

کپسول

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای
دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

[®] پرونیپ
ایپروتینیپ

پیش از شروع مصرف برونیب® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی برونیب® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به‌روزرسانی شده و ممکن است دربرگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.



برونیب® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما برونیب® و نام ژنریک آن ایپروتینیب است. برونیب® یک داروی ضد سرطان خوراکی است که مانع از رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن بیمار می‌گردد.

این دارو به شکل کپسول خوراکی بوده که در دوزهای ۷۰ میلی‌گرم و ۱۴۰ میلی‌گرم به صورت زیر موجود می‌باشد:

برونیب ۷۰ میلی‌گرم به صورت بسته‌بندی‌های ۲۸ عددی در یک قوطی و برونیب ۱۴۰ میلی‌گرم به صورت بسته‌بندی‌های ۹۰ عددی در یک قوطی عرضه می‌گردند.

تمامی دوزهای ذکر شده ممکن است به صورت همزمان به بازار دارویی عرضه نگردند.

در ساخت این فرآورده از ایپروتینیب به عنوان ماده موثره و از کراس کارملوز سدیم، میکروکریستالین سلولز، سدیم لوریل سولفات و منیزیم استئارات به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.



برونیب® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

برونیب® در درمان بیماری لنفوم مانتل سل (MCL)، لنفوم مارژینال زون (MZL)، لوسمی لنفوسیتیک مزمن/لنفوم لنفوسیتیک کوچک (CLL/SLL)، ماکروگلوبولینمی

Waldenstrom و بیماری پیوند علیه میزبان مزمن (cGVHD) مورد مصرف دارد. برونیب® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آن‌ها اشاره نشده است نیز به کار رود.


 چه افرادی نباید برونیب® را دریافت کنند؟

داروی برونیب® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به ایپروتینیب و یا مواد جانبی موجود در برونیب® را داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی برونیب®

آورده شده است.

- مصرف همزمان با داروهای حاوی گیاه علف چای (هایپریکوم پرفوراتوم)

 قبل از دریافت داروی برونیب® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به ایپروتینیب و یا سایر اجزای سازنده‌ی برونیب® را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر،

تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- در صورت مصرف هر دارویی شامل داروهایی که قبلا برای شما تجویز شده است یا داروهای بدون نسخه، ویتامین‌ها و داروهای گیاهی. داروهای زیادی مانند داروهای که در درمان HIV، عفونت و تشنج استفاده می‌شوند، می‌توانند با برونیب® تداخل داشته باشند؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید؛

- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد انجام این کار را دارید. حین درمان و تا حداقل یک هفته پس از خاتمه درمان نباید شیردهی صورت گیرد؛

- در صورتی که سابقه هرگونه خونریزی غیر طبیعی را داشته‌اید و یا از داروها و یا مکمل‌هایی که ریسک خونریزی را افزایش می‌دهند استفاده می‌کنید؛

- در صورت ابتلا و یا سابقه مشکلات ضربان قلب و یا ابتلا به نارسایی قلبی. همچنین در صورت سابقه بروز علائمی همچون تنگی نفس، خستگی، سرگیجه، احساس سبکی در سر، از هوش رفتن، درد در قفسه سینه و یا تورم در ناحیه پا؛

- در صورت داشتن سابقه مشکلات کبدی و کلیوی؛

- در صورت وجود سابقه بالا بودن فشار خون؛

- در صورتی که اخیرا جراحی داشته‌اید، به ویژه در صورت اثرگذاری جراحی شما بر جذب غذا و دارو از دستگاه گوارش؛

- در صورتی که برای شما جراحی تجویز شده است، پزشک شما ممکن است تا مدتی قبل و بعد از جراحی (۳ تا ۷ روز) مصرف داروی برونیب® را برای شما متوقف نماید؛
- در صورت ابتلا و یا سابقه ابتلا به ویروس هپاتیت B؛
- در صورتی که ریسک بروز بیماری‌های قلبی به دلیل مصرف سیگار، ابتلا به دیابت، اضافه وزن، بالا بودن کلسترول خون و پرفشاری خون در شما بالا است.



ایمنی مصرف برونیب® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

برونیب® در دوران بارداری نباید مصرف شود. مصرف برونیب® می‌تواند باعث آسیب به جنین شود.

طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری می‌بایست تا حداقل یک ماه پس از دریافت آخرین دوز دارو ادامه یابد. در خصوص زمان دقیق مورد نیاز برای جلوگیری از بارداری با پزشک خود مشورت نمایید. چنان‌چه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

آقایان مصرف‌کننده برونیب® که شریک جنسی آن‌ها در سن باروری قرار دارد، برای جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود، در طول درمان و تا یک ماه پس از خاتمه مصرف دارو باید از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند.

پیش از آغاز درمان جهت اطمینان از عدم بارداری، می‌بایست از خانم‌های مصرف‌کننده برونیب® تست بارداری گرفته شود.

ترشح داروی ایبروتینیب در شیر مادر مشخص نیست. در طول درمان و تا حداقل یک هفته پس از خاتمه درمان با این دارو نباید شیردهی صورت گیرد. در مورد زمان دقیق مورد نیاز برای عدم شیردهی با پزشک خود مشورت نمایید.

نپا آیا برونیب® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون

نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا برونیب® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- وارفارین، هپارین و یا داروهای دیگر مورد مصرف در جلوگیری از انعقاد خون؛
- آسپرین و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن یا ناپروکسن؛
- آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کلاریترومایسین، تلیترومایسین، سیپروفلوکساسین، اریترومایسین،

ریفامپین و یا آزیترومایسین؛

- داروهای مورد استفاده در عفونت‌های قارچی مانند کتوکونازول، پوساکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول و یا وریکونازول؛
- داروهای مورد استفاده در ایدز مانند ریتوناویر، کوبیسیستات، ایندیناویر، نلفیناویر، ساکویناویر، امپرناویر، اتازاناویر، داروناویر/ریتوناویر و یا فوسامپرناویر؛
- داروهای ضد تهوع مانند اپرپیتانت؛
- داروهای ضد افسردگی مانند نفازودون؛
- برخی از داروهای ضد سرطان مانند کریزوتینیب و ایماتینیب؛

- برخی از داروهای فشار خون مانند دیلتیازم و وراپامیل؛
- داروهای ضد تشنج مانند فنی‌توئین و کاربامازپین؛
- داروهای کاهنده چربی خون مانند رزواستاتین؛
- داروهای قلبی مانند آمیودارون و دروندارون؛
- داروهای حاوی گیاه علف‌چای (هایپریکوم پرفوراتوم)؛
- روغن ماهی و داروهای حاوی ویتامین E؛
- داروی دیگوکسین که در نارسایی قلبی کاربرد دارد و داروی متوترکسات که در بیماری‌های خود ایمن و سرطان مورد مصرف دارد باید با حداقل ۶ ساعت فاصله از داروی برونیب®

مصرف گردند (در مورد فاصله زمانی این داروها حتما با پزشک خود مشورت نمایید)؛
- مصرف همزمان با گریپفروت و نارنج و تمامی مواد خوراکی و دارویی حاوی آن‌ها؛
تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی برونیب® نیست، لذا در خصوص
تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.

برونیب® چگونه تجویز می‌شود؟



- کپسول برونیب® را دقیقا طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در
مورد تعداد و زمان مصرف کپسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- کپسول را به صورت کامل بلعیده و از بازکردن، خرد کردن و یا جویدن آن خودداری نمایید.
- کپسول را در زمان مشخصی از روز مصرف نمایید.
- کپسول را با یک لیوان پر آب مصرف نمایید.
- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک
نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.
- مصرف داروی خود را به تمامی اعضای کادر درمان شامل پزشک، پرستار،
دندانپزشک و داروساز اطلاع دهید.
- در طول درمان از مصرف گریپفروت و نارنج و فرآورده‌های حاوی آن خودداری نمایید.



دوز برونیب®، فواصل تجویز و طول دوره درمان جهت درمان چقدر است؟

داروی برونیب® را دقیقاً مطابق دستور پزشک معالج خود مصرف کنید. این دارو با توجه به نوع بیماری شما ممکن است با دوزهای متفاوتی تجویز گردد.

به صورت معمول برونیب® در MCL و یا MZL به صورت ۵۶۰ میلی گرم یک بار در روز و در WM، CLL/SLL و یا cGVHD ۴۲۰ میلی گرم یک بار در روز تجویز می گردد. پزشک براساس وضعیت زمینه‌ای شما ممکن است دوز دارو را تغییر دهد. از تغییر دوز دارو و یا قطع آن بدون تجویز پزشک خودداری نمایید.

- در صورت وجود علائمی چون حالت تهوع، اسهال و یا بی‌اشتهایی با پزشک خود مشورت نمایید. پزشک شما جهت کاهش این عوارض به شما راهکار ارائه خواهد داد.

- در طول درمان با مشورت با پزشک خود از نوشیدنی‌های فاقد کافئین به دفعات استفاده نمایید (مگر از جانب پزشک منع مصرفی برای شما اعلام شده باشد).

- در طول درمان با این دارو پزشک برای شما آزمایش‌هایی تجویز خواهد کرد. تمامی آزمایش‌های تجویزی را انجام داده و پزشک خود را از نتایج آن مطلع سازید.

- چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف برونیب® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.



در صورت مصرف بیش از حد برونیب® چه باید کرد؟

در صورت مصرف بیش از دوز معمول دارو به سرعت به پزشک اطلاع داده و یا به مراکز درمانی مراجعه نمایید.



در صورت فراموشی مصرف یک دوز برونیب® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- دوز فراموش شده از دارو را به محض یادآوری در همان روز مصرف کنید.



در طی مصرف برونیب® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.
- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

- با توجه به احتمال بروز افزایش فشار خون به دنبال مصرف این دارو، در طول

درمان فشار خون خود را مرتب کنترل نمایید و پزشک را از نتایج آن مطلع سازید.

- در صورت بروز عارضه اسهال و استفراغ با پزشک خود مشورت نمایید. در این مورد ممکن است شما به اقدامات حمایتی جهت جلوگیری از بروز کم آبی در بدن و اختلالات الکترولیتی نیاز داشته باشید.

- با توجه به افزایش احتمال ابتلا به عفونت به دنبال مصرف داروی برونیب®، در طول درمان به صورت مرتب دست‌های خود را بشوید و از نزدیک شدن و تماس با افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و یا مبتلا به آنفولانزا خودداری کنید.

- اگر طی مصرف برونیب® علائم عفونت شامل تب و لرز، علائم آنفولانزا، سرفه، گلودرد، درد در ناحیه سینوس‌ها، درد در هنگام دفع ادرار، تاخیر در بهبود زخم را

مشاهده کردید، بلافاصله پزشک خود را مطلع کنید.

- مصرف داروی برونیب® می‌تواند باعث شود شما راحت‌تر دچار خونریزی شوید، لذا از کارهایی که ریسک خونریزی را در شما بالا می‌برد اجتناب کنید. در این خصوص استفاده از مسواک نرم و ریش‌تراش برقی به جای تیغ توصیه می‌شود.

- مصرف این دارو ممکن است ریسک ابتلا به برخی سرطان‌ها را افزایش دهد، در این خصوص با پزشک خود مشورت نمایید.

- با توجه به احتمال بروز عارضه جدی سندرم لیز توموری، در صورت بروز علائم مربوط به این عارضه شامل ضربان قلب غیر طبیعی، از هوش رفتن، مشکل در دفع ادرار، ضعف و یا گرفتگی ماهیچه‌ای، تهوع و استفراغ، اسهال، عدم توانایی در غذا

خوردن و بی‌حالی غیر طبیعی حتما پزشک خود را مطلع سازید.

- با توجه به احتمال بروز عارضه مغزی جدی لوکوانسفالوپاتی مولتی‌فوکل پیش‌رونده، در صورت بروز علائمی همچون گیجی، مشکلات حافظه، افسردگی، تغییر در عملکرد، تغییر در قدرت یک سمت بدن نسبت به سمت دیگر، مشکل در قدرت تکلم و تفکر و یا تغییرات در بینایی حتما پزشک خود را مطلع سازید.
- با توجه به احتمال بروز عوارض کلیوی به دنبال مصرف برونیب® در صورت بروز علائمی همچون ناتوانی در دفع ادرار، وجود خون در ادرار و یا تغییر در میزان حجم ادرار پزشک خود را مطلع سازید.
- با توجه به احتمال بروز عوارض نادر کبدی به دنبال مصرف این دارو، در صورت

- بروز علائمی همچون تیرگی ادرار، احساس خستگی، بی‌اشتهایی و یا درد در شکم، مدفوع کم‌رنگ، استفراغ و یا زردی پوست و چشم‌ها پزشک خود را مطلع سازید.
- در صورتی که سن شما بیش از ۶۵ سال است، به احتیاط بیشتری هنگام درمان با برونیب® نیاز دارید.
- با توجه به احتمال آسیب به جنین به دنبال مصرف این دارو، حتما پیش از آغاز درمان با انجام تست‌های بارداری از عدم بارداری خود اطمینان پیدا کنید.
- آقایان مصرف‌کننده این دارو باید از عدم بارداری شریک جنسی خود در طول درمان و تا مدتی پس از خاتمه درمان اطمینان پیدا کنند.
- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی به دندانپزشک یا

پزشک جراح خود مصرف دارویتان را اطلاع دهید. همچنین تمامی اعضای کادر درمان از جمله پرستار و داروساز خود را نیز در جریان مصرف این دارو قرار دهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل کهیر، تاول، پوست پوست شدن بدن همراه یا بدون تب، خارش، خس خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه یا گلو، خشونت صدا، احساس سختی در تنفس، تورم دهان، صورت، لبها، زبان و یا گلو فوراً با پزشک خود تماس بگیرید؛

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب، لرز، گلودرد شدید، درد در گوش‌ها و سینوس‌ها، سرفه، افزایش و یا تغییر رنگ خلط، احساس درد در هنگام دفع ادرار، درد در ناحیه دهان و زخم‌هایی که بهبود پیدا نمی‌کنند؛

- در صورت بروز هرگونه علائم خونریزی شامل سرفه یا استفراغ خونی، استفراغ قهوه‌ای رنگ، وجود خون در ادرار، سیاه، قرمز و یا قیری شدن رنگ مدفوع، خونریزی لثه‌ها، خونریزی غیر طبیعی واژن، وجود کبودی بدون دلیل که بزرگتر می‌شود و خونریزی‌ای که متوقف نمی‌شود؛

- در صورت علائم پرفشاری خون مانند سردرد شدید، سرگیجه، از هوش رفتن و یا تغییر در بینایی؛

- در صورت بروز علائم اختلالات الکترولیتی و سطح مایعات بدن مانند تغییرات خلق، گیجی، درد ماهیچه و یا ضعف، احساس ضربان قلب غیر طبیعی، سرگیجه شدید و بی‌هوش شدن، عطش، تشنج، احساس خستگی غیر طبیعی، بی‌اشتهایی، ناتوانی در دفع ادرار و یا تغییر در میزان ادرار، خشکی دهان، خشکی چشم، استفراغ و تهوع شدید؛

همچنین علائمی مانند:

- تنگی نفس، افزایش ناگهانی وزن، تورم دست‌ها و پاها
- ضعف یک سمت بدن نسبت به سمت دیگر، اختلال در تکلم و تفکر، تغییر در

قدرت تعادل بدن، افتادگی در یک سمت صورت، تاری دید
- تغییرات در بینایی
- تغییر در سائز و یا رنگ خال‌های بدن
- رنگ‌پریدگی و سرد شدن دست و پا
- پیدا شدن توده‌های پوستی و بزرگ شدن آن
- اسهال شدید و مداوم
- احساس سوزش، بی‌حسی و یا سوزن سوزن شدن غیر طبیعی
- ضربان قلب غیر طبیعی، درد در قفسه سینه



برونیب® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، برونیب® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. همچنین بسیاری از عوارض با شدت کمی در بیماران بروز می‌نمایند.

بعضی از عوارض برونیب® عبارتند از:

- یبوست، اسهال، درد شکم، تهوع، استفراغ و یا بی‌اشتهایی
- سردرد

- احساس سرگیجه، خستگی و یا ضعف
- درد استخوان، مفصل و یا ماهیچه
- گرفتگی ماهیچه‌ای
- اضطراب
- علائم سرماخوردگی
- خشکی چشم
- افزایش اشک چشم
- اختلال در خواب

عوارض نام‌برده شده شامل تمامی عوارض داروی برونیب® نیست. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید. همچنین لیست کامل عوارض جانبی در بخش ۶ بروشور انگلیسی آورده شده است.

برونیب® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



برونیب® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید. دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید. برونیب® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است مصرف شود.

⚠ نکات کلی که ضمن مصرف برونیب® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف برونیب® در شرایطی که جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله برونیب® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید سوال کنید. این اقدامات به حفاظت محیط زیست کمک می‌کند.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید .
- چنان‌چه در مورد برونیب® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



ساخت شرکت نانوآوران دارویی الوند
کرج-ایران

تاریخ آخرین بازنگری:

ژانویه ۲۰۲۱ برابر با دی ۱۳۹۹

ایران، البرز-کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Bronib[®]
Ibrutinib

Capsule

Read all of this leaflet carefully
for complete instruction

1. INDICATION AND USAGE

1.1. Mantle Cell Lymphoma

IBRUTINIB is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.2. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

IBRUTINIB is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL).

1.3. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with 17p deletion

IBRUTINIB is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion.

1.4. Waldenström's Macroglobulinemia

IBRUTINIB is indicated for the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM).

1.5. Marginal Zone Lymphoma

IBRUTINIB is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on

overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.6. Chronic Graft versus Host Disease

IBRUTINIB is indicated for the treatment of adult patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage

Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma

The recommended dose of IBRUTINIB for MCL and MZL is 560 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma and Waldenström's Macroglobulinemia

The recommended dose of IBRUTINIB for CLL/SLL and WM is 420 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

For CLL/SLL, IBRUTINIB can be administered as a single agent, in combination with rituximab or obinutuzumab, or in combination with bendamustine and rituximab (BR).

For WM, IBRUTINIB can be administered as a single agent or in combination with rituximab.

When administering IBRUTINIB in combination with rituximab

or obinutuzumab, consider administering IBRUTINIB prior to rituximab or obinutuzumab when given on the same day.

Chronic Graft versus Host Disease

The recommended dose of IBRUTINIB for cGVHD is 420 mg orally once daily until cGVHD progression, recurrence of an underlying malignancy, or unacceptable toxicity. When a patient no longer requires therapy for the treatment of cGVHD, IBRUTINIB should be discontinued considering the medical assessment of the individual patient.

Administration

Administer IBRUTINIB at approximately the same time each day with a glass of water.

Swallow capsules whole. Do not open, break, or chew the capsules.

If a dose of IBRUTINIB is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. Do not take extra doses of IBRUTINIB to make up for the missed dose.

2.2. Dose Modifications for Adverse Reactions Interrupt

Interrupt IBRUTINIB therapy for any Grade 3 or 4 non-hematological toxicities, Grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or Grade 4 hematological toxicities. Once the adverse reaction has improved to Grade 1 or baseline (recovery), IBRUTINIB therapy may be reinitiated at the starting dose. If the adverse reaction reoccurs, reduce dose by 140 mg per day. Consider A second reduction of dose by 140 mg as needed. If these adverse reactions persist or recur following two dose reductions, discontinue IBRUTINIB.

Recommended dose modifications are described below:

Toxicity Occurrence	Dose Modification for MCL and MZL After Recovery Starting Dose = 560 mg	Dose Modification for CLL/SLL, WM, and cGVHD After Recovery Starting Dose = 420 mg
First	Restart at 560 mg daily	Restart at 420 mg daily
Second	Restart at 420 mg daily	Restart at 280 mg daily
Third	Restart at 280 mg daily	Restart at 140 mg daily
Fourth	Discontinue IBRUTINIB	Discontinue IBRUTINIB

2.3. Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Recommended dose modifications are described below:

Patient Population	Coadministered Drugs	Recommended IBRUTINIB Dose
B-Cell Malignancies	<ul style="list-style-type: none"> Moderate CYP3A inhibitor 	280 mg once daily Modify dose as recommended.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 200 mg twice Daily Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily 	140 mg once daily Modify dose as recommended.

	<ul style="list-style-type: none"> • Posaconazole suspension 200 mg three times daily or 400 mg twice daily • Posaconazole intravenously 300 mg once daily • Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily 	<p>70 mg once daily Interrupt dose as recommended.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Other strong CYP3A inhibitors 	<p>Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IBRUTINIB.</p>

Chronic Graft versus Host Disease	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate CYP3A inhibitor 	<p>420 mg once daily Modify dose as recommended.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazole 200 mg twice daily • Posaconazole suspension 100 mg once daily, 100 mg twice daily, or 200 mg twice daily 	<p>280 mg once daily Modify dose as recommended.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Posaconazole suspension 200 mg three times daily or 400 mg twice daily • Posaconazole IV injection 300 mg once daily • Posaconazole delayed-release tablets 300 mg once daily 	<p>140 mg once daily Interrupt dose as recommended.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Other strong CYP3A inhibitors 	<p>Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt IBRUTINIB</p>

After discontinuation of a CYP3A inhibitor, resume previous dose of IBRUTINIB.

2.4. Dose Modifications for Use in Hepatic Impairment

The recommended dose is 140 mg daily for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A).

The recommended dose is 70 mg daily for patients with moderate hepatic impairment (ChildPugh class B).

Avoid the use of IBRUTINIB in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

IBRUTINIB is available as hard gelatin capsules for oral administration in dosages of 70 mg and 140 mg.

Not all strengths may be marketed.

4. CONTRAINDICATIONS

- IBRUTINIB is contraindicated in patients with hypersensitivity to ibrutinib or to the excipients in its formulation.

- Use of preparations containing St. John's Wort is contraindicated in patients treated with IBRUTINIB.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Hemorrhage

Fatal bleeding events have occurred in patients who received IBRUTINIB. Major hemorrhage (\geq Grade 3, serious, or any central nervous system events; e.g., intracranial hemorrhage [including subdural hematoma], gastrointestinal bleeding, hematuria, and post

procedural hemorrhage) occurred in 4% of patients, with fatalities occurring in 0.4% of 2,838 patients who received IBRUTINIB in 27 clinical trials. Bleeding events, including bruising and petechiae, occurred in 39%, and excluding bruising and petechiae occurred in 23% of patients who received IBRUTINIB, respectively.

The mechanism for the bleeding events is not well understood.

Use of either anticoagulant or antiplatelet agents concomitantly with IBRUTINIB increases the risk of major hemorrhage. Across clinical trials, 3.1% of 2,838 patients who received IBRUTINIB

without antiplatelet or anticoagulant therapy experienced major hemorrhage. The addition of antiplatelet therapy with or without anticoagulant therapy increased this percentage to 4.4%, and the addition of anticoagulant therapy with or without antiplatelet therapy increased this percentage to 6.1%. Consider the risks and benefits of anticoagulant or antiplatelet therapy when co-administered with IBRUTINIB. Monitor for signs and symptoms of bleeding.

Consider the benefit-risk of withholding IBRUTINIB for at least 3 to 7 days pre- and post-surgery depending upon the type of surgery

and the risk of bleeding.

5.2. Infections

Fatal and non-fatal infections (including bacterial, viral, or fungal) have occurred with IBRUTINIB therapy. Grade 3 or greater infections occurred in 21% of 1,476 patients who received IBRUTINIB in clinical trials. Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) have occurred in patients treated with IBRUTINIB. Consider prophylaxis according to standard of care in patients who are at increased risk for

opportunistic infections. Monitor and evaluate patients for fever and infections and treat appropriately.

5.3. Cytopenias

In 645 patients with B-cell malignancies who received IBRUTINIB as a single agent in clinical trials, grade 3 or 4 neutropenia occurred in 23% of patients, grade 3 or 4 thrombocytopenia in 8% and grade 3 or 4 anemia in 3%, based on laboratory measurements.

Monitor complete blood counts monthly.

5.4. Cardiac Arrhythmias and Cardiac Failure

Fatal and serious cardiac arrhythmias and cardiac failure have occurred with IBRUTINIB. Grade 3 or greater ventricular tachyarrhythmias occurred in 0.2% of patients, Grade 3 or greater atrial fibrillation and atrial flutter occurred in 4%, and Grade 3 or greater cardiac failure occurred in 1% of 1,476 patients who received IBRUTINIB in clinical trials. These events have occurred particularly in patients with cardiac risk factors, hypertension, acute infections, and a previous history of cardiac arrhythmias.

At baseline and then periodically, monitor patients clinically for cardiac arrhythmias and cardiac failure. Obtain an ECG for patients who develop arrhythmic symptoms (e.g., palpitations, lightheadedness, syncope, chest pain) or new onset dyspnea. Manage cardiac arrhythmias and cardiac failure appropriately, and if it persists, consider the risks and benefits of IBRUTINIB treatment and follow dose modification guidelines.

5.5. Hypertension

Hypertension occurred in 19% of 1,476 patients who received

IBRUTINIB in clinical trials. Grade 3 or greater hypertension occurred in 8% of patients. Based on data from 1,124 of these patients, the median time to onset was 5.9 months (range, 0.03 to 24 months).

Monitor blood pressure in patients treated with IBRUTINIB and initiate or adjust anti-hypertensive medication throughout treatment with IBRUTINIB as appropriate.

5.6. CNS effects

IBRUTINIB may cause dizziness, fatigue, and/or weakness,

which may impair physical or mental abilities; patients must be cautioned about performing tasks that require mental alertness (eg, operating machinery, driving).

5.7. Second Primary Malignancies

Other malignancies (10%), including non-skin carcinomas (4%), occurred among the 1,476 patients who received IBRUTINIB in clinical trials. The most frequent second primary malignancy was non-melanoma skin cancer (6%).

5.8. Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome has been infrequently reported with IBRUTINIB. Assess the baseline risk (e.g., high tumor burden) and take appropriate precautions. Monitor patients closely and treat as appropriate.

5.9. Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, IBRUTINIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of ibrutinib

to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused embryo-fetal toxicity including malformations at exposures that were 2-20 times higher than those reported in patients with hematologic malignancies. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRUTINIB and for 1 month after the last dose.

5.10. Renal toxicity

Renal failure has been reported with use; some cases were fatal.

Clinical trials report serum creatinine increases of up to 3 × ULN; monitor renal function periodically and maintain hydration.

5.11. GI toxicity

Diarrhea has been commonly observed; maintain adequate hydration.

5.12. Progressive multifocal encephalopathy

Progressive multifocal encephalopathy has been observed; evaluate for symptoms and manage appropriately.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Hypertension (14% to 19%; cumulative rate increased over time), peripheral edema (12 to 35%)

Dermatologic: Pruritus (14%), skin infection (14% to 18%), skin rash (12% to 29%)

Endocrine & metabolic: Dehydration (12%), hyperuricemia (15% to 16%), hypoalbuminemia (14%), hypokalemia (12% to 13%)

Gastrointestinal: Abdominal pain (13% to 24%), constipation (12% to 25%), decreased appetite (16% to 21%), diarrhea (36% to 59%), dyspepsia (11% to 19%), gastroesophageal reflux disease (12%), nausea (20% to 31%), stomatitis (14% to 29%; grades ≥ 3 : 1% to 2%), upper abdominal pain (13%), vomiting (11% to 23%)

Genitourinary: Urinary tract infection (10% to 14%)

Hematologic & oncologic: Anemia ($\geq 30\%$; grades 3/4: 3%), bruise ($\leq 51\%$; grades 3/4: 1% to 2%), hemorrhage (26% to 30%; grades ≥ 3 : 2%), lymphocytosis (66%), neutropenia ($\geq 30\%$; grades 3/4:

23%; grade 4: 2% to 13%), petechia ($\leq 39\%$), thrombocytopenia ($\geq 30\%$; grades 3/4: 8%; grade 4: 1% to 8%)

Infection: Infection (grade ≥ 3 : 21%)

Nervous system: Anxiety (16%), chills (12%), dizziness (11% to 20%), falling (17%), fatigue (18% to 57%), headache (12% to 18%)

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia (11% to 24%), asthenia (14%), muscle spasm (11% to 29%), musculoskeletal pain (14% to 40%)

Ophthalmic: Blurred vision (10% to 13%), decreased visual acuity

(11%), dry eye syndrome (17%), increased lacrimation (13%)

Respiratory: Bronchitis (11%), cough (13% to 22%), dyspnea (10% to 27%), epistaxis (11%), oropharyngeal pain (14%), pneumonia (11% to 21%), sinusitis (11% to 22%), upper respiratory tract infection (16% to 47%)

Miscellaneous: Fever (12% to 25%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Atrial fibrillation ($\leq 8\%$), atrial flutter ($\leq 8\%$),

subdural hematoma (grades ≥ 3 : $\leq 4\%$)

Endocrine & metabolic: Weight loss (10%)

Gastrointestinal: Gastrointestinal hemorrhage (grades ≥ 3 : $\leq 4\%$)

Genitourinary: Hematuria (grades ≥ 3 : $\leq 4\%$)

Hematologic & oncologic: Carcinoma (non-skin: 4%), major hemorrhage (grade ≥ 3 : $\leq 4\%$), postprocedural hemorrhage (grades ≥ 3 $\leq 4\%$), second primary malignant neoplasm (10%; grades ≥ 3 : 2%), skin carcinoma (nonmelanoma: 6%)

Infection: Sepsis (10%)

Nervous system: Intracranial hemorrhage (grades ≥ 3 : ≤ 4 %)

Renal: Increased serum creatinine (1.5 to 3 x ULN: 9%)

<1%, postmarketing, and/or case reports:

Cardiovascular: Cardiac flutter (ventricular), cerebral ischemia, cerebrovascular accident, ischemic stroke, transient ischemic attacks, ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation, ventricular premature contractions, ventricular tachycardia

Postmarketing:

Dermatologic: Dermatologic disorder (neutrophilic dermatoses), onychoclasia, Stevens-Johnson syndrome, urticaria

Endocrine & metabolic: Hyponatremia

Hematologic & oncologic: Abnormal platelet aggregation, tumor lysis syndrome

Hepatic: Acute hepatic failure, hepatic cirrhosis, hepatic failure

Hypersensitivity: Anaphylactic shock, angioedema

Infection: Reactivation of HBV

Nervous system: Peripheral neuropathy, progressive multifocal leukoencephalopathy

Neuromuscular & skeletal: Panniculitis

Renal: Renal failure syndrome

Respiratory: Interstitial pulmonary disease, pneumonia due to

Pneumocystis jirovecii, pneumonitis

7. Drug Interactions

Risk X (Avoid combination):

Abametapir, BCG (Intravesical), Bitter Orange, Cladribine, Conivaptan, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dipyrrone, Fusidic Acid (Systemic), Grapefruit Juice, Idelalisib, Natalizumab, Pimecrolimus, St John's Wort, Tacrolimus (Topical),

Talimogene Laherparepvec, Upadacitinib, Vaccines (Live)

Risk D (Consider therapy modification):

Baricitinib, CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Dabrafenib, Deferiprone, Echinacea, Fingolimod, Leflunomide, Rabies Vaccine, Roflumilast, Sipuleucel-T, Stiripentol, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated), Voriconazole

Risk C (Monitor therapy):

5-Aminosalicylic Acid Derivatives, Agents with Antiplatelet Properties

(e.g., P2Y12 inhibitors, NSAIDs, SSRIs, etc.), Anticoagulants, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clofazimine, Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, COVID-19 Vaccine (Adenovirus Vector), COVID-19 Vaccine (mRNA), CYP3A4 Inducers (Moderate), Dabigatran Etextilate, Deferasirox, Denosumab, Digoxin, Erdafitinib, Flaxseed Oil, Fosaprepitant, Icosapent Ethyl, Inebilizumab, Ivosidenib, Larotrectinib, Methotrexate, Ocrelizumab, Omega-3 Fatty Acids, Ozanimod, Palbociclib, Pidotimod, Promazine, Sarilumab, Siltuximab, Simeprevir, Siponimod, Smallpox and Monkeypox Vaccine (Live), Solriamfetol, Tertomotide, Tocilizumab, Vitamin E (Systemic)

Food Interactions

Grapefruit and Seville oranges inhibit CYP3A (moderately or strongly) and may increase ibrutinib exposure. Management: Avoid grapefruit and Seville oranges during therapy.

8. USE IN SPECIAL POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Risk Summary

IBRUTINIB, can cause fetal harm based on findings from animal

studies. There are no available data on IBRUTINIB use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, administration of IBRUTINIB to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at exposures up to 2-20 times the clinical doses of 420-560 mg daily produced embryofetal toxicity including structural abnormalities. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth

defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2. Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ibrutinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with IBRUTINIB and for 1 week after last dose.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating IBRUTINIB.

Contraception

Females

IBRUTINIB can cause fetal harm when administered to pregnant

women. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRUTINIB and for 1 month after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IBRUTINIB and for 1 month following the last dose.

8.4. Pediatric Use

The safety and effectiveness of IBRUTINIB in pediatric patients has not been established.

8.5. Geriatric Use

Of the 1,124 patients in clinical studies of IBRUTINIB, 64% were ≥ 65 years of age, while 23% were ≥ 75 years of age. No overall differences in effectiveness were observed between younger and older patients. Anemia (all grades), pneumonia (Grade 3 or higher),

thrombocytopenia, hypertension, and atrial fibrillation occurred more frequently among older patients treated with IBRUTINIB.

8.6. Hepatic Impairment

Avoid use of IBRUTINIB in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). The safety of IBRUTINIB has not been evaluated in patients with mild to severe hepatic impairment by Child-Pugh criteria.

Reduce the recommended dose when administering IBRUTINIB to

patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). Monitor patients more frequently for adverse reactions of IBRUTINIB.

8.7. Plasmapheresis

Management of hyperviscosity in WM patients may include plasmapheresis before and during treatment with IBRUTINIB. Modifications to IBRUTINIB dosing are not required.

9. OVERDOSAGE

There is no specific experience in the management of ibrutinib overdose in patients. One healthy subject experienced reversible Grade 4 hepatic enzyme increases (AST and ALT) after a dose of 1680 mg. Closely monitor patients who ingest more than the recommended dosage and provide appropriate supportive treatment.

10. Description

BRONIB[®] is an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK). BRONIB[®] is

supplied as hard gelatin capsules. Each capsule for oral use contains 70 mg or 140 mg of ibrutinib. Each capsule also contains the following inactive ingredients: Croscarmellose Sodium, Microcrystalline Cellulose, Sodium Lauryl Sulfate, Magnesium Stearate.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Ibrutinib is a small-molecule inhibitor of BTK. Ibrutinib forms a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site,

leading to inhibition of BTK enzymatic activity. BTK is a signaling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways. BTK's role in signaling through the B-cell surface receptors results in activation of pathways necessary for B-cell trafficking, chemotaxis, and adhesion. Nonclinical studies show that ibrutinib inhibits malignant B-cell proliferation and survival in vivo as well as cell migration and substrate adhesion in vitro.

11.2. Pharmacokinetic

Distribution: ~10,000 L

Bioavailability: Absolute bioavailability in fasted condition was 2.9% and doubled when combined with a meal. Administration with food increased the C_{max} by ~2- to 4-fold and the AUC 2-fold (compared with overnight fasting). Administration under fasting conditions resulted in exposure of ~60% compared to when administered either 30 minutes before or after a meal, or 2 hours after a high-fat meal.

Protein binding: ~97%

Metabolism: Hepatic via CYP3A (major) and CYP2D6 (minor) to active metabolite PCI-45227

Half-life elimination: 4 to 6 hours

Time to peak: 1 to 2 hours (4 hours under fed conditions)

Excretion: Feces (80%; 1% as unchanged drug); urine (<10%, as metabolites)

12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

BRONIB[®] is available as oral hard gelatin capsules in dosages of 70 mg and 140 mg.

BRONIB[®] is available as follows:

70 mg capsules: 28 capsules are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

140 mg capsules: 90 capsules are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

Not all strengths may be marketed.

12.2. Storage Conditions

Store below 30°C and Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal

Care should be exercised in the handling of IBRUTINIB. Do not

throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw any medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service,

Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm.

Disclaimer: This leaflet was last approved in January 2021. This

content should not be considered complete and may not include all the information needed to use IBRUTINIB safely and effectively.

Last revision: January 2021

W. 7th St., Simin Dasht Industrial Area,
Karaj, Alborz, Iran

Tel: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com



**Marketing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran**