

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

## 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 ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλέπε παράγραφο 5.1.).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειοανοσοθεραπεία.

### 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

##### *ΛΚΜ*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του ΛΚΜ είναι 560 mg (τέσσερα καψάκια) μία φορά την ημέρα.

##### *ΧΛΛ και WM*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ΧΛΛ είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό είναι 420 mg (τρία καψάκια) μία φορά την ημέρα (για τις λεπτομέρειες των σχημάτων συνδυασμού, βλέπε παράγραφο 5.1). Η συνιστώμενη δόση για την θεραπεία της WM είναι 420 mg (τρία καψάκια) μία φορά την ημέρα.

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 ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 280 mg μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια) όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg μία φορά την ημέρα (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 οποιασδήποτε 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 δόση μία φορά την ημέρα 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:

Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΑΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
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 περιοδικά. Χορηγήστε IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  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. Σε μία μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία, τα 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 και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται από στόματος μία φορά την ημέρα 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 ήσσονα αιμορραγικά συμβάντα, όπως μώλωπας, επίσταξη και πετέχειες, και μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, μερικά θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικής αιμορραγίας, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αιματουρίας.

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.

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.

Ο μηχανισμός των σχετιζόμενων με αιμορραγία συμβάντων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική προδιάθεση δεν έχουν μελετηθεί.

#### *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, ως ενδείκνυται.

### *Λοιμώξεις*

Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) σε 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, ως ενδείκνυται. Εξετάστε το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές, σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του ibrutinib στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχρησιμοποιούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών αξιολογήσεων.

### *Κυτταροπενίες*

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

### *Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMBRUVICA, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για πιθανή ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων ενδεικτικών για ILD. Αν αναπτυχθούν συμπτώματα, διακόψτε το IMBRUVICA και αντιμετωπίστε κατάλληλα τη διάμεση πνευμονοπάθεια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν εξετάστε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με IMBRUVICA και ακολουθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης.

### *Καρδιακή αρρυθμία*

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

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και / ή συμπτώματα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, το IMBRUVICA θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται και να διενεργείται μία λεπτομερής αξιολόγηση κλινικού οφέλους/κινδύνου πριν την πιθανή επανέναρξη της θεραπείας.

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.

### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

Σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου είναι εκείνοι με υψηλό φορτίο όγκου πριν τη θεραπεία. Παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς και λάβετε τις κατάλληλες προφυλάξεις.

### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα σύγκρισης σε συγκεντρωτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

### *Ιική επανενεργοποίηση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν IMBRUVICA. Θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για την κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) πριν την έναρξη της θεραπείας με IMBRUVICA. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη από HBV, συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ιατρού με εξειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Εάν οι ασθενείς έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα Β, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα πριν την έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση και διαχείριση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

### *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου*

Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχορήγηση 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 αναστολείς του CYP3A4 και ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχορήγηση 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 (CYP3A4).

### 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 οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγονται.

### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός πολύ 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 νηστείας, έδειξαν ότι ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει την AUC του ibrutinib κατά 14 φορές. Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του ισχυρού CYP3A4 αναστολέα βορικοναζόλη αύξησε την  $C_{max}$  κατά 6,7 φορές και την AUC κατά 5,7 φορές. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, κομπισιστάτη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) 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) για το διάστημα χρήσης του αναστολέα ή διακόψτε προσωρινά το IMBRUVICA (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*

Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του CYP3A4 αναστολέα ερυθρομυκίνη αύξησε την  $C_{max}$  κατά 3,4 φορές και την AUC κατά 3,0 φορές. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, σπυροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, διλτιαζέμη, φοσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη), μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 280 mg (δύο καψάκια) 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 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 ριφαμπικίνης, 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, ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη). Τα σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) αντενδείκνυται 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.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Μία χαμηλότερη  $C_{max}$  παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η χαμηλότερη  $C_{max}$  θα έχει κλινική σημασία, και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου (π.χ., αναστολείς αντλίας πρωτονίων) έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς περιορισμούς στις πιλοτικές κλινικές μελέτες.

#### Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το ibrutinib

Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της P-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) *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 και την BCRP μετά από μία θεραπευτική δόση. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο για μια αλληλεπίδραση στη γαστρεντερική οδό, τα από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος, υποστρώματα της Pg-P ή της

BCRP, όπως είναι η διγοξίνη ή η μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA. Το ibrutinib μπορεί επίσης να αναστείλει την BCRP στο ήπαρ και να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που υπόκεινται σε BCRP-μεσολάβηση ηπατικής εκροής, όπως η ροσουβαστατίνη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, το ibrutinib είναι ένας ασθενής αναστρέψιμος αναστολέας έναντι του CYP3A4 στο εντερικό σύστημα και μπορεί επομένως να αυξήσει την έκθεση στα CYP3A4 υποστρώματα ευαίσθητα στο CYP3A μεταβολισμό του εντέρου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή. Πρέπει να δίνεται προσοχή αν συγχρηγήθει ibrutinib με CYP3A4 υποστρώματα που χορηγήθηκαν από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος (όπως διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους).

Βάσει δεδομένων *in vitro*, το ibrutinib είναι ένας ασθενής CYP2B6 επαγωγέας και μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την έκφραση των άλλων ενζύμων και μεταφορέων που ρυθμίζονται μέσω του ιδιοσυστασιακού υποδοχέα ανδροστάνης (CAR), π.χ. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 και MRP2. Η κλινική συσχέτιση δεν είναι γνωστή, αλλά η έκθεση στα υποστρώματα του CYP2B6 (όπως εφαιβρένζη και βουπροπιόνη) και των συν-ρυθμιζόμενων ενζύμων μπορεί να μειωθεί μετά από συγχρηγήση με ibrutinib.

#### **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 έγκυες 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.

##### Κύηση

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του IMBRUVICA σε έγκυες γυναίκες. 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 για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (Ανθρώπινη Ισοδύναμη Δόση [HED] 16 mg/kg/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του ibrutinib στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

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

Το IMBRUVICA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 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 μηχανήματα.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 981 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε τρεις κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg μία φορά την ημέρα και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ ή WM στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες 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, η ουδετεροπενία, η αιμορραγία (π.χ. μώλωπες) το μυοσκελετικό άλγος, η ναυτία, το εξάνθημα και η πυρεξία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3<sup>ου</sup>/4<sup>ου</sup> βαθμού ( $\geq 5\%$ ) ήταν ουδετεροπενία, η πνευμονία, η θρομβοπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με ibrutinib για κακοήθειες Β-κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 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  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση σε ασθενείς με κακοήθειες των Β-κυττάρων<sup>†</sup>**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού $\geq 3$ (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία* <sup>#</sup>	16	10
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	19	1
		Παραρρινοκολπίτιδα*	11	1
Δερματική λοίμωξη*		10	3	
Συχνές	Σηψαιμία* <sup>#</sup>	4	4	
	Ουρολοίμωξη	9	2	
Όχι συχνές	Επανεργοποίηση της ηπατίτιδας Β <sup>@</sup>	<1	<1	
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	6	1
		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	3	<1
		Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	2	<1
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	30	26
		Θρομβοπενία	20	10
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	5	5
Όχι συχνές	Λευκοκυττάρωση	2	1	
	Λεμφοκυττάρωση	2	1	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Σύνδρομο λευκόστασης	<1	<1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια* <sup>#,α</sup>	2	<1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>α</sup>	1	1
	Υπερουριχαιμία	7	2	
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία	13	1
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια* <sup>α</sup>	5	<1
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Ζάλη	9	0
		Θαμνή όραση	7	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	6	3
		Κοιλιακή ταχυαρρυθμία* <sup>β</sup>	1	0

Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία* <sup>#</sup>	30	1
		Μώλωπες*	22	<1
	Συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα <sup>#</sup>	1	1
		Επίσταξη Πετέχειες Υπέρταση*	8 7 10	<1 0 4
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	41	3
		Έμετος	14	<1
		Στοματίτιδα*	13	1
		Ναυτία	27	1
		Δυσκοιλιότητα	16	<1
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια*. <sup>α</sup>	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*	22	2
	Συχνές	Κνίδωση <sup>α</sup>	1	<1
		Ερύθημα <sup>α</sup>	2	0
		Ρήξη όνυχα <sup>α</sup>	2	0
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα <sup>α</sup> Υποδερματίτιδα*. <sup>α</sup>	<1 <1	<1 0
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α</sup>	Μη γνωστές	Μη γνωστές	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	12	1
		Μυϊκοί σπασμοί	14	<1
		Μυοσκελετικό άλγος*	28	3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία	20	2
		Περιφερικό οίδημα	14	1

<sup>†</sup> Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

\* Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

<sup>#</sup> Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

<sup>@</sup> Χρησιμοποιήθηκε ο χαμηλότερος όρος (LLT) για την επιλογή

<sup>α</sup> Αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

<sup>β</sup> Συχνότητα υπολογισμένη από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Από τους 981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες Β-κυττάρων, το 5 % διέκοψε τη θεραπεία πρωτίστως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονταν πνευμονία, κολπική μαρμαρυγή και αιμορραγία. Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 6 % περίπου των ασθενών.

#### *Ηλικιωμένοι*

Από τους 981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 62 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη. Πνευμονία 3<sup>ου</sup> ή μεγαλύτερου βαθμού εμφανίστηκε συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA (13 % των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 7 % των ασθενών ηλικίας < 65 ετών).

### 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 υγείας 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/ημέρα). Σε μία ξεχωριστή μελέτη, ένα υγιές άτομο που έλαβε μία δόση των 1.680 mg παρουσίασε αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων βαθμού 4 [Ασπαρτική

αμινοτρανσφεράση (AST) και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)]. 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 B-κυττάρων (BCR) και των μονοπατιών των υποδοχέων κυτταροκινών. Το μονοπάτι BCR εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών κακοηθειών των B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ΛΚΜ, του διάχυτου από μεγάλα B-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL), του οξώδους λεμφώματος και της ΧΛΛ. Ο καίριος ρόλος της BTK στη σηματοδότηση μέσω των επιφανειακών υποδοχέων των B-κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των απαραίτητων μονοπατιών για την κυκλοφορία, χημειοταξία και προσκόλληση των B-κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ibrutinib αναστέλλει αποτελεσματικά τον κακοήθη πολλαπλασιασμό και επιβίωση των B-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  $\geq 5.000/\text{mcl}$ ), η οποία συχνά σχετίζεται με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί, επίσης, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ 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 αμφότερους τους τύπους της νόσου, η λεμφοκυττάρωση συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με IMBRUVICA και συνήθως αποδράμει σε διάμεσο διάστημα 8,0 εβδομάδων στους ασθενείς με ΛΚΜ και 14 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (π.χ.  $> 400.000/\text{mcl}$ ).

Η λεμφοκυττάρωση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με WM υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

#### Συσσωρευση αιμοπεταλίων *in vitro*

Σε μία *in vitro* μελέτη, το ibrutinib κατέδειξε αναστολή της προκαλούμενης από το κολλαγόνο συσσωρευσης των αιμοπεταλίων. Το ibrutinib δεν έδειξε ουσιαστική αναστολή της συσσωρευσης αιμοπεταλίων με χρήση άλλων αγωνιστών της συσσωρευσης αιμοπεταλίων.

#### Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και την καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του ibrutinib στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 20 υγιείς άνδρες και γυναίκες σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή εκτεταμένη μελέτη του QT με εικονικό φάρμακο και θετικά δείγματα ελέγχου. Στην υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg, το ibrutinib δεν παρέτεινε το διάστημα QTc σε κανένα κλινικά σχετικό βαθμό. Το μεγαλύτερο ανώτερο όριο του 2 πλευρών 90% CI για τις προσαρμοσμένες ως προς τις αρχικές τιμές διαφορές μεταξύ του ibrutinib και του εικονικού φαρμάκου ήταν λιγότερο από 10 ms. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μείωση του διαστήματος QTc (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] σε μία  $C_{\text{max}}$  των 719 ng/ml μετά την υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### ΛΚΜ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ αξιολογήθηκαν σε μία μονή, 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 θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 43 % με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη, 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), και το 72 % είχε προχωρημένη νόσο (εξωλεμφαδενική και/ή διήθηση του μυελού των οστών) κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (screening).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 560 mg μία φορά την ημέρα μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. 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: ORR και 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, DOR= διάρκεια ανταπόκρισης, ORR= συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης

PR = μερική ανταπόκριση, NR = δεν επετεύχθη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μία 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 βορτεζομίμπης και της λεναλιδομίδης, ή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου/προγνωστικών παραγόντων, της ογκώδους νόσου, του φύλου ή της ηλικίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA αποδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη φάσης 3, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 280 ασθενείς με MCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας (Μελέτη MCL3001). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε από στόματος IMBRUVICA 560 mg μια φορά την ημέρα, για 21 ημέρες ή temsirolimus 175 mg ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 8, 15 του πρώτου κύκλου ακολουθούμενο από 75 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 για κάθε επόμενο κύκλο 21-ημερών. Η θεραπεία και στα δύο σκέλη συνεχίστηκε έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 34; 88 έτη), 74% ήταν άρρενες και 87% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση ήταν 43 μήνες και ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 9 θεραπείες),

συμπεριλαμβανομένου 51% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπεία, 18% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη, 5% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 24% που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών παρουσίαζε ογκώδη νόσο ( $\geq 5$  cm), 21% παρουσίαζε βαθμολογία υψηλού κινδύνου κατά Simplified MIP1, 60% παρουσίαζε εξωλεμφαδενική νόσο και 54% παρουσίαζε διήθηση του μυελού των οστών κατά τον έλεγχο.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη MCL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και η καμπύλη Kaplan Meier για την PFS στην Εικόνα 1.

**Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΔΚΜ (Μελέτη MCL3001)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS <sup>a</sup>		
Διάμεση PFS (95% CI), (μήνες)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Τιμή-P	p < 0,0001	

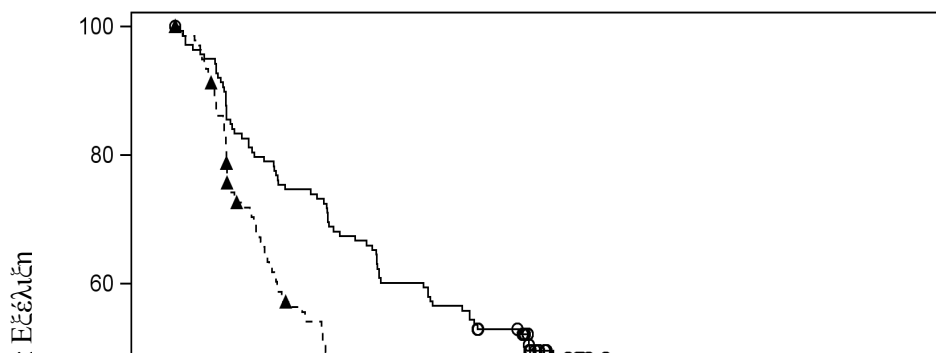
NE = μη εκτιμήσιμη, HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης,

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

<sup>a</sup> αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC

Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με ibrutinib παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων εκ της νόσου τους έναντι του temsirolimus (27% έναντι 52%) και ο χρόνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων που παρουσιάστηκε ήταν πιο αργός με την ibrutinib έναντι του temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη μελέτη MCL3001**



## *ΧΛΛ*

*Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ*

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης 3 μελέτη (PCYC-1115-CA) του IMBRUVICA έναντι χλωραμβουκίλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, οι οποίοι ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι ασθενείς ηλικίας 65 έως 70 ετών έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που αποκλείει τη χρήση πρώτης γραμμής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς (n = 269) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg μία φορά την ημέρα έως εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή χλωραμβουκίλη με δόση έναρξης 0,5 mg/kg τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών για ένα μέγιστο αριθμό 12 κύκλων, με επιτρεπόμενη αύξηση της δόσης σε κάθε ασθενή έως 0,8 mg/kg με βάση την ανοχή. Μετά από επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που λάμβαναν χλωραμβουκίλη μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε λήψη ibrutinib.

Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος 65 έως 90 έτη), το 63% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης το 91% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG και το 9% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 2 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν 269 ασθενείς με ΧΛΛ. Στην έναρξη της μελέτης, το 45% των ασθενών βρίσκονταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 35% είχαν τουλάχιστον έναν όγκο  $\geq 5$  cm, το 39% είχαν αναιμία στην έναρξη, το 23% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 65% είχαν αυξημένη  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνη σε επίπεδα  $> 3.500$  mcg/l, το 47% είχαν CrCL  $< 60$  ml/min και το 20% των ασθενών είχαν εξάλειψη του 11q.

Η αξιολόγηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από την επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη ΧΛΛ (IWCLL) έδειξε μία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου κατά 84% στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη PCYC-1115-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3, αντίστοιχα.

Στον πληθυσμό ITT υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαρκής βελτίωση των αιμοπεταλίων ή της αιμοσφαιρίνης υπέρ του ibrutinib έναντι της χλωραμβουκίλης. Στους ασθενείς με κυτταροπενίες στην έναρξη της μελέτης, η διαρκής αιματολογική βελτίωση είχε ως εξής: αιμοπετάλια 77,1% έναντι 42,9%, αιμοσφαιρίνη 84,3% έναντι 45,5% για το ibrutinib και τη χλωραμβουκίλη, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα στη Μελέτη PCYC-1115-CA**

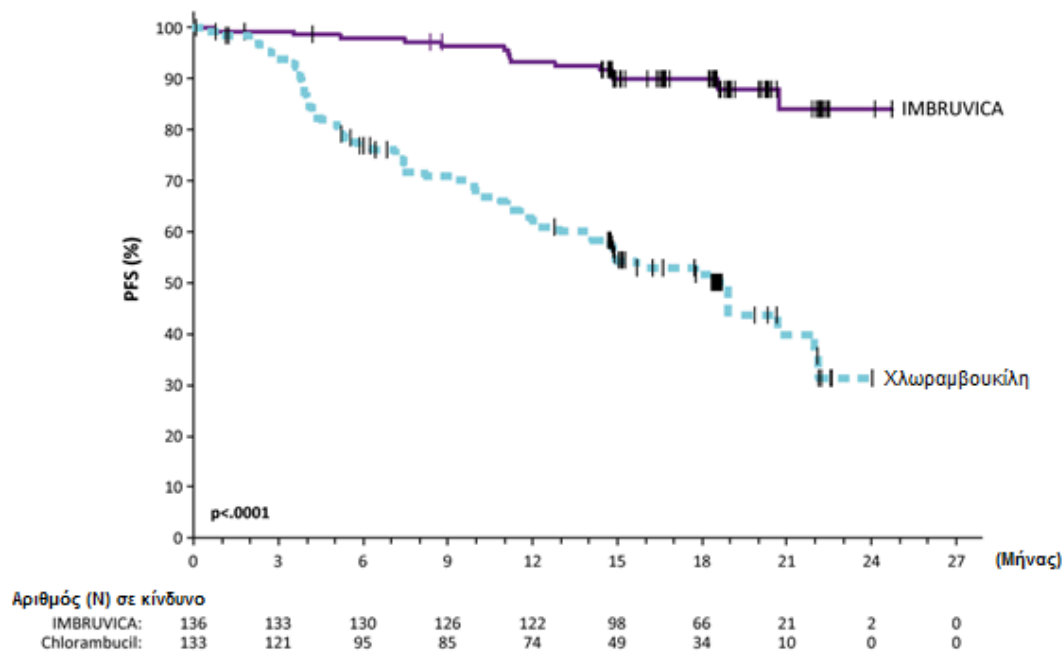
Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 136	Χλωραμβουκίλη N = 133
<b>PFS<sup>α</sup></b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,9 (14,1, 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091, 0,283)	
<b>ORR<sup>α</sup> (CR +PR)</b>	82,4%	35,3%
Τιμή P	< 0,0001	
<b>OS<sup>β</sup></b>		
Αριθμός θανάτων (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048, 0,558)	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = αναλογία κινδύνου, CR = πλήρης ανταπόκριση, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση

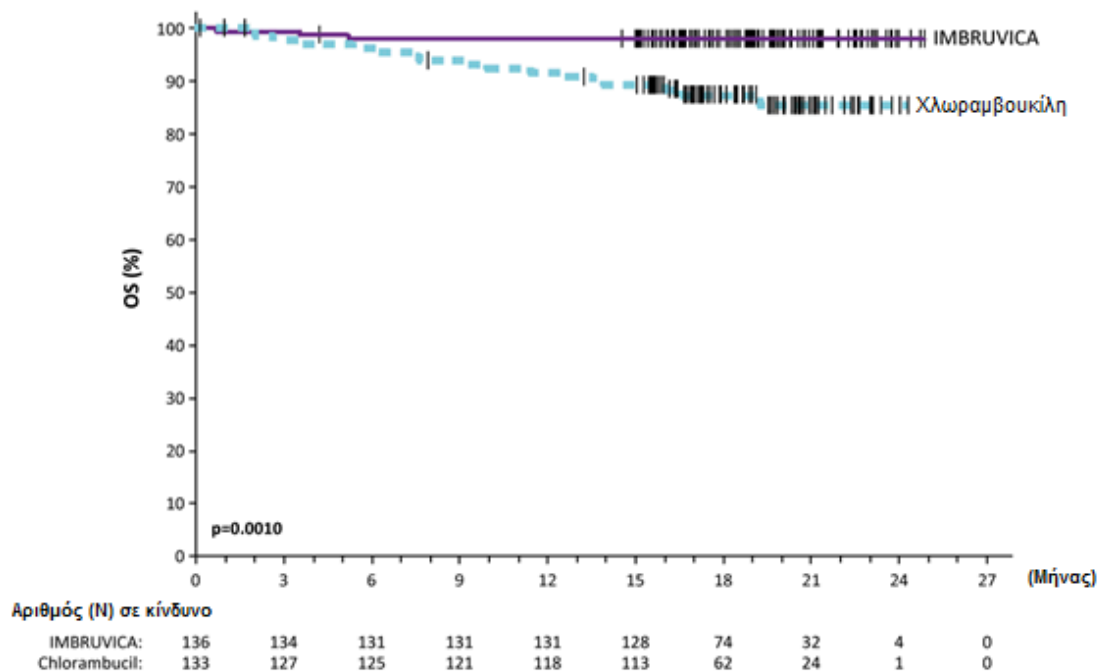
<sup>α</sup> Αξιολογήθηκε από την επιτροπή IRC, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18,4 μήνες

<sup>β</sup> Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε αμφότερα τα σκέλη,  $p < 0,005$  για την OS

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA**



**Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA**



*Ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ καταδείχθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη και σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη (PCYC-1102-CA) συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν 420 mg μία φορά την ημέρα. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της 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 προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 98,0 % με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, 86,3 % με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, 39,2 % με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη και 19,6 % με προηγούμενη θεραπεία με οφατουμουμάμπη. 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 IWCLL 2008 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 τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης 3 του IMBRUVICA έναντι της οφατουμουμάμπης (PCYC-1112-CA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι ασθενείς ( $n = 391$ ) τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, είτε οφατουμουμάμπη για έως και 12 δόσεις (300/2.000 mg). Πενήντα επτά ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν 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 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 5.

**Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη PCYC-1112-CA)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 195	Οφατουμουμάμπη N = 196
Διάμεση PFS	Δεν έχει επιτευχθεί	8.1 μήνες
	HR = 0,215 (95 % CI: 0.146, 0.317]	
OS <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>	
ORR <sup>δ,ε</sup> (%)	42,6	4,1
ORR συμπεριλαμβανομένης της μερικής ανταπόκρισης με λεμφοκυττάρωση <sup>δ</sup> (%)	62,6	4,1

HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση

<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 6).

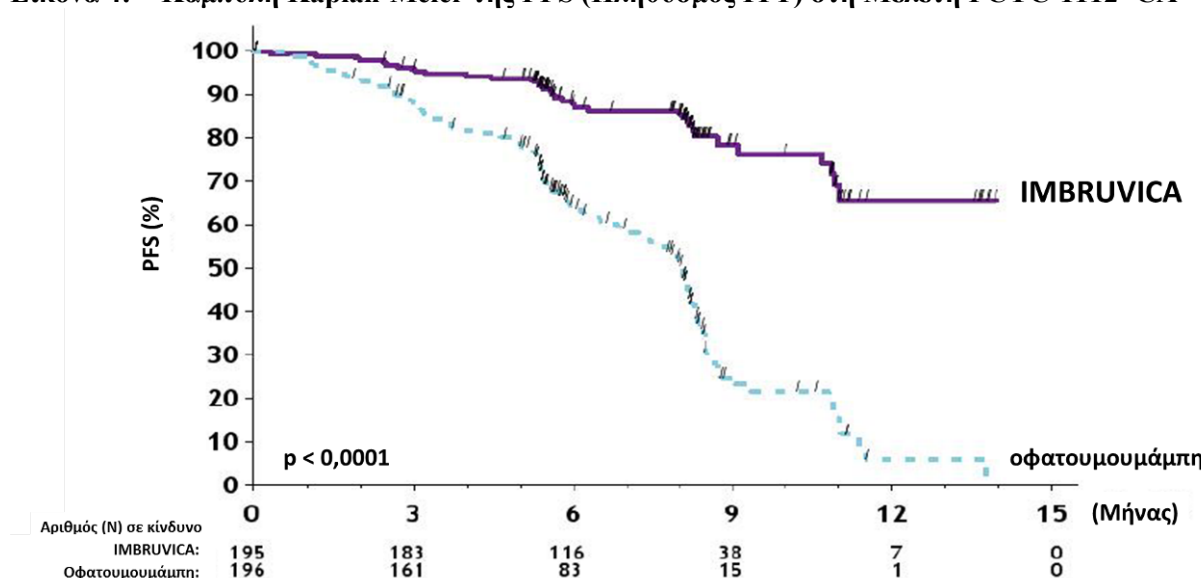
**Πίνακας 6: Ανάλυση υποομάδας της PFS (Μελέτη PCYC-1112-CA)**

	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 4.

**Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1112- CA**



#### Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για ΧΛΛ, αξιολογήθηκαν επιπλέον σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή φάσης 3μελέτης του IMBRUVICA σε συνδυασμό με BR έναντι εικονικού + BR (Μελέτη CLL3001). Οι ασθενείς (n = 578) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με BR έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν BR για μέγιστο χρονικό διάστημα 6 κύκλων 28-ημερών. Η μπενδαμουστίνη δόθηκε σε δόση 70 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε 30 λεπτά στον Κύκλο 1, τις Ημέρες 2 και 3, και στους Κύκλους 2-6, τις Ημέρες 1 και 2 για συνολικά έως 6 κύκλους. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m<sup>2</sup> κατά τον πρώτο κύκλο, Ημέρα 1 και 500 mg/m<sup>2</sup> στους Κύκλους από 2 έως 6, Ημέρα 1. Ενενήντα ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο + BR διασταυρώθηκαν για να λάβουν το IMBRUVICA ακολούθως της επιβεβαίωσης εξέλιξης από την επιτροπή IRC. Η Διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος, 31 έως 86 έτη), 66% ήταν άρρενες, και 91% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6 έτη και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 56% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, 26% είχαν del11q.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη CLL3001)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + BR N = 289	Εικονικό φάρμακο + BR N = 289
PFS <sup>α</sup>		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν έχει επιτευχθεί	13,3 (11,3, 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150, 0,276]	
ORR <sup>β</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>γ</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385, 1,024]	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = αναλογία κινδύνου ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

<sup>α</sup> Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC.

<sup>β</sup> Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC, ORR (πλήρης ανταπόκριση, πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση).

<sup>γ</sup> Η Διάμεση Συνολική επιβίωση δεν επιτυγχάνεται και για τα δύο σκέλη.

## WM

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε WM (IgM- εκκριτικό λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα) αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή 63 ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη (εύρος: 44 έως 86 έτη), το 76 % ήταν άρρενες και το 95 % Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 74 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή IgM του ορού ήταν 3,5 g/dl, και 60 % των ασθενών ήταν αναιμικοί (αιμοσφαιρίνη  $\leq$  11 g/dl ή 6,8 mmol/l).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 420 mg μία φορά την ημέρα μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που υιοθετήθηκαν από την Τρίτη Διεθνή Ημερίδα WM. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: ORR και DOR σε ασθενείς με WM**

	<b>Σύνολο (N = 63)</b>
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Διάμεση DOR μήνες (εύρος)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, NR = δεν επετεύχθη, MR = ελάχιστη ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, ORR = MR+PR+VGPR

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,7-13,4 μήνες).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης από μία IRC και επέδειξαν ORR της τάξεως του 83% με ποσοστό VGPR 11% και ποσοστό PR 51%.

### 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, στη ΧΛΛ και στο λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL) (για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση, βλέπε παράγραφο 4.2).

## **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  $\pm$  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 μη νηστείας) ή 2 ώρες μετά από πλούσιο σε λιπαρά πρωινό.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, συγκριτικά με χορήγηση μόνο ibrutinib, οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (90% CI) ήταν 83% (68-102%), 92% (78-110%), και 38% (26-53%) για τις  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , και  $C_{max}$ , αντίστοιχα.

### 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.

### Βιομετασχηματισμός

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 [ $^{14}\text{C}$ ]-ibrutinib σε υγιή άτομα, περίπου το 90% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε εντός 168 ωρών, με την πλειονότητα (80%) να απεκκρίνεται στα κόπρανα και < 10% να απεκκρίνεται στα ούρα. Το αμετάβλητο ibrutinib αντιστοιχούσε στο 1% περίπου του ραδιοσημασμένου απεκκριθέντος 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. Μια μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία πραγματοποιήθηκε σε άτομα χωρίς καρκίνο όπου χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 140 mg φαρμακευτικού προϊόντος σε συνθήκες νηστείας. Η επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, αλλά κατά μέσο όρο μια αύξηση 2,7, 8,2 και 9,8 φορές στην έκθεση με ibrutinib ( $\text{AUC}_{\text{last}}$ ) παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια (n = 6: Child-Pugh class A), μέτρια (n = 10: Child-Pugh class B) και σοβαρή (n = 8: Child-Pugh class C) 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 αντίστοιχη αύξηση στην έκθεση του μη δεσμευμένου ibrutinib ( $AUC_{unbound, last}$ ) εκτιμάται ότι θα είναι 4,1-, 9,8- 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 το ibrutinib είναι ασθενής αναστρέψιμος αναστολέας του CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, και του εντερικού (αλλά όχι ηπατικού) CYP3A4 και δεν εμφανίζει κλινικά σχετιζόμενη χρονο-εξαρτώμενη αναστολή των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Ο διυδροδιολικός μεταβολίτης του ibrutinib είναι ασθενής αναστολέας των CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2D6. Ο διυδροδιολικός μεταβολίτης είναι κατά μέγιστο ένας ασθενής επαγωγέας των ισοενζύμων CYP450 *in vitro*. Παρόλο που το ibrutinib είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, δεν έχει κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στην δική του έκθεση.

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

*In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι το ibrutinib δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, ούτε άλλων μεγάλων μεταφορέων, εκτός του OCT2. Ο μεταβολίτης της διυδροδιόλης και άλλοι μεταβολίτες είναι υποστρώματα της P-gp. Το ibrutinib είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-gp και της BCRP (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 αμφοτέρω τα είδη. Βάσει της μέσης έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 560 mg/ημέρα, οι λόγοι της AUC ήταν 2,6 και 21 στο NOAEL στους άρρενες και θήλειες αρουραίους, και 0,4 και 1,8 στο NOAEL στους άρρενες και θήλειες σκύλους, αντίστοιχα. Τα όρια του Χαμηλότερου Επιπέδου Παρατήρησης Επιπτώσεων (LOEL) (60 mg/kg/ημέρα) στον σκύλο ήταν 3,6 φορές (στους άρρενες) και 2,3 φορές (στους θήλειες). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μέτρια παγκρεατική ατροφία λοβών (η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη) σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg στους άρρενες αρουραίους (όριο έκθεσης AUC 2,6 φορές) και δεν παρατηρήθηκε στους θήλειες αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 21,3-φορές). Ήπια μείωση στο δοκιδώδες και το φλοιώδες οστό παρατηρήθηκε στους θήλειες 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*

Το ibrutinib δεν ήταν καρκινογόνο σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών στο διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από στόματος δόσεις έως 2000 mg/kg/ημέρα με ένα περιθώριο έκθεσης περίπου 23 (άρρενες) έως 37 (θήλειες) φορές την AUC του ibrutinib στον άνθρωπο σε δόση 560 mg ημερησίως. 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 μειζόνων 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).

Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib σε δόση 15 mg/kg/ημέρα ή μεγαλύτερη συσχετίστηκε με σκελετικές δυσπλασίες (συνένωση στερνιδίων) και το ibrutinib στη δόση των 45 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση. Το ibrutinib προκάλεσε δυσπλασίες στα κουνέλια στη δόση των 15 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,0 φορές η έκθεση (AUC) σε ασθενείς με ΛΚΜ στους οποίους χορηγείται ibrutinib στη δόση των 560 mg την ημέρα και 2,8 φορές η έκθεση σε ασθενείς με ΧΛΛ ή WM που λαμβάνουν ibrutinib στη δόση των 420 mg την ημέρα). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,7 φορές η AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

#### *Γονιμότητα*

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (HED 16 mg/kg/ημέρα).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)

#### Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 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**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Οκτωβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **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>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.

*Έκδοχα με γνωστή δράση*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 140 mg περιέχει 28 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.

*Έκδοχα με γνωστή δράση*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 280 mg περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.

*Έκδοχα με γνωστή δράση*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 420 mg περιέχει 84 mg μονοϋδρικής λακτόζης .

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.

*Έκδοχα με γνωστή δράση*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 560 mg περιέχει 112 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κιτρινοπράσινα έως πράσινα στρογγυλά δισκία (9 mm) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «140» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μωβ επιμήκη δισκία (15 mm σε μήκος και 7 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «280» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κιτρινοπράσινα έως πράσινα επιμήκη δισκία (17,5 mm σε μήκος και 7,4 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «420» στην άλλη πλευρά.

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κίτρινα έως πορτοκαλί επιμήκη δισκία (19 mm σε μήκος και 8,1 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «560» στην άλλη πλευρά.



## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλέπε παράγραφο 5.1.).

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμπη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Το IMBRUVICA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειοανοσοθεραπεία.

### 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

##### *ΛΚΜ*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία του ΛΚΜ είναι 560 mg μία φορά την ημέρα.

##### *ΧΛΛ και WM*

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ΧΛΛ είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό είναι 420 mg μία φορά την ημέρα (για τις λεπτομέρειες των σχημάτων συνδυασμού, βλέπε παράγραφο 5.1). Η συνιστώμενη δόση για την θεραπεία της WM είναι 420 mg μία φορά την ημέρα.

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 ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 280 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Η δόση του ibrutinib θα πρέπει να μειώνεται στα 140 mg μία φορά την ημέρα 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 οποιασδήποτε 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 δόση μία φορά την ημέρα θα πρέπει να μειωθεί κατά 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:

Εμφάνιση τοξικότητας	Τροποποίηση της δόσης στο ΛΚΜ μετά από την ανάκαμψη	Τροποποίηση της δόσης στη ΧΛΛ/WM μετά από την ανάκαμψη
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 δισκία 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 περιοδικά. Χορηγήστε IMBRUVICA σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  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. Σε μία μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία, τα 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. Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση είναι τα 140 mg ημερησίως. 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 και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

##### Τρόπος χορήγησης

Το IMBRUVICA θα πρέπει να χορηγείται από στόματος μία φορά την ημέρα με ένα ποτήρι νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει 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 ήσσονα αιμορραγικά συμβάντα, όπως μώλωπας, επίσταξη και πετέχειες, και μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, μερικά θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικής αιμορραγίας, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και αιματουρίας.

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.

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.

Ο μηχανισμός των σχετιζόμενων με αιμορραγία συμβάντων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική προδιάθεση δεν έχουν μελετηθεί.

##### *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, ως ενδείκνυται.

##### *Λοιμώξεις*

Παρατηρήθηκαν λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας, ουδετεροπενικής σηψαιμίας, βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων) σε 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, ως ενδείκνυται. Εξετάστε το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές, σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του ibrutinib στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχρησιμοποιούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, καθώς και επαναληπτικών νευρολογικών αξιολογήσεων.

### *Κυτταροπενίες*

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

### *Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με IMBRUVICA, έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD). Παρακολουθείτε τους ασθενείς για πιθανή ανάπτυξη πνευμονικών συμπτωμάτων ενδεικτικών για ILD. Αν αναπτυχθούν συμπτώματα, διακόψτε το IMBRUVICA και αντιμετωπίστε κατάλληλα τη διάμεση πνευμονοπάθεια. Αν τα συμπτώματα επιμένουν εξετάσετε τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με IMBRUVICA και ακολουθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης.

### *Καρδιακή αρρυθμία*

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

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία και / ή συμπτώματα κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, το IMBRUVICA θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται και να διενεργείται μία λεπτομερής αξιολόγηση κλινικού οφέλους/κινδύνου πριν την πιθανή επανέναρξη της θεραπείας.

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.

### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

Σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με θεραπεία με IMBRUVICA. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου είναι εκείνοι με υψηλό φορτίο όγκου πριν τη θεραπεία. Παρακολουθήστε στενά τους ασθενείς και λάβετε τις κατάλληλες προφυλάξεις.

### *Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*

Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα σύγκρισης σε συγκεντρωτικές συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

### *Ιική επανενεργοποίηση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν IMBRUVICA. Θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για την κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) πριν την έναρξη της θεραπείας με IMBRUVICA. Για τους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη από HBV, συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ιατρού με εξειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Εάν οι ασθενείς έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα Β, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα πριν την έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση και διαχείριση του ασθενή θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β.

### *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου*

Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με IMBRUVICA ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε ibrutinib και συνεπώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας. Αντίθετα, η συγχορήγηση 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 αναστολείς του CYP3A4 και ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατό, και η συγχορήγηση 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).

#### *Δυσανεξία σε έκδοχα*

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

Το ibrutinib μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4).

#### 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 οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγονται.

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός πολύ 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 νηστείας, έδειξαν ότι ο ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει την AUC του ibrutinib κατά 14 φορές. Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του ισχυρού CYP3A4 αναστολέα βορικοναζόλη αύξησε την  $C_{max}$  κατά 6,7 φορές και την AUC κατά 5,7 φορές. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ινδιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, κομπισιστάτη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) 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 για το διάστημα χρήσης του αναστολέα ή διακόψτε προσωρινά το IMBRUVICA (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*

Σε ασθενείς με κακοήθειες εκ των Β-λεμφοκυττάρων που λάμβαναν IMBRUVICA με φαγητό, η συγχορήγηση του CYP3A4 αναστολέα ερυθρομυκίνη αύξησε την  $C_{max}$  κατά 3,4 φορές και την AUC κατά 3,0 φορές. Εάν ενδείκνυται η χορήγηση ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, αταζαναβίρη, σιπροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, διλτιαζέμη, φοσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη), μειώστε τη δόση του IMBRUVICA στα 280 mg 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 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 ριφαμπικίνης, 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, ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη). Τα σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) αντενδείκνυται 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.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Μία χαμηλότερη  $C_{max}$  παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας, στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η χαμηλότερη  $C_{max}$  θα έχει κλινική σημασία, και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου (π.χ., αναστολείς αντλίας πρωτονίων) έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς περιορισμούς στις πιλοτικές κλινικές μελέτες.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβάλλονται από το ibrutinib

Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της P-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) *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 και την BCRP μετά από μία θεραπευτική δόση. Για να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο για μια αλληλεπίδραση στη γαστρεντερική οδό, τα από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος, υποστρώματα της P-gp ή της BCRP, όπως είναι η διγοξίνη ή η μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA. Το ibrutinib μπορεί επίσης να αναστείλει την BCRP στο ήπαρ και να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που υπόκεινται σε BCRP-μεσολάβηση ηπατικής εκροής, όπως η ροσουβαστατίνη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, το ibrutinib είναι ένας ασθενής αναστρέψιμος αναστολέας έναντι του CYP3A4 στο εντερικό σύστημα και μπορεί επομένως να αυξήσει την έκθεση στα CYP3A4 υποστρώματα ευαίσθητα στο CYP3A μεταβολισμό του εντέρου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή. Πρέπει να δίνεται προσοχή αν συγχορηγηθεί ibrutinib με CYP3A4 υποστρώματα που χορηγήθηκαν από στόματος με στενό θεραπευτικό εύρος (όπως διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους).

Βάσει δεδομένων *in vitro*, το ibrutinib είναι ένας ασθενής CYP2B6 επαγωγέας και μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την έκφραση των άλλων ενζύμων και μεταφορέων που ρυθμίζονται μέσω του ιδιοσυστασιακού υποδοχέα ανδροστανής (CAR), π.χ. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 και MRP2. Η κλινική συσχέτιση δεν είναι γνωστή, αλλά η έκθεση στα υποστρώματα του CYP2B6 (όπως εφαιβιρένζη και βουπροπιόνη) και των συν-ρυθμιζόμενων ενζύμων μπορεί να μειωθεί μετά από συγχορήγηση με ibrutinib.

#### 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 έγκυες 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.

##### Κύηση

Το IMBRUVICA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του IMBRUVICA σε έγκυες γυναίκες. 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 για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMBRUVICA.

##### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (Ανθρώπινη Ισοδύναμη Δόση [HED] 16 mg/kg/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του ibrutinib στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IMBRUVICA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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 μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 981 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA σε τρεις κλινικές μελέτες φάσης 2 και σε τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΛΚΜ στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 560 mg μία φορά την ημέρα και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ΧΛΛ ή WM στις κλινικές μελέτες έλαβαν IMBRUVICA στα 420 mg μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες 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, η ουδετεροπενία, η αιμορραγία (π.χ. μώλωπες) το μυοσκελετικό άλγος, η ναυτία, το εξάνθημα και η πυρεξία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες 3<sup>ου</sup>/4<sup>ου</sup> βαθμού ( $\geq 5\%$ ) ήταν ουδετεροπενία, η πνευμονία, η θρομβοπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με ibrutinib για κακοήθειες Β-κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 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  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν

να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στην κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση σε ασθενείς με κακοήθειες των Β-κτυτάρων<sup>†</sup>**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα (Όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία* <sup>#</sup>	16	10
		Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	19	1
		Παραρρινοκολπίτιδα*	11	1
Δερματική λοίμωξη*		10	3	
	Συχνές	Σηψαιμία* <sup>#</sup>	4	4
		Ουρολοίμωξη	9	2
	Όχι συχνές	Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β <sup>@</sup>	<1	<1
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συχνές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος*	6	1
		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	3	<1
		Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	2	<1
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	30	26
		Θρομβοπενία	20	10
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	5	5
		Λευκοκυττάρωση	2	1
	Λεμφοκυττάρωση	2	1	
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λευκόστασης	<1	<1
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια* <sup>#,α</sup>	2	<1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>α</sup>	1	1
		Υπερουριχαιμία	7	2
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία	13	1
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια <sup>α</sup>	5	<1
		Ζάλη	9	0
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση	7	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	6	3
		Κοιλιακή ταχυαρρυθμία* <sup>β</sup>	1	0
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία* <sup>#</sup>	30	1
		Μώλωπες*	22	<1
	Συχνές	Υποσκληρίδιο αιμάτωμα <sup>#</sup>	1	1
		Επίσταξη	8	<1
	Πετέχειες	7	0	
		Υπέρταση*	10	4
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια	41	3
		Έμετος	14	<1
		Στοματίτιδα*	13	1
		Ναυτία	27	1
		Δυσκοιλιότητα	16	<1
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια* <sup>α</sup>	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα*	22	2
		Κνίδωση <sup>α</sup>	1	<1
		Ερύθημα <sup>α</sup>	2	0
		Ρήξη όνυχα <sup>α</sup>	2	0
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα <sup>α</sup>	<1	<1
		Υποδερματίτιδα* <sup>α</sup>	<1	0
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>α</sup>	Μη γνωστές	Μη γνωστές	



Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία Μυϊκοί σπασμοί Μυοσκελετικό άλγος*	12 14 28	1 <1 3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία Περιφερικό οίδημα	20 14	2 1

† Οι συχνότητες στρογγυλοποιούνται στον πλησιέστερο ακέραιο.

\* Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

# Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

@ Χρησιμοποιήθηκε ο χαμηλότερος όρος (LLT) για την επιλογή

α Αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

β Συχνότητα υπολογισμένη από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Από τους 981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA για κακοήθειες Β-κυττάρων, το 5 % διέκοψε τη θεραπεία πρωτίστως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονταν πνευμονία, κοιλιακή μαρμαρυγή και αιμορραγία. Ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες οδήγησαν σε μείωση της δόσης παρατηρήθηκαν στο 6 % περίπου των ασθενών.

#### *Ηλικιωμένοι*

Από τους 981 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IMBRUVICA, το 62 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη. Πνευμονία 3<sup>ου</sup> ή μεγαλύτερου βαθμού εμφανίστηκε συχνότερα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών υπό θεραπεία με IMBRUVICA (13 % των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 7 % των ασθενών ηλικίας < 65 ετών).

### 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 υγείας 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/ημέρα). Σε μία ξεχωριστή μελέτη, ένα υγιές άτομο που έλαβε μία δόση των 1.680 mg παρουσίασε αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων βαθμού 4 [Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)]. 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 ΛΚΜ, του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL), του

οζώδους λεμφώματος και της ΧΛΛ. Ο καίριος ρόλος της BTK στη σηματοδότηση μέσω των επιφανειακών υποδοχέων των B-κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των απαραίτητων μονοπατιών για την κυκλοφορία, χημειοταξία και προσκόλληση των B-κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ibrutinib αναστέλλει αποτελεσματικά τον κακοήγη πολλαπλασιασμό και επιβίωση των B-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  $\geq 5.000/\text{mcl}$ ), η οποία συχνά σχετίζεται με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η επίδραση αυτή έχει παρατηρηθεί, επίσης, στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ 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 αμφότερους τους τύπους της νόσου, η λεμφοκυττάρωση συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με IMBRUVICA και συνήθως αποδράμει σε διάμεσο διάστημα 8,0 εβδομάδων στους ασθενείς με ΛΚΜ και 14 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΛΛ. Σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση στον αριθμό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (π.χ.  $> 400.000/\text{mcl}$ ).

Η λεμφοκυττάρωση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με WM υπό θεραπεία με IMBRUVICA.

#### Συσώρευση αιμοπεταλίων *in vitro*

Σε μία *in vitro* μελέτη, το ibrutinib κατέδειξε αναστολή της προκαλούμενης από το κολλαγόνο συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Το ibrutinib δεν έδειξε ουσιαστική αναστολή της συσώρευσης αιμοπεταλίων με χρήση άλλων αγωνιστών της συσώρευσης αιμοπεταλίων.

#### Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και την καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του ibrutinib στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 20 υγιείς άνδρες και γυναίκες σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή εκτεταμένη μελέτη του QT με εικονικό φάρμακο και θετικά δείγματα ελέγχου. Στην υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg, το ibrutinib δεν παρέτεινε το διάστημα QTc σε κανένα κλινικά σχετικό βαθμό. Το μεγαλύτερο ανώτερο όριο του 2 πλευρών 90% CI για τις προσαρμοσμένες ως προς τις αρχικές τιμές διαφορές μεταξύ του ibrutinib και του εικονικού φαρμάκου ήταν λιγότερο από 10 ms. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μείωση του διαστήματος QTc (-5.3 ms [90% CI: -9.4, -1.1] σε μία  $C_{\text{max}}$  των 719 ng/ml μετά την υπερθεραπευτική δόση των 1.680 mg).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### ΛΚΜ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ αξιολογήθηκαν σε μία μονή, 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 θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 43 % με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη, 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 ( $\geq 5 \text{ cm}$ ), το 49 % είχε βαθμολογία υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον δείκτη MIPI (Simplified MCL International Prognostic Index), και το 72 % είχε προχωρημένη νόσο (εξωλεμφαδενική και/ή διήθηση του μυελού των οστών) κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (screening).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 560 mg μία φορά την ημέρα μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. 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: ORR και 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, DOR= διάρκεια ανταπόκρισης, ORR= συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης

PR = μερική ανταπόκριση, NR = δεν επετεύχθη

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω από μία 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 βορτεζομίμπης και της λεναλιδομίδης, ή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου/προγνωστικών παραγόντων, της ογκώδους νόσου, του φύλου ή της ηλικίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA αποδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη φάσης 3, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλάμβανε 280 ασθενείς με MCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας (Μελέτη MCL3001). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε από στόματος IMBRUVICA 560 mg μια φορά την ημέρα, για 21 ημέρες ή temsirolimus 175 mg ενδοφλέβια τις Ημέρες 1, 8, 15 του πρώτου κύκλου ακολουθούμενο από 75 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 για κάθε επόμενο κύκλο 21-ημερών. Η θεραπεία και στα δύο σκέλη συνεχίστηκε έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 34; 88 έτη), 74% ήταν άρρενες και 87% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος χρόνος από την διάγνωση ήταν 43 μήνες και ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 9 θεραπείες), συμπεριλαμβανομένου 51% με προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, 18% με προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμπη, 5% με προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 24% που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Κατά την έναρξη, το 53% των ασθενών παρουσίαζε ογκώδη νόσο ( $\geq 5$  cm), 21% παρουσίαζε βαθμολογία υψηλού κινδύνου κατά Simplified MIPI, 60% παρουσίαζε εξωλεμφαδενική νόσο και 54% παρουσίαζε διήθηση του μυελού των οστών κατά τον έλεγχο.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) για το μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη MCL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και η καμπύλη Kaplan Meier για την PFS στην Εικόνα 1.

**Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΛΚΜ (Μελέτη MCL3001)**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>IMBRUVICA N = 139</b>	<b>Temsirolimus N = 141</b>
PFS <sup>a</sup>		
Διάμεση PFS (95% CI), (μήνες)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4

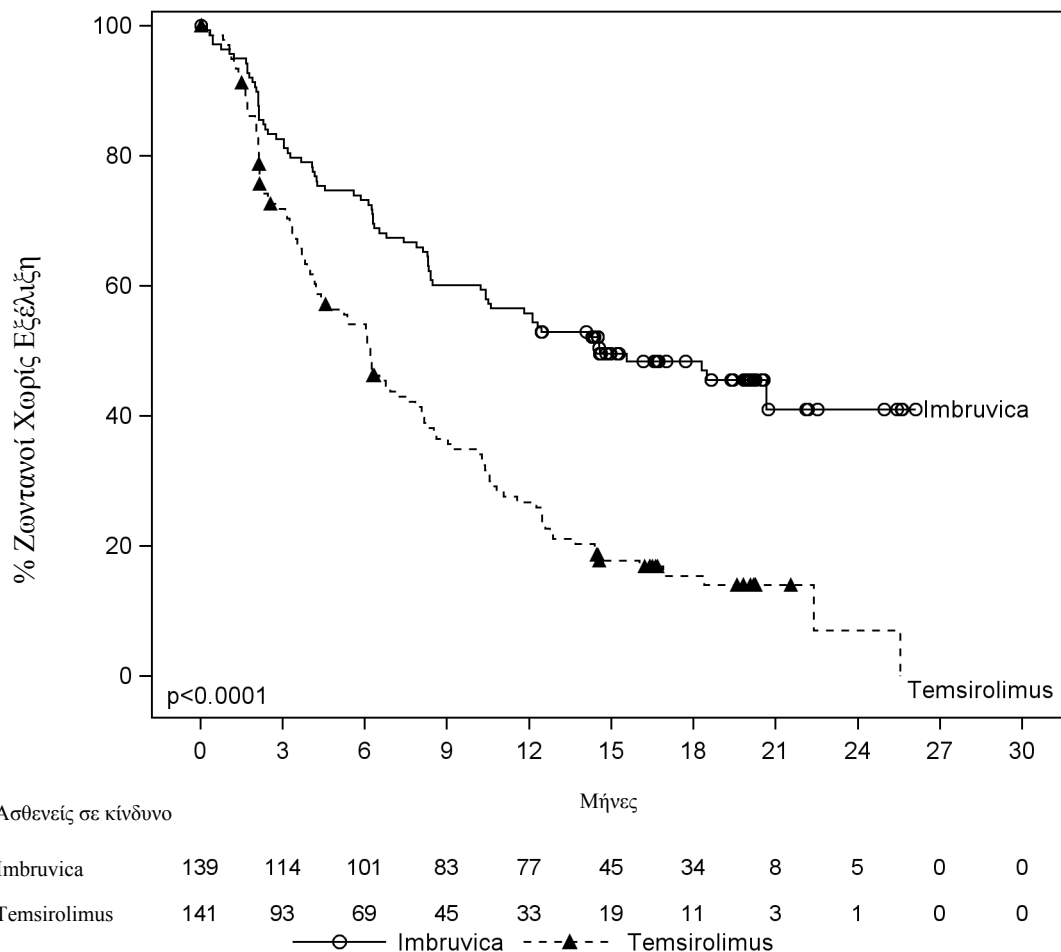
Τιμή-P	p < 0,0001
--------	------------

NE = μη εκτιμήσιμη, HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης,  
PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

<sup>α</sup> αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC

Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό θεραπεία με ibrutinib παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων εκ της νόσου τους έναντι του temsirolimus (27% έναντι 52%) και ο χρόνος επιδείνωσης των συμπτωμάτων που παρουσιάστηκε ήταν πιο αργός με την ibrutinib έναντι του temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (ITT Πληθυσμός) στη μελέτη MCL3001**



### ΧΛΛ

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία για ΧΛΛ

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης 3 μελέτη (PCYC-1115-CA) του IMBRUVICA έναντι χλωραμβουκίλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για ΧΛΛ, οι οποίοι ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι ασθενείς ηλικίας 65 έως 70 ετών έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία συννοσηρότητα που αποκλείει τη χρήση πρώτης γραμμής χημειο-ανοσοθεραπείας με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς (n = 269) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg μία φορά την ημέρα έως εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή χλωραμβουκίλη με δόση έναρξης 0,5 mg/kg τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών για ένα μέγιστο αριθμό 12 κύκλων, με επιτρεπόμενη αύξηση της δόσης σε κάθε ασθενή έως 0,8 mg/kg με βάση την ανοχή. Μετά από επιβεβαιωμένη εξέλιξης της νόσου, οι ασθενείς που λάμβαναν χλωραμβουκίλη μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε λήψη ibrutinib.

Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος 65 έως 90 έτη), το 63% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Στην έναρξη της μελέτης το 91% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 0 ή 1

κατά ECOG και το 9% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας 2 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν 269 ασθενείς με ΧΛΛ. Στην έναρξη της μελέτης, το 45% των ασθενών βρίσκονταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο (Στάδιο III ή IV κατά Rai), το 35% είχαν τουλάχιστον έναν όγκο  $\geq 5$  cm, το 39% είχαν αναιμία στην έναρξη, το 23% είχαν θρομβοπενία στην έναρξη, το 65% είχαν αυξημένη  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνη σε επίπεδα  $> 3.500$  mcg/l, το 47% είχαν CrCL  $< 60$  ml/min και το 20% των ασθενών είχαν εξάλειψη του 11q.

Η αξιολόγηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από την επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη ΧΛΛ (IWCLL) έδειξε μία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου ή εξέλιξης της νόσου κατά 84% στο σκέλος του IMBRUVICA. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη PCYC-1115-CA παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3, αντίστοιχα.

Στον πληθυσμό ITT υπήρχε μία στατιστικά σημαντική διαρκής βελτίωση των αιμοπεταλίων ή της αιμοσφαιρίνης υπέρ του ibrutinib έναντι της χλωραμβουκίλης. Στους ασθενείς με κυτταροπενίες στην έναρξη της μελέτης, η διαρκής αιματολογική βελτίωση είχε ως εξής: αιμοπετάλια 77,1% έναντι 42,9%, αιμοσφαιρίνη 84,3% έναντι 45,5% για το ibrutinib και τη χλωραμβουκίλη, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα στη Μελέτη PCYC-1115-CA**

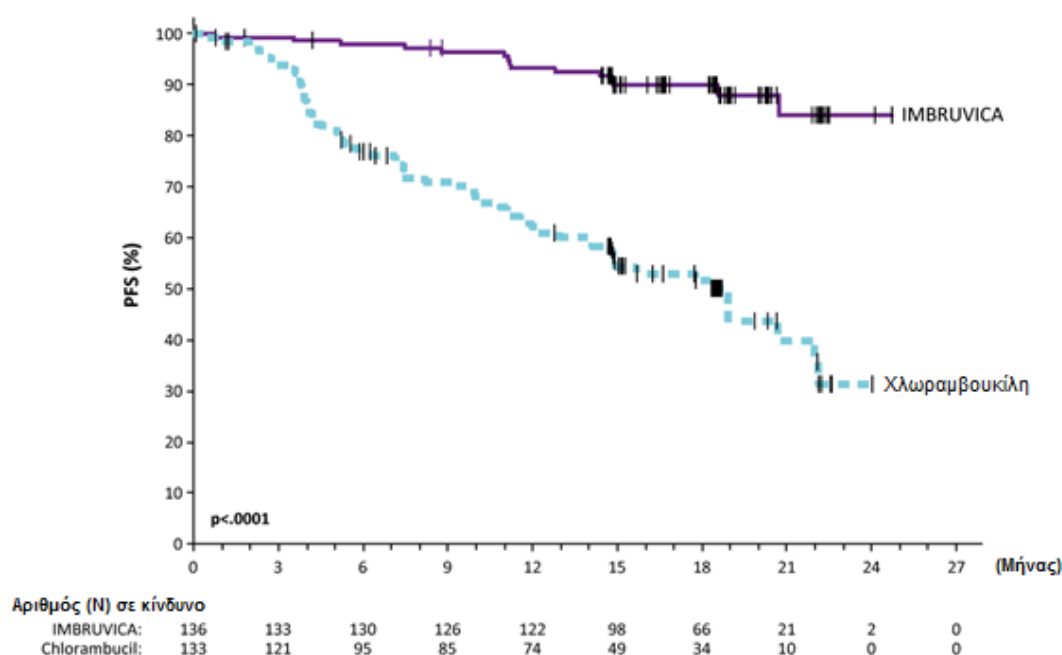
Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 136	Χλωραμβουκίλη N = 133
<b>PFS<sup>α</sup></b>		
Αριθμός συμβαμάτων (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	Δεν επετεύχθη	18,9 (14,1, 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091, 0,283)	
<b>ORR<sup>α</sup> (CR +PR)</b>	82,4%	35,3%
Τιμή P	< 0,0001	
<b>OS<sup>β</sup></b>		
Αριθμός θανάτων (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048, 0,558)	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = αναλογία κινδύνου, CR = πλήρης ανταπόκριση, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση

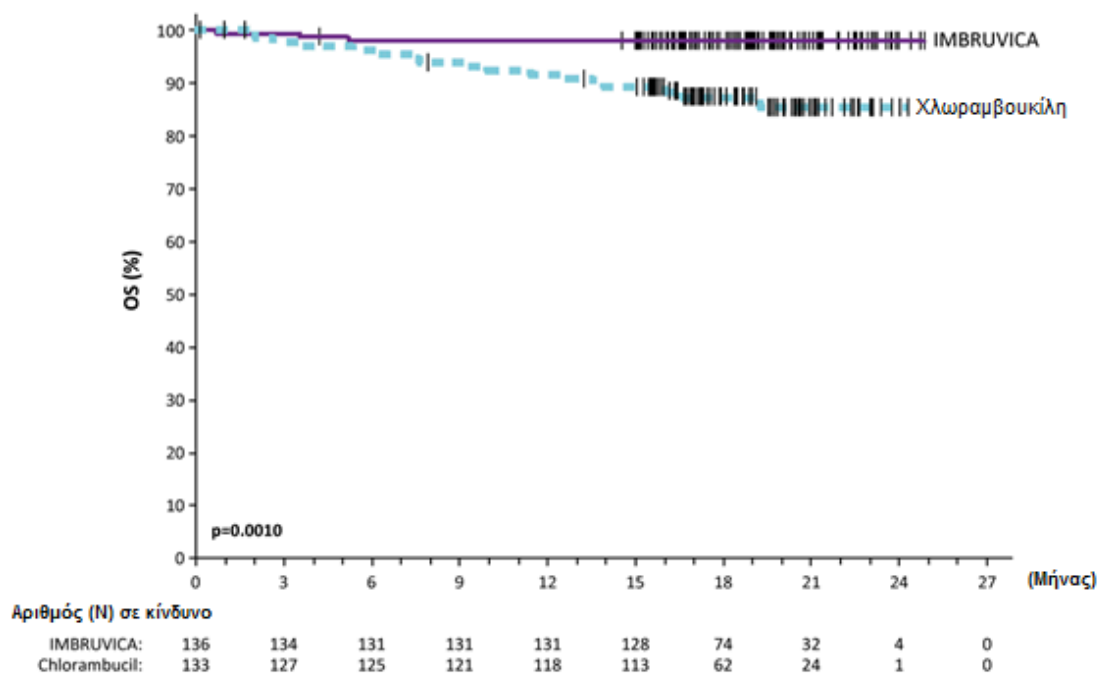
<sup>α</sup> Αξιολογήθηκε από την επιτροπή IRC, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18,4 μήνες

<sup>β</sup> Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε αμφότερα τα σκέλη,  $p < 0,005$  για την OS

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA**



**Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1115-CA**



*Ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς με ΧΛΛ καταδείχθηκαν σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη και σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη. Η ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη (PCYC-1102-CA) συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, οι οποίοι έλαβαν 420 mg μία φορά την ημέρα. Το IMBRUVICA χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της 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 προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδικό ανάλογο, 98,0 % με προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, 86,3 % με προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, 39,2 % με προηγούμενη θεραπεία με μπενδαμουστίνη και

19,6 % με προηγούμενη θεραπεία με οφατουμουμάμπη. 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 IWCLL 2008 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 εξέλιξης της 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 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 5.

**Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη PCYC-1112-CA)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA N = 195	Οφατουμουμάμπη N = 196
Διάμεση PFS	Δεν έχει επιτευχθεί	8.1 μήνες
	HR = 0,215 (95 % CI: 0.146, 0.317]	
OS <sup>a</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>	
ORR <sup>δ,ε</sup> (%)	42,6	4,1
ORR συμπεριλαμβανομένης της μερικής ανταπόκρισης με λεμφοκυττάρωση <sup>δ</sup> (%)	62,6	4,1

HR = αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση

<sup>a</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.

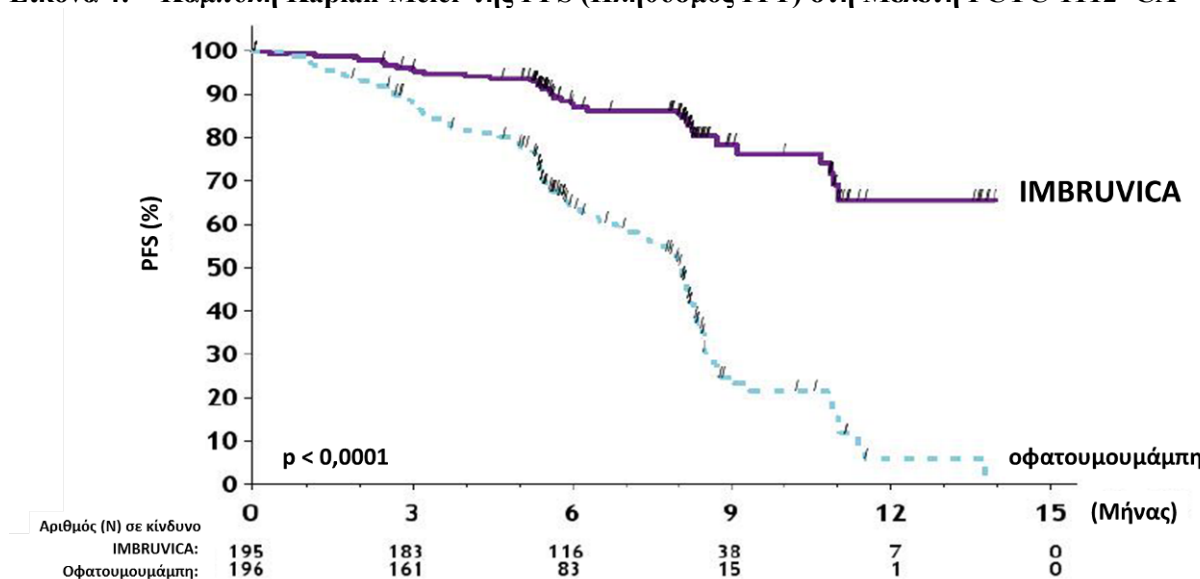
Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε όλες τις υπό εξέταση υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με και χωρίς εξάλειψη του 17p, του προκαθορισμένου παράγοντα στρωματοποίησης (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6: Ανάλυση υποομάδας της PFS (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 4.

**Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS (Πληθυσμός ITT) στη Μελέτη PCYC-1112- CA**

#### Θεραπεία συνδυασμού

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για ΧΛΛ, αξιολογήθηκαν επιπλέον σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή φάσης 3 μελέτη του IMBRUVICA σε συνδυασμό με BR έναντι εικονικού + BR (Μελέτη CLL3001). Οι ασθενείς (n = 578) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε IMBRUVICA 420 mg ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με BR έως εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν BR για μέγιστο χρονικό διάστημα 6 κύκλων 28-ημερών. Η μπενδαμουστίνη δόθηκε σε δόση 70 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε 30 λεπτά στον Κύκλο 1, τις Ημέρες 2 και 3, και στους Κύκλους 2-6, τις Ημέρες 1 και 2 για συνολικά έως 6 κύκλους. Η ριτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 375 mg/m<sup>2</sup> κατά τον πρώτο κύκλο, Ημέρα 1 και 500 mg/m<sup>2</sup> στους Κύκλους από 2 έως 6, Ημέρα 1. Ενενήντα ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο + BR διασταυρώθηκαν για να λάβουν το IMBRUVICA ακολούθως της επιβεβαίωσης εξέλιξης από την επιτροπή IRC. Η Διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος, 31 έως 86 έτη), 66% ήταν άρρενες, και 91% ήταν Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν



αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 6 έτη και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος, 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, το 56% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο  $\geq 5$  cm, 26% είχαν del11q.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CLL3001 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη CLL3001)**

Καταληκτικό σημείο	IMBRUVICA + BR N = 289	Εικονικό φάρμακο + BR N = 289
PFS <sup>α</sup>		
Διάμεση (95% CI), μήνες	Δεν έχει επιτευχθεί HR = 0,203 [95% CI: 0,150, 0,276]	13,3 (11,3, 13,9)
ORR <sup>β</sup> %	82,7	67,8
OS <sup>γ</sup>	HR = 0,628 [95% CI: 0,385, 1,024]	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = αναλογία κινδύνου ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

<sup>α</sup> Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC.

<sup>β</sup> Αξιολογήθηκε από την Επιτροπή IRC, ORR (πλήρης ανταπόκριση, πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση μυελού, λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση).

<sup>γ</sup> Η Διάμεση Συνολική επιβίωση δεν επιτυγχάνεται και για τα δύο σκέλη.

### WM

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMBRUVICA σε WM (IgM- εκκριτικό λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα) αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή 63 ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη (εύρος: 44 έως 86 έτη), το 76% ήταν άρρενες και το 95% Καυκάσιοι. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 74 μήνες και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 11 θεραπείες). Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή IgM του ορού ήταν 3,5 g/dl, και 60% των ασθενών ήταν αναιμικοί (αιμοσφαιρίνη  $\leq 11$  g/dl ή 6,8 mmol/l).

Το IMBRUVICA χορηγήθηκε από στόματος στα 420 mg μία φορά την ημέρα μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο καταληκτικό σημείο σε αυτή τη μελέτη ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) κατά την εκτίμηση του ερευνητή. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που υιοθετήθηκαν από την Τρίτη Διεθνή Ημερίδα WM. Οι ανταποκρίσεις στο IMBRUVICA εμφανίζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: ORR και DOR σε ασθενείς με WM**

	Σύνολο (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Διάμεση DOR μήνες (εύρος)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR= διάρκεια ανταπόκρισης, NR = δεν επετεύχθη, MR = ελάχιστη ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, ORR = MR+PR+VGPR

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,7-13,4 μήνες).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν επίσης από μία IRC και επέδειξαν ORR της τάξεως του 83% με ποσοστό VGPR 11% και ποσοστό PR 51%.

### 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, στη ΧΛΛ και στο λεμφοπλάσματοκυτταρικό λέμφωμα (LPL) (για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση, βλέπε παράγραφο 4.2).

## 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  $\pm$  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 μη νηστείας) ή 2 ώρες μετά από πλούσιο σε λιπαρά πρωινό.

Το ibrutinib έχει διαλυτότητα εξαρτώμενη από το pH, με μικρότερη διαλυτότητα σε υψηλότερο pH. Σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας στα οποία χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 560 mg ibrutinib μετά τη λήψη ομεπραζόλης 40 mg μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, συγκριτικά με χορήγηση μόνο ibrutinib, οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι (90% CI) ήταν 83% (68-102%), 92% (78-110%), και 38% (26-53%) για τις  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$ , και  $C_{max}$ , αντίστοιχα.

### 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.

### Βιομετασχηματισμός

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 απεκκρίθηκε εντός 168 ωρών, με την πλειονότητα (80%) να απεκκρίνεται στα κόπρανα και < 10% να απεκκρίνεται στα ούρα. Το αμετάβλητο ibrutinib αντιστοιχούσε στο 1% περίπου του ραδιοσημασμένου απεκκριθέντος 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. Μια μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία πραγματοποιήθηκε σε άτομα χωρίς καρκίνο όπου χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 140 mg φαρμακευτικού προϊόντος σε συνθήκες νηστείας. Η επίδραση της διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, αλλά κατά μέσο όρο μια αύξηση 2,7, 8,2 και 9,8 φορές στην έκθεση με ibrutinib ( $AUC_{last}$ ) παρατηρήθηκε στα άτομα με ήπια (n = 6: Child-Pugh class A), μέτρια (n = 10: Child-Pugh class B) και σοβαρή (n = 8: Child-Pugh class C) 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 αντίστοιχη αύξηση στην έκθεση του μη δεσμευμένου ibrutinib ( $AUC_{unbound, last}$ ) εκτιμάται ότι θα είναι 4,1-, 9,8- 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 το ibrutinib είναι ασθενής αναστρέψιμος αναστολέας του CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, και του εντερικού (αλλά όχι ηπατικού) CYP3A4 και δεν εμφανίζει κλινικά σχετιζόμενη χρονο-εξαρτώμενη αναστολή των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6. Ο διυδροδιολικός μεταβολίτης του ibrutinib είναι ασθενής αναστολέας των CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2D6. Ο διυδροδιολικός μεταβολίτης είναι κατά μέγιστο ένας ασθενής επαγωγέας των ισοενζύμων CYP450 *in vitro*. Παρόλο που το ibrutinib είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, δεν έχει κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στην δική του έκθεση.

### Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

*In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι το ibrutinib δεν είναι υπόστρωμα των P-gr, ούτε άλλων μεγάλων μεταφορέων, εκτός του OCT2. Ο μεταβολίτης της διυδροδιόλης και άλλοι μεταβολίτες είναι υποστρώματα της P-gr. Το ibrutinib είναι ένας *in vitro* αναστολέας της P-gr και της BCRP (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 αμφοτέρω τα είδη. Βάσει της μέσης έκθεσης (AUC) στην κλινική δόση των 560 mg/ημέρα, οι λόγοι της AUC ήταν 2,6 και 21 στο NOAEL στους άρρενες και θήλειες αρουραίους, και 0,4 και 1,8 στο NOAEL στους άρρενες και θήλειες σκύλους, αντίστοιχα. Τα όρια του Χαμηλότερου Επιπέδου Παρατήρησης Επιπτώσεων (LOEL) (60 mg/kg/ημέρα) στον σκύλο ήταν 3,6 φορές (στους άρρενες) και 2,3 φορές (στους θήλειες). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μέτρια παγκρεατική ατροφία λοβών (η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη) σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg στους άρρενες αρουραίους (όριο έκθεσης AUC 2,6 φορές) και δεν παρατηρήθηκε στους θήλειες αρουραίους σε δόσεις έως 300 mg/kg/ημέρα (όριο έκθεσης AUC 21,3-φορές). Ήπια μείωση στο δοκιδώδες και το φλοιώδες οστό παρατηρήθηκε στους θήλειες 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*

Το ibrutinib δεν ήταν καρκινογόνο σε μία μελέτη διάρκειας 6 μηνών στο διαγονιδιακό (Tg.rasH2) ποντίκι σε από στόματος δόσεις έως 2000 mg/kg/ημέρα με ένα περιθώριο έκθεσης περίπου 23 (άρρενες) έως 37 (θήλειες) φορές την AUC του ibrutinib στον άνθρωπο σε δόση 560 mg ημερησίως. 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 μειζόνων 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).

Σε κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης, το ibrutinib σε δόση 15 mg/kg/ημέρα ή μεγαλύτερη συσχετίστηκε με σκελετικές δυσπλασίες (συνένωση στερνιδίων) και το ibrutinib στη δόση των 45 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη απώλεια μετά από την εμφύτευση. Το ibrutinib προκάλεσε δυσπλασίες στα κουνέλια στη δόση των 15 mg/kg/ημέρα (περίπου 2,0 φορές η έκθεση (AUC) σε ασθενείς με ΛΚΜ στους οποίους χορηγείται ibrutinib στη δόση των 560 mg την ημέρα και 2,8 φορές η έκθεση σε ασθενείς με ΧΛΛ ή WM που λαμβάνουν ibrutinib στη δόση των 420 mg την ημέρα). Κατά συνέπεια, το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,7 φορές η AUC του ibrutinib στη δόση των 560 mg ημερησίως) (βλέπε παράγραφο 4.6).

#### *Γονιμότητα*

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων έως τη μέγιστη δόση που ελέγχθηκε, η οποία ήταν 100 mg/kg/ημέρα (HED 16 mg/kg/ημέρα).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη  
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)

#### Λεπτό υμένιο

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Μέλαν οξειδίου του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

*IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυβινυλαλκοόλη

Τάλκης

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

*IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυβινυλαλκοόλη

Τάλκης

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

## **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**

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/αλουμινίου 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε χάρτινη αναδιπλούμενη θήκη. Κάθε κουτί περιέχει 2 αναδιπλούμενες θήκες (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επίστρωση μεμβράνης πολυχλωρο-τριφθοροαιθυλενίου (PCTFE)/αλουμινίου 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε χάρτινη αναδιπλούμενη θήκη. Κάθε κουτί περιέχει 3 αναδιπλούμενες θήκες (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

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**

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/14/945/007 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)  
EU/1/14/945/008 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/14/945/009 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)  
EU/1/14/945/010 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/14/945/011 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)  
EU/1/14/945/005 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/14/945/012 – 28 δισκία (2 αναδιπλούμενες θήκες των 14)  
EU/1/14/945/006 – 30 δισκία (3 αναδιπλούμενες θήκες των 10)

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Οκτωβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

### **IMBRUVICA Σκληρά Καψάκια**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

### **IMBRUVICA Επκαλυμμένα με Λεπτό Υμένιο Δισκία**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen,  
Loc. Borgo S. Michele,  
04100 Latina,  
Ιταλία

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

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

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

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται 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 διεξαγάγει 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).



- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

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

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
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 2019

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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΨΑΚΙΟ 140 MG**

**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 χρήση.

**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 140 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΚΑΨΑΚΙΟ 140 MG**

**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 χρήση.

**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**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 140 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/007 (28 δισκία)  
EU/1/14/945/008 (30 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 140 MG (28 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

Από στόματος χρήση

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 140 MG (30 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 140 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 140 mg δισκία  
ibrutinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 280 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/009 (28 δισκία)  
ΕΘ/1/14/945/010 (30 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 280 MG (28 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

Από στόματος χρήση

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 280 MG (30 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 280 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 280 mg δισκία  
ibrutinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 420 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/011 (28 δισκία)  
EU/1/14/945/005 (30 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 420 MG (28 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

Από στόματος χρήση

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/011

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 420 MG (30 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 420 mg



**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 420 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 420 mg δισκία  
ibrutinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ 560 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/012 (28 δισκία)  
EU/1/14/945/006 (30 δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 560 MG (28 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Δευτέρα  
Τρίτη  
Τετάρτη  
Πέμπτη  
Παρασκευή  
Σάββατο  
Κυριακή

Από στόματος χρήση

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ (WALLET) ΔΙΣΚΙΟ 560 MG (30 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibrutinib

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

Όταν παίρνετε ένα δισκίο, συμπληρώστε την ημέρα της εβδομάδας ή την ημερομηνία στον χώρο που παρέχεται.

**ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ IMBRUVICA**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας.

Να παίρνετε το δισκίο του IMBRUVICA από το στόμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, με ένα ποτήρι νερό.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην το σπάτε ή το μασάτε.

Εάν παραλείψετε μία δόση του IMBRUVICA, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα.

Μην πάρετε επιπλέον δόσεις για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Ανοίξτε τη συσκευασία. Αφαιρέστε το δισκίο πιέζοντάς το από την άλλη πλευρά.

**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**

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα φάρμακα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

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

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

EU/1/14/945/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΔΙΣΚΙΟ 560 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IMBRUVICA 560 mg δισκία  
ibrutinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### IMBRUVICA 140 mg σκληρά καψάκια ibrutinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 συμπτώματα 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 πριν πάρετε το IMBRUVICA
3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε 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 σε μία 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 λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, η οποία επηρεάζει επίσης τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία για τη ΧΛΛ ή όταν η νόσος έχει επανεμφανιστεί ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία χορηγούμενη μαζί με ένα αντίσωμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη θεραπεία.

##### Τρόπος δράσης του IMBRUVICA

Στο ΛΚΜ, τη ΧΛΛ και την WM, το IMBRUVICA δρα παρεμποδίζοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μία πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Παρεμποδίζοντας 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 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)

- εάν λαμβάνετε ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) που 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 πριν 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 ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ή έχετε ιστορικό ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, ή εάν αισθάνεσθε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, λιποθυμία ή τάση λιποθυμίας, θωρακικό άλγος ή 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 (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά τη χειρουργική επέμβασή σας.
- εάν είχατε ποτέ ή ενδεχομένως έχετε τώρα ηπατίτιδα Β. Αυτό χρειάζεται καθώς το IMBRUVICA θα μπορούσε να επανενεργοποιήσει την ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν την έναρξη της θεραπείας.

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.

Ενώσω λαμβάνετε το IMBRUVICA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσει σε εσάς τα εξής: απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη ή δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης – τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

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

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, ή επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για TLS.

Λεμφοκυττάρωση: Οι εργαστηριακές εξετάσεις ενδέχεται να δείξουν αύξηση στα λευκοκύτταρα (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 το τι σημαίνουν 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 περίπτωσή 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** – Οι επιδράσεις του IMBRUVICA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν πάρετε IMBRUVICA μαζί με κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων – κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις – ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV – ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία - απρεπιτάνη
- 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 άλγος, – διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη
- φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης - ροσουβαστατίνη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – αμιωδαρόνη ή δρονεδρόνη
- 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 φαιντοΐνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή 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, ή μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου και τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. για ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση), θα πρέπει να ληφθεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

**Το IMBRUVICA με τροφή**

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

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε 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 μηχανημάτων**

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 μηχανήματα.

### **Το IMBRUVICA περιέχει νάτριο**

Το IMBRUVICA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **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) μία φορά την ημέρα.

#### **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)/ μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)**

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι τρία καψάκια (420 mg) μία φορά την ημέρα.

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 καψάκια 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 παραλείψατε μία δόση, η δόση μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό, 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:**

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

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

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν 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 (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ή των πνευμόνων ή του δέρματος.
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών.
- στοματικά έλκη
- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- δερματικό εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- αίμα στα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος, αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε, 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
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός, έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, ζάλη, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- αύξηση στον αριθμό ή την αναλογία των λευκοκυττάρων που αποτυπώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)

- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, πιο συχνά καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
- αίσθημα ζάλης
- θαμπή όραση
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ερυθρότητα του δέρματος
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη
- σπάσιμο των νυχιών
- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- σοβαρά αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει συγκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χείλη, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα.

**Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- ηπατική ανεπάρκεια
- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

#### **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 φυλάσσετε 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 στο κουτί και τη φιάλη 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 οικιακά απορρίμματα. 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 (E487)
  - περίβλημα καψακίου: ζελατίνη και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

- μελάνι εκτύπωσης: κομμέα λάκκας, μέλαν οξειδίο σιδήρου (E172) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

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

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

Τα καψάκια παρέχονται σε πλαστική φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο. 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

### **Παρασκευαστής**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-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  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**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>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
ibrutinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 συμπτώματα 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 πριν πάρετε το IMBRUVICA
3. Πώς να πάρετε το IMBRUVICA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε 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 σε μία 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 λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, η οποία επηρεάζει επίσης τους λεμφαδένες. Το IMBRUVICA χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία για τη ΧΛΛ ή όταν η νόσος έχει επανεμφανιστεί ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία.
- Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), μία μορφή καρκίνου που προσβάλλει τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται όταν η νόσος έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία χορηγούμενη μαζί με ένα αντίσωμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη θεραπεία.

#### Τρόπος δράσης του IMBRUVICA

Στο ΛΚΜ, τη ΧΛΛ και την WM, το IMBRUVICA δρα παρεμποδίζοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μία πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Παρεμποδίζοντας 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 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)
- εάν λαμβάνετε ένα φυτικό φάρμακο, το οποίο ονομάζεται υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) που 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 πριν 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 ανώμαλο καρδιακό ρυθμό ή έχετε ιστορικό ανώμαλου καρδιακού ρυθμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, ή εάν αισθάνεσθε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, λιποθυμία ή τάση λιποθυμίας, θωρακικό άλγος ή 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 (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά τη χειρουργική επέμβασή σας.
- εάν είχατε ποτέ ή ενδεχομένως έχετε τώρα ηπατίτιδα Β. Αυτό χρειάζεται καθώς το IMBRUVICA θα μπορούσε να επανενεργοποιήσει την ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς θα ελέγχονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν την έναρξη της θεραπείας.

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.

Ενώσω λαμβάνετε το IMBRUVICA, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσει σε εσάς τα εξής: απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη ή δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης – τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

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

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών, μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, ή επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για TLS.

Λεμφοκυττάρωση: Οι εργαστηριακές εξετάσεις ενδέχεται να δείξουν αύξηση στα λευκοκύτταρα (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 το τι σημαίνουν 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 περίπτωσή 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 –** Οι επιδράσεις του IMBRUVICA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν πάρετε IMBRUVICA μαζί με κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία ονομάζονται αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων – κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις – ποσακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη
- φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV – ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του έμετου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία - 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 άλγος, – διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη
- φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης - ροσουβαστατίνη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – αμιοδαρόνη 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 περίπτωσή 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, ή μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία άλλων μορφών καρκίνου και τη μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. για ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωρίαση), θα πρέπει να ληφθεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά από το IMBRUVICA.

### **Το IMBRUVICA με τροφή**

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

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε 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 μηχανημάτων**

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 μηχανήματα.

### **Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη**

Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη (ένα τύπο σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το IMBRUVICA περιέχει νάτριο**

Το IMBRUVICA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

## **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 560 mg μία φορά την ημέρα.

#### **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)/ μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)**

Η συνιστώμενη δόση του IMBRUVICA είναι 420 mg μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας.

### **Λήψη του φαρμάκου**

- Παίρνετε τα δισκία από το στόμα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε τα δισκία την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα. Μην τα σπάτε ή τα 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 δισκία και αυτό το φυλλάδιο.

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

- Εάν παραλείψατε μία δόση, η δόση μπορεί να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα με επιστροφή στο φυσιολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με τον γιατρό, 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 λάρυγγα - ενδέχεται να εμφανίζετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

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

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν 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 (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), ή των πνευμόνων ή του δέρματος.
- μώλωπες ή αυξημένη τάση εμφάνισης αυτών.
- στοματικά έλκη
- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- τάση προς έμετο ή έμετος (ναυτία ή έμετος)
- διάρροια, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να σας χορηγήσει υγρά και υποκατάστατο άλατος ή άλλο φάρμακο
- δερματικό εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πόνος στην πλάτη ή τις αρθρώσεις
- μυϊκές κράμπες, πόνοι ή σπασμοί
- χαμηλός αριθμός κυττάρων, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), πολύ χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων - αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- σοβαρές λοιμώξεις σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- ουρολοιμώξεις
- ρινορραγίες, μικρές ερυθρές ή μωβ κηλίδες, οι οποίες προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα

- αίμα στα κόπρανα ή τα ούρα σας, εντονότερη περίοδος, αιμορραγία από ένα τραύμα την οποία δεν μπορείτε να σταματήσετε, 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
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός, έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, ζάλη, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- αύξηση στον αριθμό ή την αναλογία των λευκοκυττάρων που αποτυπώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- ασυνήθιστα επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που προκαλούνται από την ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και μερικές φορές ακόμη και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)
- μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, πιο συχνά καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος
- αίσθημα ζάλης
- θαμπή όραση
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ερυθρότητα του δέρματος
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα (αποτυπώνεται στις αιματολογικές εξετάσεις), το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα
- φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη
- σπάσιμο των νυχιών
- αδυναμία, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια ή σε άλλα σημεία του σώματός σας (περιφερική νευροπάθεια).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- σοβαρά αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, ο οποίος ενδέχεται να προκαλέσει συγκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους
- αλλεργική αντίδραση, μερικές φορές σοβαρή, που μπορεί να περιλαμβάνει πρησμένο πρόσωπο, χείλη, στόμα, γλώσσα ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση)
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα.

**Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- ηπατική ανεπάρκεια
- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

#### **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 φυλάσσετε 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 στο κουτί 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 οικιακά απορρίμματα. 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.
  - IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 140 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 280 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 420 mg ibrutinib.
  - IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε δισκίο περιέχει 560 mg ibrutinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το IMBRUVICA περιέχει λακτόζη»), στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)
  - Λεπτό υμένιο δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Το IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και το IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχουν μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Το IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχει μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Το IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επίσης περιέχει ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

### Εμφάνιση του IMBRUVICA και περιεχόμενο της συσκευασίας

#### IMBRUVICA 140 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα στρογγυλά δισκία (9 mm) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «140» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

#### IMBRUVICA 280 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μοβ επιμήκη δισκία (15 mm σε μήκος και 7 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «280» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

#### IMBRUVICA 420 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κιτρινοπράσινα έως πράσινα επιμήκη δισκία (17,5 mm σε μήκος και 7,4 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibr» στη μία πλευρά και «420» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

IMBRUVICA 560 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα έως πορτοκαλί επιμήκη δισκία (19 mm σε μήκος και 8,1 mm σε πλάτος) που φέρουν την εγχάραξη «ibv» στη μία πλευρά και «560» στην άλλη πλευρά. Κάθε συσκευασία των 28 ημερών περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 2 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία. Κάθε συσκευασία των 30 ημερών περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen,  
Loc. Borgo S. Michele,  
04100 Latina,  
Ιταλία

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  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel.: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**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>.