

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Λευκό αδιαφανές, σκληρό καψάκιο 22 mm σε μήκος, το οποίο φέρει την ένδειξη «ibr 140 mg» με μαύρο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IMBRUVICA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ).

Το IMBRUVICA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία επί παρουσίας εξάλειψης του 17p ή μετάλλαξης στο TP53 σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειο-ανοσοθεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

##### *Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του ΛΚΜ είναι 560 mg (τέσσερα καψάκια) άπαξ ημερησίως.

##### *Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία των ΧΛΛ είναι 420 mg (τρία καψάκια) άπαξ ημερησίως.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

#### Προσαρμογές της δόσης

Οι μέτριοι και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δόση του IMBRUVICA θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg άπαξ ημερησίως (ένα καψάκιο) όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η δόση του IMBRUVICA θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg άπαξ ημερησίως (ένα καψάκιο) ή να διακόπτεται για έως και 7 ημέρες όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4.

Η θεραπεία με IMBRUVICA θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση τυχόν νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης μη αιματολογικής τοξικότητας  $\geq 3^{\text{ου}}$  βαθμού, ουδετεροπενίας  $3^{\text{ου}}$  ή μεγαλύτερου βαθμού με λοίμωξη ή πυρετό, ή αιματολογικών τοξικοτήτων  $4^{\text{ου}}$  βαθμού. Μόλις τα συμπτώματα της τοξικότητας έχουν αποδράμει σε  $1^{\text{ου}}$  βαθμού ή στις αρχικές τιμές (ανάκαμψη), η θεραπεία με IMBRUVICA μπορεί να ξαναρχίσει στη δόση έναρξης. Εάν η τοξικότητα επανεμφανιστεί, η άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα καψάκιο (140 mg). Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο δεύτερης μείωσης της δόσης κατά 140 mg ανάλογα με τις ανάγκες. Εάν αυτές οι τοξικότητες επιμείνουν ή επανεμφανιστούν μετά από δύο μειώσεις της δόσης, διακόψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης περιγράφονται στη συνέχεια:

<b>Εμφάνιση τοξικότητας</b>	<b>Τροποποίηση της δόσης στο ΑΚΜ μετά από την ανάκαμψη</b>	<b>Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΑ μετά από την ανάκαμψη</b>
Πρώτη	Ξαναρχίστε στα 560 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως
Δεύτερη	Ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
Τρίτη	Ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	Ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
Τέταρτη	διακόψτε το IMBRUVICA	διακόψτε το IMBRUVICA

#### *Παράλειψη δόσης*

Εάν η δόση δεν ληφθεί στον προγραμματισμένο χρόνο, μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό κατά την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα κατά την επόμενη ημέρα. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον καψάκια για να αναπληρώσει τη δόση που παρέλειψε.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ειδική τροποποίηση της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 mL/λεπτό). Θα πρέπει να διατηρείται η ενυδάτωση και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα. Χορηγήστε IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/λεπτό) μόνο εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το ibrutinib μεταβολίζεται στο ήπαρ. Οι ασθενείς με ασπαρτική τρανσαμινάση ορού (AST/SGOT) ή αλανινική τρανσαμινάση ορού (ALT/SGPT)  $\geq 3$  x ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA. Σε μία δοκιμή σε ασθενείς χωρίς καρκίνο που αφορούσε ειδικά στην ηπατική δυσλειτουργία, τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν αύξηση στην έκθεση σε ibrutinib (βλέπε παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 280 mg ημερησίως (δύο καψάκια). Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 140 mg ημερησίως (ένα καψάκιο). Παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία τοξικότητας στο IMBRUVICA

και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες. Δεν συνιστάται η χορήγηση του IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

#### *Σοβαρή καρδιακή νόσος*

Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του IMBRUVICA.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται από στόματος άπαξ ημερησίως με ένα ποτήρι νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται. Το IMBRUVICA δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Σχετιζόμενα με αιμορραγία συμβάντα

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών συμβάντων σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει θεραπεία με IMBRUVICA, τόσο με όσο και χωρίς θρομβοπενία. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα ήσσονα αιμορραγικά συμβάντα, όπως είναι ο μώλωπας, η επίσταξη και οι πετέχειες, και τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και της αιματοουρίας.

Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη συμμετοχή στις μελέτες φάσης 2 και 3 του IMBRUVICA, εάν έπρεπε να πάρουν βαρφαρίνη ή άλλους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η βαρφαρίνη ή οι άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το IMBRUVICA. Τα συμπληρώματα, όπως είναι τα σκευάσματα ιχθυελαίου και βιταμίνης Ε, θα πρέπει να αποφεύγονται. Η χρήση του IMBRUVICA σε ασθενείς που χρήζουν άλλων αντιπηκτικών ή φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, και θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική φροντίδα εάν χρησιμοποιείται αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς με συγγενή αιμορραγική διάθεση δεν έχουν μελετηθεί.

Το IMBRUVICA θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

#### *Λευκόσταση*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκόστασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Ο υψηλός αριθμός λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία (> 400.000/mcL) ενδέχεται να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής αναστολής του IMBRUVICA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Χορηγήστε υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και/ή της κυτταρομειωτικής αγωγής, ανάλογα με τις ενδείξεις.

#### *Λοιμώξεις*

Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας, της ουδετεροπενικής σηψαιμίας, των βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με

IMBRUVICA. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με νοσηλεία και θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς με θανατηφόρες λοιμώξεις είχαν, επίσης, ουδετεροπενία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πυρετό, ουδετεροπενία και λοιμώξεις, και θα πρέπει να τους χορηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ανάλογα με τις ενδείξεις.

#### *Κυτταροπενίες*

Οφειλόμενες στη θεραπεία κυτταροπενίες 3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA. Παρακολουθείτε το πλήρες αιμοδιάγραμμα σε μηνιαία βάση.

#### *Κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός*

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, ειδικά σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, οξείες λοιμώξεις και προηγούμενο ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Παρακολουθείτε κατά διαστήματα κλινικά όλους τους ασθενείς για κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα αρρυθμίας ή νέα εμφάνιση δύσπνοιας θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά και, εάν ενδείκνυται, να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, η οποία χρήζει αντιπηκτικής θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστούν οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στο IMBRUVICA. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή υπό θεραπεία με IMBRUVICA, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκτενής εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και όπου οι εναλλακτικές στο IMBRUVICA δεν είναι κατάλληλες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυστηρά ελεγχόμενης θεραπείας με αντιπηκτικά.

#### *Επιδράσεις στο διάστημα QT*

Σε μία μελέτη φάσης 2, οι αξιολογήσεις του ΗΚΓ έδειξαν ότι το IMBRUVICA οδήγησε σε ήπια μείωση του διαστήματος QTcF (μέσος όρος 7,5 ms). Παρόλο που ο υποκείμενος μηχανισμός και η συσχέτιση ασφάλειας αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστά, οι ιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιούν την κλινική τους κρίση κατά την εκτίμηση τους εάν θα συνταγογραφήσουν ibrutinib στους ασθενείς σε κίνδυνο από την περαιτέρω βράχυνση της διάρκειας του διαστήματος QTc (π.χ. συγγενές σύνδρομο βραχέος QT ή ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό τέτοιου συνδρόμου).

#### *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου*

Η συγχρόνηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχρόνηση επαγωγέων του CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο IMBRUVICA και, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς/επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχρόνηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει σαφώς τους δυνητικούς κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας από το IMBRUVICA, εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αναστολέας του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς για σημεία έλλειψης αποτελεσματικότητας στο IMBRUVICA.

#### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA (βλέπε παράγραφο 4.6).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450.

#### Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση του IMBRUVICA και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά ή μετρίως το CYP3A4 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ibrutinib και θα πρέπει να αποφεύγεται.

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, αύξησε την έκθεση ( $C_{max}$  και AUC) του ibrutinib κατά 29 και 24 φορές, αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες μη νηστείας, έδειξαν ότι ο ισχυρός αναστολέας κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει την AUC του ibrutinib κατά έναν παράγοντα 14. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη και κομπισιστάτη) θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 140 mg (ένα καψάκιο) ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία (για 7 ημέρες ή λιγότερο). Παρακολουθήστε τον ασθενή στενά για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4*

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη και βορικοναζόλη, ενδέχεται να αυξήσουν την AUC του ibrutinib 5-9 φορές. Οι μέτριοι αναστολείς (π.χ. βορικοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, σιπροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, φουσαμπρεναβίρη, ματινιβίβη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, δρνεδαρόνη) θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέτριος αναστολέας του CYP3A4, μειώστε τη θεραπεία με IMBRUVICA στα 140 mg (ένα καψάκιο) για το διάστημα χρήσης του αναστολέα. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης όπως απαιτείται (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ήπιοι αναστολείς του CYP3A4*

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν κλινικά σχετικές συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A4 αζιθρομυκίνη και φλουβοξαμίνη ενδέχεται να αυξήσουν την AUC του ibrutinib κατά < 2-φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε συνδυασμό με ήπιους αναστολείς. Παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για τοξικότητα και ακολουθήστε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει αναστολείς του CYP3A4, σε οκτώ υγιή άτομα, αύξησε την έκθεση ( $C_{max}$  και AUC) του ibrutinib κατά περίπου 4- και 2-φορές, αντίστοιχα. Τα γκρέιπφρουτ και τα πορτοκάλια Σεβίλλης θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς περιέχουν μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα

Η χορήγηση του IMBRUVICA με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του ibrutinib στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση ριφαμικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, σε 18 υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, μείωσε την έκθεση ( $C_{max}$  και AUC) του ibrutinib κατά 92 και 90 %, αντίστοιχα. Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμικίνη, φαιντοΐνη). Τα σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA, καθώς η αποτελεσματικότητα ενδέχεται να είναι μειωμένη. Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη δράση επαγωγής του CYP3A4. Εάν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ισχυρός ή μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι ήπιοι επαγωγείς δύνανται να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το IMBRUVICA, ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Καθώς η διαλυτότητα του ibrutinib εξαρτάται από το pH, θεωρητικά υπάρχει κίνδυνος σύμφωνα με τον οποίο τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου (π.χ., αναστολείς αντλίας πρωτονίων) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε ibrutinib. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν έχει μελετηθεί *in vivo*.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το ibrutinib  
Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της P-gp *in vitro*. Καθώς δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για αυτή την αλληλεπίδραση, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το ibrutinib θα μπορούσε να αναστείλει την εντερική P-gp μετά από μία θεραπευτική δόση. Για να αποφευχθεί η πιθανή αλληλεπίδραση στη γαστρεντερική οδό, υποστρώματα της P-gp με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως είναι η διγοξίνη, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

Υπάρχει κίνδυνος σύμφωνα με τον οποίο το ibrutinib ενδέχεται να αναστείλει το εντερικό CYP3A4 και συνεπώς, να αυξήσει την έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A4 με μεγάλη συμβολή στον εντερικό μεταβολισμό του CYP3A4 στην αποβολή πρώτης διόδου. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν έχει μελετηθεί *in vivo* και η κλινική της συσχέτιση αυτή τη στιγμή είναι άγνωστη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, το IMBRUVICA ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε εγκύους γυναίκες. Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για έως και 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της λήψης του IMBRUVICA και για τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Αυτή τη στιγμή είναι άγνωστο εάν το ibrutinib ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και επομένως οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μία μέθοδο φραγμού.

##### Εγκυμοσύνη

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του IMBRUVICA σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ibrutinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας σε άνδρες ή γυναίκες (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Κόπωση, ζάλη και εξασθένιση έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IMBRUVICA και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 357 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg άπαξ ημερησίως και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg άπαξ ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν IMBRUVICA μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή να μην γίνεται πλέον καλά ανεκτό.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν η διάρροια, το μυοσκελετικό άλγος, η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ο μώλωπας, το εξάνθημα, η ναυτία, η πυρεξία, η ουδετεροπενία και η δυσκοιλιότητα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3<sup>ου</sup>/4<sup>ου</sup> βαθμού ( $\geq 5\%$ ) ήταν η αναιμία, ουδετεροπενία, η πνευμονία και η θρομβοπενία.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι οφειλόμενες στη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες για το ΛΚΜ ή τη ΧΛΛ αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομάδες συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Οφειλόμενες στη θεραπεία Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε ασθενείς με ΛΚΜ, ΧΛΛ υπό θεραπεία με ibrutinib (N = 357)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία* Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Παραρρινοκολπίτιδα*
	Συχνές	Σηψαιμία* Ουρολοιμώξη Δερματική λοίμωξη*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία Θρομβοπενία Αναιμία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία Λευκοκυττάρωση Λεμφοκυττάρωση
	Όχι συχνές	Λευκόσταση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία* Μώλωπες* Πετέχειες
	Συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα* Ναυτία Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία Μυοσκελετικό άλγος*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία Περιφερικό οίδημα

\* Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

### *Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών*

Από τους 357 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για τη ΧΛΛ ή το ΛΚΜ, το 6 % διέκοψε τη θεραπεία πρώιμα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις και το υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 8 % περίπου των ασθενών.



### Ηλικιωμένοι

Από τους 357 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 60 % είχε ηλικία άνω των 65 ετών. Πνευμονία, αναιμία, ζάλη, κοιλιακή μαρμαρυγή, ουρολοίμωξη και δυσκοιλιότητα εμφανίστηκαν συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με IMBRUVICA. Δεν επετεύχθη η μέγιστη ανεκτή δόση στη μελέτη φάσης 1, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν έως 12,5 mg/kg/ημέρα (1.400 mg). Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το IMBRUVICA. Οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE27.

### Μηχανισμός δράσης

Το ibrutinib είναι ένας ισχυρός, μικρομοριακός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Το ibrutinib σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με το υπόλειμμα της κυστεΐνης (Cys-481) στο ενεργό σημείο BTK, οδηγώντας στην παρατεταμένη αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας της BTK. Η BTK, μέλος της οικογένειας κινασών Tec, είναι ένα σημαντικό μόριο σηματοδότησης του αντιγονικού υποδοχέα των Β-κυττάρων (BCR) και των μονοπατιών των υποδοχέων κυτταροκινών. Το μονοπάτι BCR εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών κακοηθειών των Β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ΑΚΜ, του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL), του οξώδους λεμφώματος και της ΧΛΛ. Ο κίριος ρόλος της BTK στη σηματοδότηση μέσω των επιφανειακών υποδοχέων των Β-κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των απαραίτητων μονοπατιών για την κυκλοφορία, χημειοταξία και προσκόλληση των Β-κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ibrutinib αναστέλλει αποτελεσματικά τον κακοήθη πολλαπλασιασμό και επιβίωση των Β-κυττάρων *in vivo* καθώς και τη μετανάστευση των κυττάρων και την προσκόλληση στο υπόστρωμα *in vitro*.

### Λεμφοκυττάρωση

Κατά την έναρξη της θεραπείας, έχει παρατηρηθεί στα τρία τέταρτα σχεδόν των ασθενών με ΧΛΛ υπό θεραπεία με IMBRUVICA, αναστρέψιμη αύξηση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων (δηλ.,  $\geq 50$  % αύξηση από την αρχική τιμή και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων πάνω από 5.000/mcL), η οποία συχνά σχετίζεται με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί, επίσης, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΑΚΜ υπό θεραπεία με IMBRUVICA. Η παρατηρηθείσα αυτή λεμφοκυττάρωση συνιστά φαρμακοδυναμική επίδραση και δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως εξέλιξη της νόσου επί απουσίας άλλων κλινικών ευρημάτων. Σε αμφοτέρους τους τύπους της νόσου, η λεμφοκυττάρωση συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας με IMBRUVICA (διάμεσος χρόνος 1,1 εβδομάδων) και συνήθως αποδράμει σε διάμεσο διάστημα 8,0 εβδομάδων στους ασθενείς με ΑΚΜ και 18,7 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (π.χ.  $> 400.000/mcL$ ).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### *Λέμφωμα από κότταρα του μανδύα*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 (PCYC-1104-CA) με 111 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 40 έως 84 έτη), το 77 % ήταν άρρενες και το 92 % Καυκάσιοι. Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3 ή μεγαλύτερη αποκλείονταν από τη μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 42 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος: 1 έως 5 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 35 % με προηγούμενη υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 43 % με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη, 24 % με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και 11 % με προηγούμενη μεταμόσχευση αυτόλογων ή αλλογενών αρχέγονων κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 39 % των ασθενών είχε ογκώδη νόσο ( $\geq 5$  cm), το 49 % είχε βαθμολογία υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (Simplified MCL International Prognostic Index), ενώ κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (screening) το 72 % είχε προχωρημένη νόσο (εξωλεμφαδενική και/ή διήθηση του μυελού των οστών).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 560 mg άπαξ ημερησίως μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη PCYC-1104-CA)**

	<b>Σύνολο N = 111</b>
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0, 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Διάμεση DOR (CR+PR) (μήνες)	17,5 (15,8, NR)
Διάμεσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση, μήνες (εύρος)	1,9 (1,4-13,7)
Διάμεσος χρόνος έως την πλήρη ανταπόκριση (CR), μήνες (εύρος)	5,5 (1,7, 11,5)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση

PR = μερική ανταπόκριση, NR = δεν επετεύχθη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (IRC) και επέδειξαν ORR της τάξεως του 69 % με ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) 21 % και ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR) 48 %. Η εκτιμηθείσα από την επιτροπή IRC διάμεση DOR ήταν 19,6 μήνες.

Η συνολική ανταπόκριση στο IMBRUVICA ήταν ανεξάρτητη της προηγούμενης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμης και της λεναλιδομίδης, ή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου/προγνωστικών παραγόντων, της ογκώδους νόσου, του φύλου ή της ηλικίας.

### *Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ καταδείχθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη και σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη (PCYC-1102-CA) συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν 420 mg άπαξ ημερησίως. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 68 έτη (εύρος: 37 έως 82 έτη), ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 80 μήνες, και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 4 (εύρος: 1 έως 12 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένων 92,2 % με προηγούμενο νουκλεοσιδικό ανάλογο, 98,0 % με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμη, 86,3 % με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, 39,2 % με προηγούμενη θεραπεία με βενδαμουςτίνη και 19,6 % με προηγούμενη θεραπεία με οφατουμουμάμη. Κατά την έναρξη, το 39,2 % των ασθενών άνηκε στο στάδιο IV κατά

Rai, το 45,1 % είχε ογκώδη νόσο ( $\geq 5$  cm), το 35,3 % είχε εξάλειψη του 17p και το 31,4 % είχε εξάλειψη του 11q.

Το ORR εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου 2008 για τη ΧΛΛ (IWCLL) από τους ερευνητές και την επιτροπή IRC. Σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 16,4 μηνών, το ORR σύμφωνα με την επιτροπή IRC για τους 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο ήταν 64,7 % (95 % CI: 50,1 %, 77,6 %), όλες μερικές ανταποκρίσεις (PR). Το ORR, συμπεριλαμβανομένης της PR με λεμφοκυττάρωση ήταν 70,6 %. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,9 μήνες. Η DOR κυμάνθηκε από 3,9 έως 24,2+ μήνες. Η διάμεση DOR δεν επετεύχθη.

Πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA έναντι της οφατουμουμάμπης (PCYC-1112-CA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι ασθενείς (n = 391) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, είτε οφατουμουμάμπη για έως και 12 δόσεις (300/2.000 mg). Πενήντα επτά ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε οφατουμουμάμπη διασταυρώθηκαν μετά από την εξέλιξη της νόσου για να λάβουν IMBRUVICA. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 30 έως 88 ετών), το 68 % ήταν άρρενες και το 90 % ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 91 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 13 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 58 % των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα όγκο  $\geq 5$  cm. Τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχε εξάλειψη του 17p και 31 % είχε εξάλειψη του 11q.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση της επιτροπής IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL υπέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 78 % στον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξη για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) επέδειξε 57 % στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη PCYC-1112-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Μελέτη PCYC-1112-CA)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 195	Οφατουμουμάμπη N = 196
Διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	Δεν έχει επιτευχθεί	8,1 μήνες
	HR = 0,215 (95 % CI: 0,146; 0,317]	
Συνολική επιβίωση <sup>α</sup>	HR = 0,434 (95 % CI: 0,238, 0,789] <sup>β</sup> HR = 0,387 (95 % CI: 0,216, 0,695) <sup>γ</sup>	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης <sup>δ,ε</sup> (%)	42,6	4,1
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της μερικής ανταπόκρισης με Λεμφοκυττάρωση <sup>δ</sup> (%)	62,6	4,1

<sup>α</sup> Δεν επετεύχθη η διάμεση συνολική επιβίωση γι' αμφότερα τα σκέλη. p < 0,005 για την OS.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε οφατουμουμάμπη περικόπησαν κατά την έναρξη του IMBRUVICA, εάν εφαρμόζονταν.

<sup>γ</sup> Ανάλυση ευαισθησίας, στην οποία οι ασθενείς που διασταυρώθηκαν από το σκέλος της οφατουμουμάμπης δεν περικόπησαν κατά την ημερομηνία της πρώτης δόσης του IMBRUVICA.

<sup>δ</sup> Σύμφωνα με την επιτροπή IRC. Απαιτούνται επαναληπτικές αξονικές τομογραφίες για να επιβεβαιωθεί η ανταπόκριση.

<sup>ε</sup> Όλες οι επιτευχθείσες μερικές ανταποκρίσεις, p < 0,0001 για το ORR.

Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε όλες τις υπό εξέταση υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με και χωρίς εξάλειψη του 17p, του προκαθορισμένου παράγοντα στρωματοποίησης (Πίνακας 4).

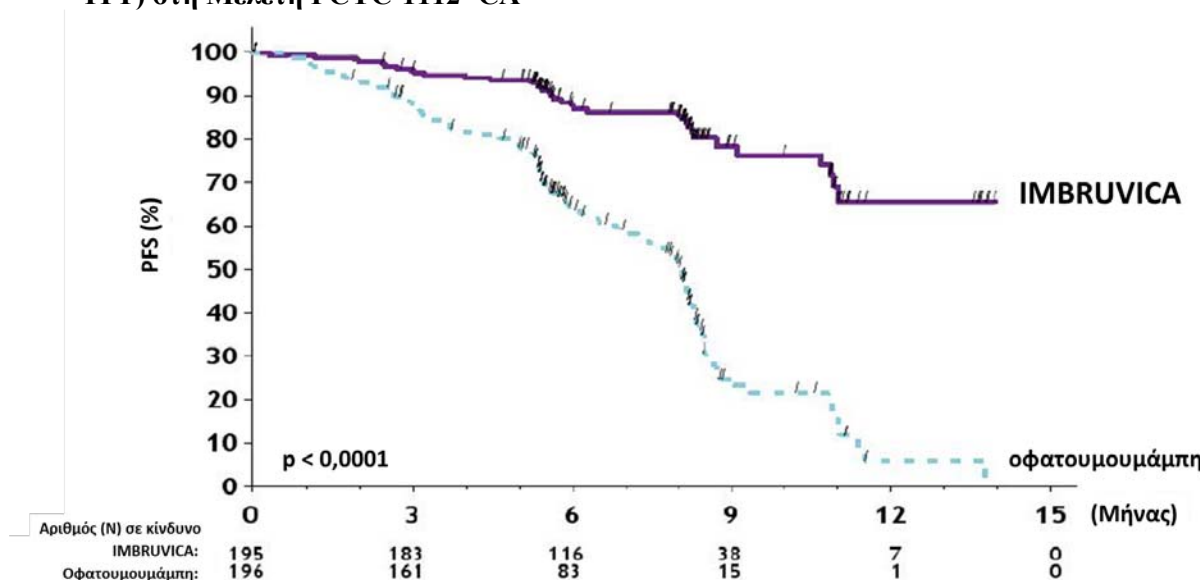
**Πίνακας 4: Ανάλυση υποομάδας της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (Μελέτη PCYC-1112-CA)**

	N	Αναλογία κινδύνου	95 % CI
Όλοι οι ασθενείς	391	0,210	(0,143, 0,308)
Εξάλειψη του 17P			
Ναι	127	0,247	(0,136, 0,450)
Όχι	264	0,194	(0,117, 0,323)
Ανθεκτική νόσος σε ανάλογο πουρίνης			
Ναι	175	0,178	(0,100, 0,320)
Όχι	216	0,242	(0,145, 0,404)
Ηλικία			
< 65	152	0,166	(0,088, 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149, 0,395)
Αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας			
< 3	198	0,189	(0,100, 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130, 0,344)
Ογκώδης νόσος			
< 5 cm	163	0,237	(0,127, 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117, 0,311)

Αναλογία κινδύνου βάσει μη στρωματοποιημένης ανάλυσης

Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS εμφανίζεται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1112- CA**



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IMBRUVICA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο ΛΚΜ και στη ΧΛΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Το ibrutinib απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση με διάμεσο  $T_{max}$  1 έως 2 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε κατάσταση νηστείας (n = 8) ήταν 2,9 % (90 % CI = 2,1 – 3,9) και διπλασιάστηκε όταν συνδυάστηκε με γεύμα. Η φαρμακοκινητική του ibrutinib δεν διαφέρει

σημαντικά στους ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες Β-κυττάρων. Η έκθεση σε ibrutinib αυξάνει με δόσεις έως 840 mg. Η σταθερή κατάσταση της AUC, η οποία παρατηρήθηκε στους ασθενείς στα 560 mg είναι (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση)  $953 \pm 705$  ng h/mL. Η χορήγηση του ibrutinib σε κατάσταση νηστείας οδήγησε σε περίπου 60 % έκθεση ( $AUC_{last}$ ) συγκριτικά με είτε 30 λεπτά πριν από, 30 λεπτά μετά από (κατάσταση νηστείας) ή 2 ώρες μετά από πλούσιο σε λιπαρά πρωινό.

#### Κατανομή

Η αναστρέψιμη δέσμευση του ibrutinib στην πρωτεΐνη του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν 97,3 % χωρίς να εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος των 50 έως 1.000 ng/mL. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ( $V_{d,ss}/F$ ) ήταν περίπου 10.000 L.

#### Μεταβολισμός

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 για να παράξει διϋδροδιολικό μεταβολίτη με ανασταλτική δραστηριότητα έναντι του BTK περίπου 15 φορές κάτω από αυτή του ibrutinib. Η εμπλοκή του CYP2D6 στον μεταβολισμό του ibrutinib φαίνεται να είναι ελάχιστη. Επομένως, δεν απαιτούνται προφυλάξεις στους ασθενείς με διαφορετικούς γονότυπους CYP2D6.

#### Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1.000 L/ώρα. Η ημίσεια ζωή του ibrutinib είναι 4 έως 13 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου [ $^{14}C$ ]ibrutinib σε υγιή άτομα, περίπου το 90 % της ραδιενέργειας απεκρίθηκε σε 168 ώρες, με την πλειονότητα (80 %) να απεκκρίνεται στα κόπρανα και λιγότερο από το 10 % να απεκκρίνεται στα ούρα. Το αμετάβλητο ibrutinib αντιστοιχούσε στο 1 % περίπου του ραδιοσημασμένου απεκριθέντος προϊόντος στα κόπρανα και καθόλου στα ούρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού υπέδειξε ότι η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες φαρμακοκινητικής με το IMBRUVICA σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

##### *Φύλο*

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το φύλο δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση του ibrutinib από την κυκλοφορία.

##### *Φυλή*

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασης της φυλής στη φαρμακοκινητική του ibrutinib.

##### *Σωματικό βάρος*

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι το σωματικό βάρος (εύρος: 41-146 kg, μέσος όρος [SD]: 83 (19) kg) είχε αμελητέα επίδραση στην κάθαρση του ibrutinib.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το ibrutinib είχε ελάχιστη νεφρική κάθαρση. Η απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα είναι < 10 % της δόσης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα ειδικές μελέτες σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Σε μία δοκιμή σε ασθενείς χωρίς καρκίνο που αφορούσε ειδικά στην ηπατική δυσλειτουργία όπου χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 140 mg φαρμακευτικού προϊόντος, τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν κατά προσέγγιση αύξηση στην έκθεση σε ibrutinib

κατά 4-, 8- και 9-φορές στα άτομα με ήπια (n = 6), μέτρια (n = 10) και σοβαρή (n = 8) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Το ελεύθερο κλάσμα του ibrutinib αυξήθηκε, επίσης, με τον βαθμό της δυσλειτουργίας, με 3,0, 3,8 και 4,8 % στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με το 3,3 % στο πλάσμα από τα αντίστοιχα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου αυτής της μελέτης. Η αύξηση στην έκθεση του μη δεσμευμένου ibrutinib εκτιμάται ότι θα είναι 4-, 9- και 13-φορές στα άτομα με μέτρια, ήπια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Συγχορήγηση με υποστρώματα του CYP*

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι ibrutinib είναι ασθενής αναστολέας του CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, και CYP3A4. Ο διϋδροδιολικός μεταβολίτης του ibrutinib είναι ασθενής αναστολέας των CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2D6. Αμφότερα το ibrutinib και ο διϋδροδιολικός μεταβολίτης είναι κατά μέγιστο ασθενείς επαγωγείς των ισοενζύμων CYP450 *in vitro*. Επομένως, είναι απίθανο το φαρμακευτικό προϊόν να έχει οποιαδήποτε κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP450.

#### *Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς*

*In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι το ibrutinib δεν είναι υπόστρωμα των P-gr, OATP1B1 και OATP1B3. Το ibrutinib είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-gr (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους. Το ibrutinib βρέθηκε ότι επάγει γαστρεντερικές διαταραχές (μαλακά κόπρανα/διάρροια και/ή φλεγμονή) και εξάλειψη λεμφοκυττάρων στους αρουραίους και σκύλους με Επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) 30 mg/kg/ημέρα σε αμφότερα τα είδη. Βάσει της μέσης έκθεση (AUC) στην κλινική δόση των 560 mg/ημέρα, οι λόγοι της AUC ήταν 2,6 και 21 στο NOAEL στους άρρηνες και θήλεις αρουραίους, και 0,4 και 1,8 στο NOAEL στους άρρηνες και θήλεις σκύλους, αντίστοιχα. Τα όρια του Χαμηλότερου Επιπέδου στο οποίο Δεν Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (LOEL) (60 mg/kg/ημέρα) στον σκύλο ήταν 3,6 φορές (στους άρρηνες σκύλους) και 2,3 φορές (στους θήλεις σκύλους). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μέτρια παγκρεατική ατροφία λοβών (η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη) σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg στους άρρηνες αρουραίους (όριο έκθεσης AUC 2-6 φορές) και δεν παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (έκθεση AUC 21,3-φορές). Ήπια μείωση στο δοκιδώδες και το φλοιώδες οστό παρατηρήθηκε στους θήλεις αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκαν  $\geq 100$  mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 20,3-φορές). Όλα τα γαστρεντερικά, λεμφικά και οστικά ευρήματα ανέκαμψαν μετά από περιόδους ανάκαμψης 6-13 εβδομάδων. Τα παγκρεατικά ευρήματα ανέκαμψαν εν μέρει κατά τη διάρκεια συγκρίσιμων περιόδων αναστροφής.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες νεανικής τοξικότητας.

#### *Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το ibrutinib.

Το ibrutinib δεν διαθέτει γονοτοξικές ιδιότητες όταν ελέγχθηκε σε βακτήρια, κύτταρα θηλαστικών ή σε επίμυες.

#### *Αναπαραγωγική τοξικότητα*

Σε αρουραίους σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib στη δόση των 80 mg/kg/ημέρα σχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση και αυξημένες σπλαχνικές δυσπλασίες (καρδιάς και μείζονων αγγείων) και σκελετικές ποικιλομορφίες με όριο έκθεσης 14 φορές την AUC που εντοπίστηκε στους ασθενείς στην ημερήσια δόση των 560 mg. Στη δόση των  $\geq 40$  mg/kg/ημέρα, το ibrutinib σχετίστηκε με μειωμένα βάρη εμβρύων (λόγος AUC  $\geq 5,6$  συγκριτικά με την ημερήσια δόση των 560 mg στους ασθενείς). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,3 φορές την AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

*Γονιμότητα*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με το ibrutinib.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου

διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
στεατικό μαγνήσιο  
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
λαουρυλοθειικό νάτριο

Περίβλημα του καψακίου

ζελατίνη  
διοξειδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

κόμμεα λάκκας  
μέλαν οξειδιο σιδήρου (E172)  
προπυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη με είτε 90 είτε 120 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)  
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Υποβολή της τελικής αναφοράς της μελέτης MCL3001	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο 2016

Υποβολή των ετήσιων ανανεωμένων αποτελεσμάτων της μελέτης 1112 αναφορικά με την επιδείνωση και το θάνατο – να παρέχονται μέχρι την ωρίμανση του σκέλους του ibrutinib, πχ 70%, και κατά προτίμηση να περιλαμβάνουν PFS2, ή, τουλάχιστον, το χρόνο της επόμενης θεραπείας.	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο 2015
---	-----------------------------

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια  
Ibrutinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)  
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

imbruvica

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg καψάκια  
ibrutinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 καψάκια  
120 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/945/001 (90 σκληρά καψάκια)  
EU/1/14/945/002 (120 σκληρά καψάκια)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια ibrutinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το IMBRUVICA
3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το IMBRUVICA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το IMBRUVICA και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το IMBRUVICA

Το IMBRUVICA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία ibrutinib. Ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης.

##### Ποια είναι η χρήση του IMBRUVICA

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καρκίνων του αίματος στους ενήλικες.

- Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (ΛΚΜ), μία μορφή καρκίνου, η οποία επηρεάζει τους λεμφαδένες, όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, η οποία επηρεάζει επίσης τους λεμφαδένες. Χρησιμοποιείται όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς με ΧΛΛ υψηλού κινδύνου (ασθενείς των οποίων τα καρκινικά κύτταρα έχουν ορισμένες αλλαγές στο DNA που ονομάζονται “εξάλειψη του 17p” ή “μετάλλαξη στο TP53”), για τους οποίους η χημειοθεραπεία χορηγούμενη μαζί με ένα αντίσωμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη θεραπεία.

##### Τρόπος δράσης του IMBRUVICA

Στο ΛΚΜ και τη ΧΛΛ, το IMBRUVICA δρα μπλοκάροντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μία πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Μπλοκάροντας αυτή την πρωτεΐνη, το IMBRUVICA βοηθά στη θανάτωση και μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Επίσης, επιβραδύνει την επιδείνωση του καρκίνου.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το IMBRUVICA

### Μην πάρετε το IMBRUVICA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ibrutinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση λήψης ενός φυτικού φαρμάκου, το οποίο ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) και χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη. Εάν δεν είστε σίγουρος/η σχετικά με αυτό, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το IMBRUVICA:

- εάν είχατε στο παρελθόν ασυνήθεις μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα ή συμπληρώματα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο «**Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA**»)
- εάν έχετε ιστορικό ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (κολπική μαρμαρυγή) ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία σας προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή και ενδέχεται να οδηγήσει σε πρησμένα πόδια
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, ειδικά εάν αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο απορροφούνται τροφές ή φάρμακα από το στομάχι ή το έντερό σας
- εάν προγραμματίζετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση - ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA για μικρό χρονικό διάστημα.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Εξετάσεις και έλεγχοι πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι εργαστηριακές εξετάσεις ενδέχεται να δείξουν αύξηση στα λευκά αιμοσφαίρια (τα οποία ονομάζονται «λεμφοκύτταρα») στο αίμα σας κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας. Αυτό αναμένεται και ενδέχεται να διαρκέσει μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο καρκίνος του αίματός σας επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αιμοδιάγραμμά σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να πρέπει να σας δώσει άλλο φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα αποτελέσματα της εξέτασής σας.

### Παιδιά και έφηβοι

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

### Άλλα φάρμακα και IMBRUVICA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει γιατί το IMBRUVICA ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του IMBRUVICA.

**Το IMBRUVICA ενδέχεται να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα.** Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σε περίπτωση που λάβετε άλλα φάρμακα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτό περιλαμβάνεται:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως είναι η ιβουπροφαίνη ή η ναπροξένη
- αντιπηκτικά, όπως είναι η βαρφαρίνη, η ηπαρίνη ή άλλα φάρμακα για τους θρόμβους του αίματος
- συμπληρώματα, τα οποία ενδέχεται να σας αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως είναι το ιχθυέλαιο, η βιταμίνη Ε ή ο λιναρόσπορος.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

**Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα –** μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν την ποσότητα IMBRUVICA στο αίμα σας:

- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται «αντιβιοτικά» για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων – κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για τις μυκητιασικές λοιμώξεις – κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV – ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα, τα οποία προλαμβάνουν τη σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετο - απρεπιτάντη
- φάρμακα για την κατάθλιψη - νεφαζοδόνη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αναστολείς της κινάσης για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου – κριζοτινίμη ή ιματινίμη
- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή το θωρακικό πόνο, – διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη.
- φάρμακα για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων ή για τη θεραπεία της επιληψίας, ή φάρμακα για τη θεραπεία μίας επώδυνης κατάστασης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου - καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε σίγουρος), ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IMBRUVICA.

Εάν λαμβάνετε διγοξίνη, ένα φάρμακο, το οποίο χρησιμοποιείται για καρδιακά προβλήματα, θα πρέπει να ληφθεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

#### **Το IMBRUVICA με τροφή**

**Μην πάρετε το IMBRUVICA μαζί με γκρέιφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (πικρά πορτοκάλια)**– αυτό περιλαμβάνει τη βρώση του φρούτου, την πόση του χυμού ή τη λήψη συμπληρώματος που μπορεί να το περιέχει. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του IMBRUVICA στο αίμα σας.

#### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Μην μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του IMBRUVICA σε εγκύους γυναίκες.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για έως τρεις μήνες μετά από τη λήψη του IMBRUVICA προκειμένου να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά όπως είναι τα αντισυλληπτικά χάπια ή συσκευές, πρέπει να χρησιμοποιηθεί επίσης δεύτερη μέθοδος αντισύλληψης φραγμού (π.χ. προφυλακτικά).

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- Μην θηλάζετε ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά από τη λήψη του IMBRUVICA, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

### 3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Πόση δόση θα πρέπει να πάρετε**

##### **Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ)**

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι τέσσερα καψάκια (560 mg) άπαξ ημερησίως.

##### **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)**

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι τρία καψάκια (420 mg) άπαξ ημερησίως.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας.

#### **Λήψη του φαρμάκου**

- Παίρνετε τα καψάκια από το στόμα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε τα καψάκια την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα. Μην τα ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IMBRUVICA από την κανονική, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο.

Πάρτε μαζί σας τα καψάκια και αυτό το φυλλάδιο.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το IMBRUVICA**

- Εάν παραλείψετε τη δόση, η δόση μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό κατά την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα κατά την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το IMBRUVICA**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

#### **Σταματήστε να παίρνετε το IMBRUVICA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

κνησμώδες εξάνθημα με ανώμαλη υφή, δυσκολία κατά την αναπνοή, οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον φάρυγγα - ενδέχεται να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

#### **Ενημερώστε αμέσως γιατρό εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Σε αυτά θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται λοιμώξεις της

μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοιμώξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού), λοιμώξεις των πνευμόνων ή των παραρρινίων κόλπων.

- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών ή μικρών ερυθρών ή ιωειδών κηλίδων, οι οποίες προκαλούνται από την αιμορραγία κάτω από το δέρμα.

#### **Συχνές** (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- αίμα στα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος, αιμορραγία την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε σε ένα τραύμα, σύγχυση, πονοκέφαλος με κακή άρθρωση λόγου ή αίσθημα λιποθυμίας - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία σοβαρής εσωτερικής αιμορραγίας στο στομάχι, το έντερο ή τον εγκέφαλό σας
- αυξημένη καρδιακή συχνότητα, έκτακτους καρδιακούς παλμούς, αδύναμο ή μη ρυθμικό παλμό (συμπτώματα κολπικής μαρμαρυγής)
- αύξηση στον αριθμό ή το ποσοστό των λευκών αιμοσφαιρίων που αποτυπώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- θαμπή όραση
- ξηροστομία
- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοίμωξη, λοιμώξεις του δέρματος
- ρινορραγίες
- μη επαρκής ποσότητα νερού στο σώμα (αφυδάτωση)
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα.

#### **Όχι συχνές** (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα)

- σοβαρά αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει τη συγκόλλησή τους.

#### **Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

- στοματικά έλκη
- πονοκέφαλος ή αίσθημα ζάλης
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα ασθένειας ή ασθένεια (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- δερματικό εξάνθημα
- πόνο στα χέρια ή τα πόδια
- πόνο στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μυικές κράμπες ή πόνοι
- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το IMBRUVICA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του κουτιού και της φιάλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το IMBRUVICA**

- Η δραστική ουσία είναι το ibrutinib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg ibrutinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - περιεχόμενο καψακίου: διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και λαουρυλοθειικό νάτριο
  - περίβλημα καψακίου: ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E171)
  - μελάνι εκτύπωσης: κομμέα λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη.

### **Εμφάνιση του IMBRUVICA και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το IMBRUVICA είναι λευκά σκληρά καψάκια, τα οποία φέρουν την ένδειξη «ibr 140 mg» σε μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Τα καψάκια παρέχονται σε πλαστική φιάλη με καπάκι από πολυπροπυλένιο ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει είτε 90 είτε 120 καψάκια. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

### **Παραγωγός**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **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  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E.d.o.o.  
Oreškovićevo 6H  
HR-10010 Zagreb  
Tel: + 385 1 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 - -Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356; 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**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.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.