

Informații esențiale din Rezumatul caracteristicilor produsului IMBRUVICA: IMBRUVICA 140, 280, 420, 560 mg comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar. IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior. IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie. IMBRUVICA în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW. **Dozaj și mod de administrare:** Doza recomandată în LCM este de 560 mg (patru capsule) o dată pe zi. În LLC sau MW, fie ca monoterapie, fie în asociere, doza este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapie anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de terapia anti-CD20 dacă administrarea are loc în aceeași zi. *Ajustarea dozei:* Inhibitorii moderați și puternici ai CYP3A4 cresc expunerea la ibrutinib. În cazul utilizării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 280 mg o dată pe zi (două capsule). În cazul utilizării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, doza de ibrutinib trebuie scăzută la 140 mg o dată pe zi (o capsulă) sau tratamentul trebuie întrerupt timp de până la 7 zile. Terapia cu IMBRUVICA trebuie întreruptă în cazul apariției oricărei toxicități non-hematologice nou instalate sau agravate de grad ≥ 3 , în caz de neutropenie grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), terapia cu IMBRUVICA poate fi reluată cu doza inițială. Dacă toxicitatea reapare, doza administrată o dată pe zi va fi scăzută cu o capsulă (140 mg). Dacă este necesar, poate fi avută în vedere o a doua scădere a dozei cu 140 mg. Dacă aceste fenomene toxice persistă sau reapar după două scăderi ale dozei, tratamentul se va întrerupe. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. La pacienții tratați cu IMBRUVICA este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de *sângerare*, însoțite sau nu de trombocitopenie. Acestea includ sângerări minore, cum ar fi contuzii, epistaxis și peteșii și sângerări majore, unele letale, inclusiv sângerare gastrointestinală, hemoragie intracraniană și hematurie. Utilizarea fie a agenților anticoagulanți, fie a agenților antitrombotici concomitent cu IMBRUVICA crește riscul de sângerare majoră. Un risc mai mare de sângerare majoră a fost observat la administrarea de medicamente anticoagulante comparativ cu agenții antitrombotici. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile administrării concomitente a medicamentelor anticoagulante sau a tratamentului antitrombotic cu IMBRUVICA. Se va monitoriza pentru semne și simptome de sângerare. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E. Tratamentul cu IMBRUVICA ar trebui întrerupt timp de minimum 3 până la 7 zile pre- și post-operator, în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul hemoragic. La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de *leucostază*. Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IMBRUVICA. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. În urma întreruperii tratamentului cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de ruptură splenică. Status-ul bolii și dimensiunile splinei trebuie monitorizate cu atenție (de exemplu, prin examinări clinice, ultrasunete) atunci când tratamentul cu IMBRUVICA este întrerupt sau oprit. Pacienții care prezintă durere în abdomenul superior stâng sau durere iradiată la nivelul umărului trebuie evaluați și trebuie luați în considerare un diagnostic de ruptură splenică. La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost observate *infecții, inclusiv sepsis, sepsis neutropenic, infecții bacteriene, virale sau fungice*. Unele dintre aceste infecții au fost asociate cu spitalizări și deces. Majoritatea pacienților cu infecții letale prezentau și neutropenie. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor, precum și în caz de valori anormale ale funcției hepatice, și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz. La pacienții care prezintă un risc crescut de infecții oportuniste trebuie luată în considerare profilaxia în concordanță cu standardul de îngrijire. Au fost raportate cazuri de infecții fungice invazive au fost asociate cu evoluție letală. Au fost raportate cazuri de *leucoencefalopatie multifocală progresivă, inclusiv cazuri letale, în contextul unei terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente*. La unii pacienți tratați cu IMBRUVICA au apărut cazuri de hepatită E, care poate fi cronică. La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate *citopenii* de grad de 3 sau 4 (neutropenie, trombocitopenie și anemie) apărute în urma tratamentului. Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă. Au fost raportate cazuri de *boală pulmonară interstițială (BPI)*. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru simptome pulmonare sugestive de BPI. În prezența simptomelor, se va întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA și BPI se va trata corespunzător. La pacienții tratați cu IMBRUVICA au fost raportate *fibrilație atrială, flutter atrial și cazuri de tahiaritmie ventriculară*. Căzurile de fibrilație atrială și flutter atrial au fost raportate în special la pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială. Se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru aritmie cardiacă. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee cu debut recent, vertij sau lipotimie trebuie evaluați clinic și, dacă este indicat, se va efectua o electrocardiogramă. La pacienții care dezvoltă semne și/sau simptome de tahiaritmie ventriculară, administrarea IMBRUVICA trebuie întreruptă temporar și trebuie evaluat raportul beneficiu clinic/risc înainte de eventuala reinițiere a tratamentului. La pacienții cu fibrilație anterioară preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă, trebuie luate în considerare opțiuni terapeutice alternative la tratamentul cu IMBRUVICA. La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu IMBRUVICA trebuie efectuată o evaluare completă a riscului de evenimente tromboembolice. La pacienții cu risc crescut și în cazul în care alternativele la tratamentul cu IMBRUVICA nu sunt adecvate, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat. Au fost raportate cazuri de *accidente vasculare cerebrale*, de accidente vasculare ischemice tranzitorii și de accidente vasculare cerebrale ischemice, inclusiv cazuri cu evoluție letală, la pacienții tratați cu IMBRUVICA, cu sau fără fibrilație atrială și/sau hipertensiune arterială concomitentă. Printre cazurile cu latență, raportate de la inițierea tratamentului cu IMBRUVICA și până la debutul afeecțiilor vasculare ischemice ale sistemului nervos central au trecut, în cele mai multe cazuri, câteva luni (mai mult de 1 lună în 78 % din cazuri și mai mult de 6 luni în 44 % din cazuri) evidențiind necesitatea monitorizării regulate a pacienților. În urma terapiei cu IMBRUVICA a fost raportat *sindromul de liză tumorală* la pacienții care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament. Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților și adoptarea măsurilor corespunzătoare. *Cancerale cutanate de tip non-melanom* au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu IMBRUVICA decât la pacienții tratați cu comparatori. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția acestui tip de cancer. La pacienții aflați în tratament cu IMBRUVICA au fost raportate cazuri de *reactivare a hepatitei B*, inclusiv evenimente fatale. Înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA este necesară stabilirea statusului virusului hepatitic de tip B (HBV). În cazul pacienților cu rezultat pozitiv la testul de depistare a infecției cu virusul hepatitic de tip B, se recomandă solicitarea unui consult de specialitate, efectuat de către un medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Dacă pacienții prezintă rezultat pozitiv la testarea serologică pentru hepatita B, înainte de inițierea tratamentului trebuie solicitată opinia unui medic specializat în patologia hepatică, iar pacientul trebuie monitorizat și tratat conform standardelor medicale locale, pentru a preveni reactivarea hepatitei B. *Hipertensiunea arterială* a apărut la pacienții tratați cu IMBRUVICA. Aceștia trebuie monitorizați periodic și se inițiază sau se ajustează corespunzător medicația antihipertensivă pe toată durata tratamentului cu IMBRUVICA. Au fost raportate cazuri de limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH Haemophagocytic lymphohistiocytosis) (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu IMBRUVICA. HLH este un sindrom care pune în pericol viața, cu activare imună patologică, caracterizat prin semne și simptome clinice de inflamație sistemică extremă. HLH se caracterizează prin febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, valori crescute ale feritinei serice și citopenie. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele HLH. Pacienții care prezintă manifestări precoce ale activării imune patologice trebuie evaluați imediat și se va lua în considerare diagnosticul de HLH. *Interacțiuni medicamentoase:* Utilizarea IMBRUVICA concomitent cu medicamente care inhibă puternic sau moderat CYP3A4 poate crește expunerea la ibrutinib și trebuie evitate *inhibitorii puternici ai CYP3A4* (de exemplu ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicină, telitromicină, itraconazole, nefazodona, cobicistat, voriconazol și posaconazol). Dacă beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat un inhibitor puternic al CYP3A4, se va scădea doza de IMBRUVICA la 140 mg (o capsulă) pe durata administrării inhibitorului sau se va întrerupe temporar (timp de 7 zile sau mai puțin) tratamentul cu IMBRUVICA. Pacientul trebuie monitorizat pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz. Dacă este indicat un *inhibitor moderat* CYP3A4 (de exemplu, fluconazol, eritromicină, amprenavir, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaronă și dronedaronă) se va reduce doza de IMBRUVICA la 280 mg (două capsule) pe durata administrării inhibitorului moderat. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția fenomenelor de toxicitate și vor fi urmate ghidurile de modificare a dozei, după caz. Consumul de *greșfruct și portocale de Sevilia* trebuie evitat deoarece acestea conțin inhibitori moderați ai CYP3A4. Nu este necesară ajustarea dozei de IMBRUVICA în asociere cu *inhibitori slabi* ai CYP3A4, precum azitromicina și fluvoxamina. Administrarea IMBRUVICA în asociere cu *inductori* ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile plasmatice de ibrutinib. Evitați utilizarea concomitentă de *inductori puternici sau moderați ai CYP3A4* (de exemplu carbamazepina, rifampicina, fenitoina). Preparatele pe bază de plante ce conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu IMBRUVICA deoarece pot scădea eficacitatea. Trebuie luată în considerare utilizarea unor substanțe terapeutice alternative, cu o capacitate inferioară de a induce a izoenzimei CYP3A4. În cazul în care beneficiile depășesc riscurile și trebuie utilizat un inductor puternic sau moderat al CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru lipsa eficacității. *Inductorii slabi ai CYP3A4* pot fi utilizați concomitent cu IMBRUVICA, cu toate acestea pacienții trebuie monitorizați pentru o eventuală lipsă de eficacitate. *Ibrutinib este un inhibitor al gp-P și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP)*. Pentru a reduce la minim potențialul de interacțiuni la nivel gastro-intestinal, substraturile gp-P sau BCRP cu indice terapeutic oral îngust (digoxina sau metotretat) trebuie administrate la un interval de cel puțin 6 ore înainte sau după IMBRUVICA. Ibrutinib poate inhiba BCRP la nivel hepatic și poate crește expunerea la medicamente supuse effluxului hepatic mediat de BCRP, cum este rosuvastatină. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** femeile trebuie să evite sarcina pe perioada tratamentului cu IMBRUVICA și timp de până la 3 luni după încheierea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu IMBRUVICA și încă trei luni după încheierea tratamentului. IMBRUVICA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu IMBRUVICA. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** IMBRUVICA are influență mica asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți tratați cu IMBRUVICA au fost raportate oboseală, amețeli și astenie și acestea trebuie avute în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost diaree, neutropenie, dureri musculoso-scheletice, erupții cutanate tranzitorii, hemoragie (de exemplu echimoze), trombocitopenie, greață, piroxie, artralgie și infecții ale tractului respirator superior. Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ($\geq 5\%$) au fost neutropenia, limfocitoză, trombocitopenia, pneumonia și hipertensiunea arterială. Reacții adverse *foarte frecvente* ($\geq 1/10$): pneumonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții cutanate, neutropenie, trombocitopenie, limfocitoză, hiperuricemie, amețeli, cefalee, hemoragie, echimoze, hipertensiune arterială, diaree, vărsături, stomatită, greață, constipație, erupție cutanată tranzitorie, artralgie, spasme musculare, durere musculoso-scheletică, piroxie, edeme periferice, urme ridicate ale creatininei serice; *frecvente* ($\geq 1/100$ până la $<1/10$): sepsis, infecții ale tractului urinar, sinuzită, cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase), neutropenie febrilă, leucocitoză, boală pulmonară interstițială, sindrom de liză tumorală, neuropatie periferică, vedere încețoșată, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, tahiaritmie ventriculară, epistaxis, peteșii, urticarie, eritem, onicoclazie; *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$): infecții cu Cryptococcus, Pneumocystis și Aspergillus, reactivare a hepatitei B, accident vascular cerebral, accident vascular ischemic tranzitoriu, hematom subdural, angioedem, paniculită, dermatoză neutrofilică, insuficiență hepatică; *rare* ($\geq 1/10000$ până la $<1/1000$): sindrom de leucostază, accident vascular ischemic; *cu frecvență necunoscută:* sindrom Stevens-Johnson. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: România, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO, Tel: +40571117259, Fax: +40213 163497, e-mail: adr@anm.ro.

Perioada de valabilitate: 3 ani. **Natura și conținutul ambalajului:** Flacoane din PEİD cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon a câte 90 sau 120 capsule. **AUTORIZATIE DE PUNERE PE PIATĂ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia. EU/11/4/945/001 (90 capsule); EU/11/4/945/002 (120 capsule). **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** 01/2021.