друго лекарство
- кожен обрив
- болезнени ръце или крака
- болки в гърба или болки в ставите
- мускулни спазми или болки
- нисък брой на клетките, които помагат на кръвосъсирването (тромбоцити), много нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на червените кръвни клетки (анемия) – показано в кръвните изследвания
- подуване на ръцете, глезените или краката.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате IMBRUVICA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.  
Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.  
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа IMBRUVICA**

- Активното вещество е ибрутиниб. Всяка твърда капсула съдържа 140 mg ибрутиниб.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и натриев лаурилсулфат
  - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
  - печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда IMBRUVICA и какво съдържа опаковката**

IMBRUVICA са бели твърди капсули, маркирани с "ibr 140 mg" с черно мастило от едната страна.

Капсулите се предлагат в пластмасова бутилка със защитена от деца полипропиленова запушалка. Всяка бутилка съдържа или 90 или 120 капсули. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõõtsa 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 66 10 700

**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-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.