

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca, opaca, com 22 mm de comprimento, com a gravação “ibr 140 mg” impressa em tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recaída ou refratário.

IMBRUVICA, como agente único ou em associação com rituximab ou obinutuzumab ou venetoclax é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente (ver secção 5.1).

IMBRUVICA, como agente único ou em associação com bendamustina e rituximab (BR), é indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia.

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou no tratamento de primeira linha em doentes inadequados para quimio-imunoterapia. IMBRUVICA em associação com rituximab está indicado para o tratamento de doentes adultos com MW.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

LCM

A dose recomendada para o tratamento de LCM é de 560 mg (quatro cápsulas), uma vez por dia.

LLC e MW

A dose recomendada para o tratamento de LLC e MW, quer como agente único quer em associação, é de 420 mg (três cápsulas), uma vez por dia (para detalhes sobre o regime em associação, ver secção 5.1).

O tratamento com IMBRUVICA deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente. Em associação com venetoclax para o tratamento de LLC, IMBRUVICA deve ser administrado como agente único durante 3 ciclos (1 ciclo corresponde a 28 dias), seguidos de

12 ciclos de IMBRUVICA e venetoclax. Consultar as informações de prescrição completas de venetoclax no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Quando IMBRUVICA for administrado em associação com terapêutica anti-CD20, é recomendado administrar IMBRUVICA previamente à terapêutica anti-CD20, quando administrados no mesmo dia.

Ajuste da dose

A utilização concomitante de inibidores moderados e fortes do CYP3A4 aumenta a exposição ao ibrutinib (ver secções 4.4 e 4.5).

A dose de ibrutinib deve ser reduzida para 280 mg, uma vez por dia (duas cápsulas), quando utilizado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4.

A dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg, uma vez por dia (uma cápsula), ou interrompida até 7 dias, quando utilizado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4.

A terapêutica com IMBRUVICA deve ser interrompida em caso de qualquer novo aparecimento ou agravamento de insuficiência cardíaca de grau 2, de arritmias cardíacas de grau 3, grau ≥ 3 de toxicidade não hematológica, neutropenia de grau igual ou superior a 3 com infecção ou febre ou toxicidade hematológica de grau 4. Assim que os sintomas de toxicidade diminuíam para grau 1 ou para o nível basal (recuperação), retomar a terapêutica com IMBRUVICA na dose recomendada conforme a tabela abaixo.

As modificações da dose recomendadas para acontecimentos não cardíacos encontram-se descritas abaixo:

Acontecimentos[†]	Ocorrência de toxicidade	Modificação da dose para LCM após recuperação	Modificação da dose para LLC/MW após recuperação
Toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4	Primeira*	recomeçar com 560 mg por dia	recomeçar com 420 mg por dia
	Segunda	recomeçar com 420 mg por dia	recomeçar com 280 mg por dia
Neutropenia com infecção ou febre de grau 3 ou 4	Terceira	recomeçar com 280 mg por dia	recomeçar com 140 mg por dia
Toxicidade hematológica de grau 4	Quarta	descontinuar IMBRUVICA	descontinuar IMBRUVICA

[†] Classificação com base nos Critérios de terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) ou nos critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) para toxicidades hematológicas em LLC/LLPC.

* Ao retomar o tratamento, reiniciar com a mesma dose ou dose inferior com base na avaliação benefício-risco. Se a toxicidade ocorrer novamente, reduzir a dose diária em 140 mg.

As modificações da dose recomendadas para acontecimentos de insuficiência cardíaca ou de arritmias cardíacas encontram-se descritas abaixo:

Acontecimentos	Ocorrência de toxicidade	Modificação da dose para LCM após recuperação	Modificação da dose para LLC/MW após recuperação
Insuficiência cardíaca de grau 2	Primeira	recomeçar com 420 mg por dia	recomeçar com 280 mg por dia
	Segunda	recomeçar com 280 mg por dia	recomeçar com 140 mg por dia
	Terceira	descontinuar IMBRUVICA	
Arritmias cardíacas de grau 3	Primeira	recomeçar com 420 mg por dia [†]	recomeçar com 280 mg por dia [†]
	Segunda	descontinuar IMBRUVICA	
Insuficiência cardíaca de grau 3 ou 4 Arritmias cardíacas de grau 4	Primeira	descontinuar IMBRUVICA	

[†] Avaliar o benefício-risco antes de retomar o tratamento

Doses omitidas

Caso ocorra omissão de uma dose no horário indicado, esta pode ser tomada assim que possível nesse mesmo dia, retomando-se o horário habitual no dia seguinte. O doente não deve tomar cápsulas adicionais para compensar a dose omitida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste específico da dose nos doentes idosos (idade \geq 65 anos).

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios clínicos específicos em doentes com compromisso renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado foram tratados com IMBRUVICA no contexto de ensaios clínicos. Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina superior a 30 ml/min). A hidratação deve ser mantida e os níveis de creatinina sérica devem ser monitorizados periodicamente. A administração de IMBRUVICA em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina $<$ a 30 ml/min) apenas deve ser realizada se os benefícios superarem os riscos, devendo ser realizada uma monitorização cuidadosa dos doentes quanto a sinais de toxicidade. Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou em diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Num estudo em doentes com compromisso hepático, os resultados demonstraram um aumento na exposição ao ibrutinib (ver secção 5.2). Para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A), a dose recomendada é de 280 mg por dia (duas cápsulas). Para doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B), a dose recomendada é de 140 mg por dia (uma cápsula). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade por IMBRUVICA e, se necessário, devem ser seguidas as orientações para a modificação da dose. A administração de IMBRUVICA em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) não é recomendada.

Doença cardíaca grave

Os doentes com doença cardiovascular grave foram excluídos dos ensaios clínicos com IMBRUVICA.

População pediátrica

IMBRUVICA não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos de idade, uma vez que a eficácia não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis em doentes com linfoma não-Hodgkin de células B maduras encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

IMBRUVICA deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, com um copo de água e aproximadamente no mesmo horário todos os dias. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água e não devem ser abertas, partidas ou mastigadas. IMBRUVICA não pode ser administrado com sumo de toranja ou laranjas de Sevilha (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes tratados com IMBRUVICA está contraindicado o uso de preparações contendo Erva de S. João.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos hemorrágicos

Ocorreram notificações de acontecimentos hemorrágicos em doentes tratados com IMBRUVICA, com e sem trombocitopenia. Estes incluem acontecimentos hemorrágicos *minor*, tais como contusões, epistáxis e petéquias; e acontecimentos hemorrágicos *major*, alguns fatais, tais como hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana e hematúria.

A varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não devem ser administrados concomitantemente com IMBRUVICA.

A utilização de anticoagulantes ou medicamentos que inibem a função plaquetária (agentes antiplaquetários) concomitantemente com IMBRUVICA aumenta o risco de hemorragia *major*. Foi observado um risco maior de hemorragia *major* com agentes anticoagulantes do que com agentes antiplaquetários. Considerar os riscos e benefícios da terapia anticoagulante ou antiplaquetária quando co-administrada com IMBRUVICA. Monitorizar os sinais e sintomas de hemorragia.

Devem ser evitados suplementos como óleo de peixe e preparados de vitamina E.

IMBRUVICA deve ser interrompido durante, pelo menos, 3 a 7 dias pré e pós-cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de hemorragia.

O mecanismo para os acontecimentos hemorrágicos não está totalmente esclarecido. Os doentes com diátese hemorrágica congénita não foram estudados.

Leucostase

Foram notificados casos de leucostase em doentes tratados com IMBRUVICA. Um número elevado de linfócitos circulantes (> 400.000/mcL) pode constituir um risco acrescido. Considerar uma interrupção temporária de IMBRUVICA. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser prestados cuidados de suporte, incluindo hidratação e/ou citorredução, conforme indicado.

Rutura esplénica

Foram notificados casos de rutura esplénica após descontinuação do tratamento com IMBRUVICA. O estado da doença e o tamanho do baço devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia) quando o tratamento com IMBRUVICA é interrompido ou terminado. Doentes que desenvolvam dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na ponta do ombro esquerdo devem ser avaliados e deve ser considerado um diagnóstico de rutura esplénica.

Infeções

Foram observadas infeções (incluindo sépsis, sépsis com neutropenia, infeções bacterianas, virais ou fúngicas) em doentes tratados com IMBRUVICA. Algumas destas infeções foram associadas a hospitalização e morte. A maioria dos doentes com infeções fatais apresentava igualmente neutropenia. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de febre, alteração dos testes da função hepática, neutropenia e infeções, devendo instituir-se uma terapêutica anti-infecciosa adequada, conforme indicado. Deve ser considerada a profilaxia de acordo com os padrões, em doentes que tenham um risco aumentado para infeções oportunistas.

Foram notificados casos de infeções fúngicas invasivas, incluindo casos de aspergilose, criptococose e *Pneumocystis jirovecii* após a utilização de ibrutinib. Os casos notificados de infeções fúngicas invasivas foram associados a desfechos fatais.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais após o uso de ibrutinib em contexto de uma terapêutica imunossupressora prévia ou concomitante. Os médicos devem considerar a LMP no diagnóstico diferencial em doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou agravados. Se se suspeitar de LMP, devem ser realizadas avaliações diagnósticas apropriadas e o tratamento deve ser suspenso até que a LMP seja excluída. Se houver dúvida, deve considerar-se o reencaminhamento para um neurologista e devem ser consideradas medidas de diagnóstico apropriadas para LMP, incluindo a ressonância magnética, de preferência com contraste, o teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o DNA do vírus JC e avaliações neurológicas repetidas.

Acontecimentos hepáticos

Ocorreram casos de hepatotoxicidade, reativação da hepatite B e casos de hepatite E, que podem ser crónicos, em doentes tratados com IMBRUVICA. Ocorreu insuficiência hepática, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com IMBRUVICA. A função hepática e o estado da hepatite viral devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com IMBRUVICA. Os doentes devem ser periodicamente monitorizados para alterações nos parâmetros da função hepática durante o tratamento. Conforme indicado clinicamente, a carga viral e o teste serológico para hepatite infecciosa devem ser realizados de acordo com as recomendações médicas locais. Para os doentes com diagnóstico de acontecimentos hepáticos, considerar consultar um especialista em doença hepática para gestão da doença.

Citopenias

Foram reportadas citopenias de grau 3 ou 4 associadas ao tratamento (neutropenia, trombocitopenia e anemia) em doentes tratados com IMBRUVICA. Deve ser realizada uma monitorização mensal do hemograma completo.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Foram notificados casos de DPI em doentes tratados com IMBRUVICA. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI. Se desenvolverem sintomas, IMBRUVICA deve ser interrompido e deve ser efetuada uma gestão apropriada da DPI. Se os sintomas persistirem, devem considerar-se os riscos e os benefícios do tratamento com IMBRUVICA e devem ser seguidas as recomendações sobre modificação de dose.

Arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca

Ocorreram casos de arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca fatais e graves em doentes tratados com IMBRUVICA. Os doentes com idade avançada, com uma pontuação de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ou comorbidades cardíacas podem correr um risco acrescido de ter acontecimentos, incluindo acontecimentos cardíacos fatais súbitos. Foram observados fibrilhação auricular, flutter auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiência cardíaca, particularmente em doentes com infeções agudas ou fatores de risco cardíaco incluindo hipertensão, *diabetes mellitus* e história prévia de arritmia cardíaca.

Deve ser realizada uma avaliação clínica apropriada da história e função cardíacas antes de iniciar IMBRUVICA. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento quanto a

sinais de deterioração clínica da função cardíaca e clinicamente geridos. Deve ser considerada uma nova avaliação (ex. ECG, ecocardiograma), conforme indicado para doentes para os quais exista um motivo de preocupação cardiovascular.

Para os doentes com fatores de risco relevantes de acontecimentos cardíacos, deve ser cuidadosamente avaliado o benefício/risco antes de iniciar o tratamento com IMBRUVICA; pode ser considerado um tratamento alternativo.

Em doentes que desenvolvem sinais e/ou sintomas de taquiarritmia ventricular, IMBRUVICA deve ser descontinuado temporariamente e deve ser realizada uma avaliação clínica do benefício/risco antes de potencialmente reiniciar a terapêutica.

Em doentes com fibrilhação auricular pré-existente que requeiram terapêutica anticoagulante, devem ser consideradas opções de tratamento alternativas a IMBRUVICA. Em doentes que desenvolvem fibrilhação auricular aquando da terapêutica com IMBRUVICA, deve ser realizada uma avaliação completa do risco de doença tromboembólica. Em doentes de alto risco e onde alternativas a IMBRUVICA não são adequadas, deve considerar-se um tratamento com anticoagulantes com controlo apertado.

Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento com IMBRUVICA. Em alguns destes casos, ocorreu recuperação ou melhoria da insuficiência cardíaca após a suspensão ou redução de dose de IMBRUVICA.

Acidentes cerebrovasculares

Foram notificados casos de acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral isquémico, incluindo casos fatais, em doentes tratados com IMBRUVICA, com e sem fibrilhação auricular concomitante e/ou hipertensão. Nos casos com latência notificada, o início do tratamento com IMBRUVICA até à ocorrência dos acidentes vasculares isquémicos do sistema nervoso central ocorreu, na maioria dos casos, após vários meses (mais de 1 mês em 78% dos casos e mais de 6 meses em 44% dos casos), o que reforça a necessidade de uma monitorização regular dos doentes (ver secção 4.4 Arritmia cardíaca e Hipertensão e secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral (SLT) com a terapêutica com IMBRUVICA. Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam elevada carga tumoral antes do tratamento. Monitorizar cuidadosamente os doentes e tomar as precauções apropriadas.

Cancros de pele não-melanoma

Foram notificados mais frequentemente casos de cancros da pele não-melanoma em doentes tratados com IMBRUVICA, do que nos doentes tratados com comparadores nos estudos de fase 3 comparativos, agregados e aleatorizados. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao aparecimento de cancro de pele não-melanoma.

Hipertensão

Ocorreu hipertensão em doentes tratados com IMBRUVICA (ver secção 4.8). Monitorizar regularmente a pressão sanguínea em doentes tratados com IMBRUVICA e iniciar ou ajustar tratamento anti-hipertensivo durante o tratamento com IMBRUVICA conforme apropriado.

Linfocitose hemofagocítica (LHF)

Foram notificados casos de LHF (incluindo casos fatais) em doentes tratados com IMBRUVICA. LHF é uma síndrome potencialmente fatal de ativação imunopatológica caracterizada por sinais e sintomas clínicos de inflamação sistémica extrema. LHF é caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, ferritina sérica elevada e citopenias. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas da LHF. Os doentes que desenvolvam manifestações iniciais de ativação imunopatológica devem ser avaliados imediatamente e deve ser considerado um diagnóstico de LHF.

Interações farmacológicas

A administração concomitante de IMBRUVICA com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 pode levar ao aumento da exposição a ibrutinib e, conseqüentemente, a um risco de toxicidade mais elevado. Por outro lado, a administração concomitante de indutores do CYP3A4 pode levar a uma diminuição da exposição a IMBRUVICA e conseqüentemente a um risco de falta de eficácia. Portanto, a utilização concomitante de IMBRUVICA com inibidores fortes do CYP3A4 e indutores fortes ou moderados do CYP3A4 deve ser evitada sempre que possível, e a administração concomitante só deve ser considerada quando os potenciais benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de toxicidade a IMBRUVICA, caso haja necessidade de utilizar um inibidor do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5). Se for utilizado um indutor do CYP3A4, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de falta de eficácia de IMBRUVICA.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMBRUVICA (ver secção 4.6).

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ibrutinib é primariamente metabolizado pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ibrutinib

A utilização concomitante de IMBRUVICA com medicamentos que inibem moderada ou fortemente o CYP3A4 pode aumentar a exposição ao ibrutinib e inibidores fortes do CYP3A4 devem ser evitados.

Inibidores fortes do CYP3A4

A administração concomitante de cetoconazol, um inibidor muito forte do CYP3A4, em 18 indivíduos saudáveis em condições de jejum, aumentou a exposição (C_{max} e AUC) a ibrutinib em 29 e 24 vezes, respetivamente. Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores fortes do CYP3A4, tais como a claritromicina, podem aumentar a AUC de ibrutinib num fator de 14. Em doentes com doenças malignas de células B a tomar IMBRUVICA com alimentos, a co-administração de voriconazol, um inibidor forte do CYP3A4, aumentou a C_{max} em 6,7 vezes e a AUC em 5,7 vezes. Os inibidores fortes do CYP3A4 (ex. cetoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistate, voriconazol e posaconazol) devem ser evitados. Se os benefícios superarem os riscos e for necessário utilizar um inibidor forte do CYP3A4, a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 140 mg (uma cápsula) durante a utilização do inibidor ou o IMBRUVICA temporariamente suspenso (durante 7 dias ou menos). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores moderados do CYP3A4

Em doentes com doenças malignas de células B a tomar IMBRUVICA com alimentos, a co-administração de eritromicina, um inibidor do CYP3A4, aumentou a C_{max} em 3,4 vezes e a AUC em 3,0 vezes.

Se for indicado um inibidor moderado do CYP3A4 (fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprevir, imatinib, verapamil, amiodarona e dronedarona), a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 280 mg (duas cápsulas) ao longo da duração do tratamento com o inibidor. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores fracos do CYP3A4

Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores fracos do CYP3A4, tais como a azitromicina e a fluvoxamina, podem aumentar a AUC de ibrutinib em < 2 vezes. Não é necessário qualquer ajuste de dose na associação com inibidores fracos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessárias.

Em oito indivíduos saudáveis, a administração concomitante de sumo de toranja, contendo inibidores do CYP3A4, aumentou a exposição (C_{max} e AUC) de ibrutinib em aproximadamente 4 e 2 vezes, respetivamente. Toranja e laranjas de Sevilha devem ser evitadas durante o tratamento com IMBRUVICA, uma vez que este contém inibidores moderados do CYP3A4 (ver secção 4.2)

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de ibrutinib

A administração de IMBRUVICA com indutores do CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de ibrutinib.

A administração concomitante de rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, em 18 indivíduos saudáveis em condições de jejum, diminuiu a exposição (C_{max} e AUC) de ibrutinib em 92 e 90%, respetivamente. A utilização concomitante de indutores moderados ou fortes do CYP3A4 (ex.: carbamazepina, rifampicina, fenitoína) deve ser evitada. As preparações contendo Erva de S. João estão contraindicadas durante o tratamento com IMBRUVICA, pois a eficácia pode ser reduzida. Deve-se considerar a utilização de agentes alternativos com menor indução do CYP3A4. Se o benefício for superior ao risco e se tiver que ser utilizado um indutor forte ou moderado do CYP3A4, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à falta de eficácia (ver secções 4.3 e 4.4). Os indutores fracos do CYP3A4 podem ser utilizados concomitantemente com IMBRUVICA, embora os doentes devam ser monitorizados quanto à falta de eficácia.

O ibrutinib tem uma solubilidade dependente do pH, apresentando menor solubilidade a pH mais elevado. Foi observada uma C_{max} inferior em indivíduos saudáveis em jejum tratados com uma dose única de 560 mg de ibrutinib após a administração de omeprazol a 40 mg uma vez por dia durante 5 dias (ver secção 5.2). Não existe qualquer evidência de que a C_{max} inferior tenha um significado clínico e os medicamentos que aumentam o pH (por exemplo, inibidores da bomba de prótons) têm sido utilizados sem restrições nos estudos clínicos principais.

Agentes que podem apresentar alteração da concentração plasmática devida a ibrutinib

In vitro, o ibrutinib é um inibidor da P-gp e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Como não estão disponíveis dados clínicos sobre esta interação, não se pode excluir o facto de o ibrutinib poder inibir a P-gp intestinal e a BCRP após uma dose terapêutica. De forma a minimizar o potencial de uma interação no trato gastrointestinal, os substratos da P-gp ou BCRP com uma janela terapêutica oral estreita, tais como a digoxina ou metotrexato devem ser tomados, pelo menos, 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA. O ibrutinib pode também inibir a BCRP no fígado e aumentar a exposição dos medicamentos que são submetidos a um efluxo hepático mediado pela BCRP, tal como a rosuvastatina.

Nos estudos de ibrutinib (420 mg) em associação com venetoclax (400 mg) em doentes com LLC, foi observado um aumento na exposição a venetoclax (aproximadamente 1,8 vezes com base na AUC) em comparação com os dados de monoterapia para venetoclax.

Num estudo de interação farmacológica em doentes com doenças malignas de células B, uma dose única de 560 mg de ibrutinib não teve um efeito clinicamente significativo na exposição do substrato do CYP3A4 midazolam. No mesmo estudo, 2 semanas de tratamento com ibrutinib a 560 mg por dia não tiveram um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), do substrato do CYP3A4 midazolam, nem do substrato do CYP2B6 bupropiom.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nas mulheres

A utilização em animais revela que IMBRUVICA pode provocar lesões fetais quando administrado em mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com IMBRUVICA e durante três meses após o final do tratamento. Portanto, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMBRUVICA e três meses após suspenderem o tratamento.

Gravidez

IMBRUVICA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados sobre a utilização de IMBRUVICA em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se ibrutinib ou os seus metabolitos são excretados ou não no leite humano. Não pode ser excluído o risco para as crianças amamentadas. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com IMBRUVICA.

Fertilidade

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou a capacidade reprodutiva em ratos machos ou fêmeas até à dose máxima testada, 100 mg/kg/dia (Dose Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/dia) (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados humanos sobre os efeitos de ibrutinib na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IMBRUVICA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Foram notificados casos de fadiga, tonturas e astenia em alguns doentes em tratamento com IMBRUVICA, os quais devem ser considerados durante a avaliação da capacidade do doente em conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram diarreia, neutropenia, dor musculoesquelética, hemorragias (p.e. contusão), erupção cutânea, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infeção do trato respiratório superior. As reações adversas de grau 3/4 ($\geq 5\%$) mais frequentes foram neutropenia, linfocitose, trombocitopenia, hipertensão e pneumonia.

Lista tabelar de reações adversas

O perfil de segurança é baseado em dados agregados obtidos a partir de 1981 doentes tratados com IMBRUVICA em quatro estudos clínicos de fase 2 e em oito estudos aleatorizados de fase 3 e a partir da experiência pós-comercialização. Os doentes tratados para LCM em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA na dose de 560 mg uma vez por dia, e os doentes tratados para LLC ou MW em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA na dose de 420 mg uma vez por dia. Todos os doentes em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA até progressão da doença ou até deixar de ser tolerado, à exceção dos estudos com IMBRUVICA em associação com venetoclax, nos quais os doentes receberam um tratamento de duração fixa (Estudos CLL3011 e PCYC-1142-CA). A duração mediana do tratamento com IMBRUVICA em todo o conjunto de dados agrupados foi de 14,7 meses. A duração mediana do tratamento para LLC/LLPC foi de 14,7 meses (até 52 meses); LCM foi de 11,7 meses (até 28 meses); MW foi de 21,6 meses (até 37 meses).

As reações adversas medicamentosas em doentes tratados com ibrutinib para doenças malignas das células-B e as reações adversas pós-comercialização estão listadas abaixo, por classe de sistemas de órgãos e grupos de frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a

<1/1.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas reportadas em estudos clínicos ou durante a monitorização pós-comercialização em doentes com neoplasias das células B[†]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência (Todos os graus)	Reações adversas	Todos os graus (%)	Grau ≥3 (%)
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia ^{*#}	12	7
		Infeção do trato respiratório superior	21	1
		Infeção cutânea [*]	15	2
	Frequentes	Sépsis ^{*#}	3	3
		Infeção do trato urinário	9	1
		Sinusite [*]	9	1
	Pouco frequentes	Infeções criptocócicas [*]	<1	0
Infeções por <i>Pneumocystis</i> ^{*#}		<1	<1	
Infeções por <i>Aspergillus</i> [*]		<1	<1	
Reativação de hepatite B ^{@#}		<1	<1	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)	Frequentes	Cancro de pele não-melanoma [*]	5	1
		Carcinoma das células basais	3	<1
		Carcinoma das células escamosas	1	<1
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia [*]	39	31
		Trombocitopenia [*]	29	8
		Linfocitose [*]	15	11
	Frequentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitose	4	4
Raros	Síndrome de leucostase	<1	<1	
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Doença pulmonar intersticial ^{*,#}	2	<1
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperuricemia	9	1
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral	1	1
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas	12	<1
		Cefaleia	19	1
	Frequentes	Neuropatia periférica [*]	7	<1
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular [#]	<1	<1
Acidente isquémico transitório Acidente vascular cerebral isquémico [#]		<1	<1	
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva	6	0
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular [‡]	<1	0
Cardiopatias	Frequentes	Insuficiência cardíaca ^{*,#}	2	1
		Fibrilhação auricular	8	4
	Pouco frequentes	Paragem cardíaca [#] Taquiarritmia ventricular ^{*,#}	<1 1	<1 <1
Vasculopatias	Muito frequentes	Hemorragia ^{*#}	35	1
		Contusões [*]	27	<1
		Hipertensão [*]	18	8
	Frequentes	Epistaxis	9	<1
		Petéquias	7	0
Pouco frequentes	Hematoma subdural [#]	1	<1	
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	47	4
		Vômitos	15	1
		Estomatite [*]	17	1
		Náuseas	31	1
		Obstipação	16	<1
		Dispepsia	11	<1

Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Insuficiência hepática*.#	<1	<1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea*	34	3
	Frequentes	Urticária	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasia	4	0
	Pouco frequentes	Angioedema	<1	<1
		Paniculite*	<1	<1
		Dermatoses neutrofilicas*	<1	<1
Granuloma piogénico		<1	0	
Raros	Vasculite cutânea	<1	0	
	Síndrome Stevens-Johnson	<1	<1	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dor musculoesquelética*	36	3
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Lesão renal aguda#	<2	<1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia	19	1
		Edema periférico	16	1
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Creatininemia aumentada	10	<1

† As frequências são arredondadas para o número inteiro mais próximo.

* Inclui múltiplos termos de reações adversas.

‡ Em alguns casos, está associado à perda de visão.

Inclui acontecimentos com resultados fatais.

@ Termo de nível mais baixo (LLT) utilizado para seleção.

Descrição das reações adversas selecionadas

Descontinuação e redução da dose devido a reações adversas

Seis por cento dos 1981 doentes tratados com IMBRUVICA para doenças malignas das células B descontinuaram o tratamento principalmente devido a reações adversas. Estes incluem pneumonia, fibrilhação auricular, neutropenia, erupção cutânea, trombocitopenia e hemorragia. As reações adversas que conduziram a redução da dose ocorreram em, aproximadamente, 8% dos doentes.

Idosos

Dos 1981 doentes tratados com IMBRUVICA, 50% tinham idade igual ou superior a 65 anos. A pneumonia de grau 3 ou superior (11% dos doentes com idade ≥ 65 versus 4% dos doentes com idade < 65 anos) e a trombocitopenia (11% dos doentes com idade ≥ 65 versus 5% dos doentes com idade < 65 anos) ocorreram mais frequentemente entre doentes idosos tratados com IMBRUVICA.

Segurança a longo prazo

Foram analisados os dados de segurança do tratamento a longo prazo com IMBRUVICA obtidos durante 5 anos a partir de 1284 doentes (sem tratamento prévio para a LLC/LLPC n = 162, para a LLC/LLPC em recaída/refratária n = 646, para o LCM em recaída/refratário n = 370 e para a MW n = 106). A mediana de duração do tratamento para LLC/LLPC foi de 51 meses (intervalo 0,2 a 98 meses) com 70% e 52% dos doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. A mediana de duração do tratamento para LCM foi de 11 meses (intervalo 0 a 87 meses) com 31% e 17% dos doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. A duração mediana do tratamento para a MW foi de 47 meses (intervalo 0,3 a 61 meses) com 78% e 46% de doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. Além do aumento de prevalência da hipertensão, o perfil de segurança geral previamente conhecido, para doentes expostos ao IMBRUVICA permaneceu consistente, sem identificação de novas questões de segurança. A prevalência da hipertensão de grau 3 ou superior foi de 4% (ano 0-1), 7% (ano 1-2), 9% (ano 2-3), 9% (ano 3-4) e 9% (ano 4-5); a incidência global para o período de 5 anos foi de 11%.

População pediátrica

A avaliação de segurança baseia-se em dados de um estudo de fase 3 de IMBRUVICA em combinação com um regime de rituximab, ifosfamida, carboplatina, etoposida e dexametasona (RICE), ou com um regime de rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatina, idarrubicina e dexametasona (RVICI), como terapêutica base ou terapêutica base sozinha em doentes pediátricos e jovens adultos (3 a 19 anos de idade) com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário (ver secção 5.1). Não foram observadas quaisquer novas reações adversas neste estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os dados sobre os efeitos da sobredosagem com IMBRUVICA são limitados. Não se atingiu a dose máxima tolerada no estudo de fase 1, no qual os doentes receberam até 12,5 mg/kg/dia (1.400 mg/dia). Num estudo separado, um indivíduo saudável que recebeu a dose de 1.680 mg apresentou um aumento reversível das enzimas hepáticas [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)], de grau 4. Não existe um antídoto específico para IMBRUVICA. Os doentes que ingerirem mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber o tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EL01.

Mecanismo de ação

O ibrutinib é uma pequena molécula inibidora potente da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no centro ativo da TCB, conduzindo a uma inibição sustentada da atividade enzimática da TCB. A TCB, um membro da família da Tec cinase, é uma importante molécula de sinalização do recetor de antigénio das células B (RCB) e das vias do recetor da citocina. A via do RCB está envolvida na patogénese de várias neoplasias das células B, incluindo o LCM, linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma folicular e LLC. O importante papel da TCB na sinalização através dos recetores de superfície das células B resulta na ativação das vias necessárias para despoletar a circulação de células B, a quimiotaxia e a adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sobrevivência *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão do substrato *in vitro*.

Nos modelos tumorais pré-clínicos, a associação de ibrutinib e venetoclax resultou num aumento da apoptose celular e na atividade antitumoral em comparação com qualquer agente em monoterapia. A inibição da TCB por ibrutinib aumenta a dependência celular da LLC na BCL-2, uma via de sobrevivência celular, enquanto o venetoclax inibe a BCL-2 levando à apoptose.

Linfocitose

Ao iniciar o tratamento, foi observado um aumento reversível da contagem de linfócitos (i.e. aumento $\geq 50\%$ em relação aos valores basais e uma contagem absoluta $> 5.000/\text{mcl}$), normalmente associado à redução da linfadenopatia, em cerca de três quartos dos doentes com LLC tratados com IMBRUVICA. Este efeito também foi observado em cerca de um terço dos doentes com LCM em recaída ou refratário tratados com IMBRUVICA. A linfocitose observada é um efeito farmacodinâmico e não deve ser considerada como progressão da doença na ausência de outras

observações clínicas. Em ambos os tipos de doença, a linfocitose ocorre tipicamente durante o primeiro mês da terapêutica com IMBRUVICA e normalmente desaparece dentro de uma duração mediana de 8,0 semanas em doentes com LCM e 14 semanas em doentes com LLC. Em alguns doentes observou-se um grande aumento do número de linfócitos circulantes (ex.> 400.000/mcl).

A linfocitose não foi observada em doentes com MW tratados com IMBRUVICA.

Agregação plaquetar *in vitro*

Num estudo *in vitro*, o ibrutinib demonstrou inibição da agregação das plaquetas induzida pelo colagénio. O ibrutinib não demonstrou inibição significativa da agregação plaquetar usando outros agonistas da agregação plaquetar.

Efeitos no intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

O efeito de ibrutinib no intervalo QTc foi avaliado em 20 indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino, incluídos num estudo metucioso sobre o intervalo QT, aleatorizado e em dupla ocultação com placebo e controlos positivos. Em dose supraterapêutica de 1.680 mg, ibrutinib não prolongou o intervalo QTc em nenhuma extensão clinicamente relevante. O maior limite superior com IC bilateral de 90% para as diferenças de média ajustadas a nível basal entre ibrutinib e placebo foi abaixo dos 10 ms. Neste mesmo estudo, observou-se um estreitamento do intervalo QTc dependente da concentração (-5,3 ms [IC 90%: -9,4; -1,1] a uma C_{máx} de 719 ng/ml após a dose supraterapêutica de 1.680 mg).

Eficácia e segurança clínicas

LCM

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LCM em recaída ou refratário foram avaliadas num único estudo de fase 2, aberto e multicêntrico (PCYC-1104-CA), envolvendo 111 doentes. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 40 a 84 anos), sendo que 77% eram homens e 92% eram caucasianos. Os doentes com uma pontuação de desempenho de ECOG igual ou superior a 3 foram excluídos do estudo. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 42 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 3 (intervalo de 1 a 5 tratamentos), incluindo 35% com quimioterapia de alta dose, 43% com bortezomib, 24% com lenalidomida e 11% com transplante autólogo ou alogénico de células estaminais. No nível basal, 39% dos doentes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 49% tinham uma pontuação de risco elevado no *Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI)* e 72% tinham doença avançada (envolvimento extraganglionar e/ou da medula óssea) aquando da triagem.

Foram administrados 560 mg de IMBRUVICA, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios revistos do *International Working Group (IWG)* para o linfoma não-Hodgkin (LNH). O objetivo primário deste estudo foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador. As respostas a IMBRUVICA são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: TRG e DR em doentes com LCM em recaída ou refratário (Estudo PCYC-1104-CA)

	Total N = 111
TRG (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Mediana tempo até resposta inicial, meses (intervalo)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana de tempo até RC, meses (intervalo)	5,5 (1,7- 11,5)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DR = duração da resposta; TRG = taxa de resposta global; RP = resposta parcial; NA = não alcançado

Os dados de eficácia foram adicionalmente avaliados por um Comité de Revisão Independente (CRI), demonstrando uma TRG de 69%, com uma taxa de resposta completa (RC) de 21% e uma taxa de resposta parcial (RP) de 48%. A mediana de DR estimada pelo CRI foi de 19,6 meses.

A resposta global a IMBRUVICA foi independente dos tratamentos prévios, incluindo bortezomib e lenalidomida, ou fatores de risco/prognóstico subjacentes, doença volumosa, género ou idade.

A segurança e eficácia de IMBRUVICA foram demonstradas num estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, multicêntrico, que incluiu 280 doentes com LCM que receberam pelo menos uma terapêutica prévia (estudo MCL3001). Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber quer IMBRUVICA, 560 mg oralmente, uma vez por dia, durante 21 dias ou temsirolimus, 175 mg por via intravenosa, nos dias 1,8,15 do primeiro ciclo, seguido de 75 mg nos dias 1,8,15 de cada ciclo de 21 dias subsequente. O tratamento em ambos os braços prosseguiu até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 34 a 88 anos), sendo que 74% eram homens e 87 % eram caucasianos. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 43 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 9 tratamentos), incluindo 51% com quimioterapia de alta dose, 18% com bortezomib, 5% com lenalidomida, e 24% com transplante de células estaminais. No nível basal, 53% dos doentes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 21% tinham uma pontuação de risco elevado no *Simplified MIPI*, 60% tinham doença extraganglionar e 54% tinham envolvimento da medula óssea aquando da triagem.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios revistos do Grupo de Trabalho Internacional (GTI) para o linfoma não-Hodgkin (LNH). Os resultados de eficácia do estudo MCL3001 são apresentados na Tabela 3 e as curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP na Figura 1.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com LCM em recaída ou refratário (estudo MCL3001)

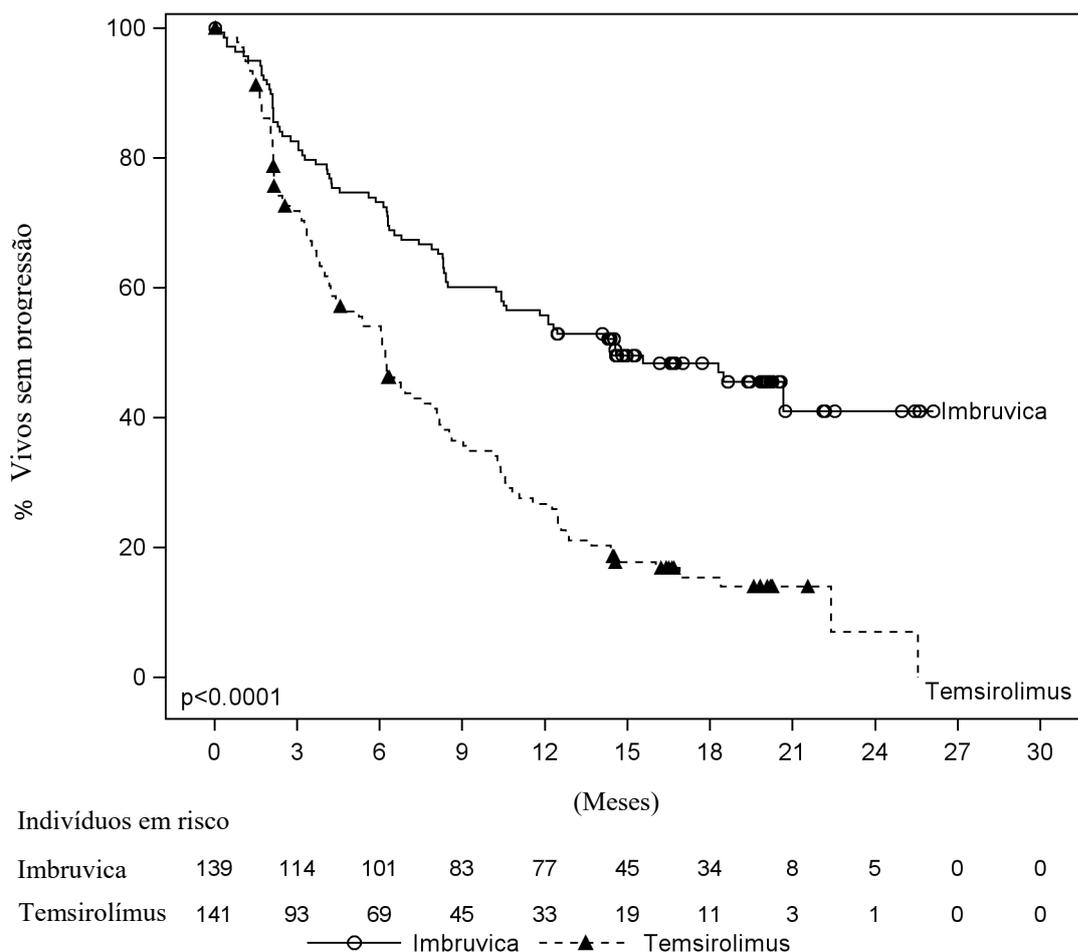
Objetivos	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
SLP^a		
Mediana da SLP (IC 95%), meses	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC 95%: 0,32; 0,58]	
TRG (%)	71,9	40,4
valor-p	p < 0,0001	

NE = não estimado; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; TRG = taxa de resposta global; SLP = sobrevivência livre de progressão

^a Avaliação do CRI;

Uma pequena proporção de doentes tratados com ibrutinib experienciaram um agravamento clinicamente significativo dos sintomas do linfoma versus temsirolimus (27% versus 52%) e o tempo até agravamento dos sintomas decorreu mais lentamente com ibrutinib versus temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier da SLP (População com ITT) no Estudo MCL3001



LLC

Doentes não tratados previamente para a LLC

Agente único

Foi realizado um estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto (PCYC-1115-CA) de IMBRUVICA *versus* clorambucilo, em doentes sem tratamento prévio para a LLC, com idade igual ou superior a 65 anos. Os doentes com idades compreendidas entre os 65 e os 70 anos deviam apresentar pelo menos uma comorbilidade que impossibilitasse o uso em primeira linha de imuno-quimioterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab. Os doentes (n = 269) foram aleatorizados 1: 1 para receber IMBRUVICA, 420 mg por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou clorambucilo, numa dose inicial de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, para um máximo de 12 ciclos, podendo a dose ser ecalada até 0,8 mg/kg com base na tolerabilidade individual. Após confirmação da progressão da doença, permitiu-se que os doentes em tratamento com clorambucilo transitassem para ibrutinib.

A mediana de idade foi de 73 anos (intervalo de 65 a 90 anos), em que 63% eram do sexo masculino e 91% eram caucasianos. Noventa e um por cento dos doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1, e 9% tinham uma pontuação de desempenho de ECOG de 2. O estudo envolveu 269 doentes com LLC. Na avaliação basal, 45% apresentavam estágio clínico avançado (Estádio III ou IV de Rai), 35% dos doentes apresentavam pelo menos uma massa volumosa ≥ 5 cm, 39% com anemia basal, 23% com trombocitopenia basal, 65% apresentavam microglobulina $\beta_2 > 3500$ mcg/l elevada, 47% apresentavam uma ClCr < 60 ml/min, 20% dos doentes apresentavam del11q, 6% dos doentes apresentavam del17p/mutação da proteína tumoral 53 (TP53) e 44% dos doentes não apresentavam mutação no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV).

A Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliada por um Comitê de Revisão Independente (CRI), de acordo com os critérios IWCLL, indicou uma redução estatisticamente significativa de 84% no risco de morte ou progressão para doentes no grupo de IMBRUVICA. A Tabela 4 apresenta os resultados de eficácia para o Estudo PCYC-1115-CA, e as curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP e SG são apresentadas nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos valores das plaquetas ou da hemoglobina na população com ITT, a favor de ibrutinib *versus* clorambucilo. Em doentes com citopenias basais, a melhoria hematológica sustentada foi: 77,1% nas plaquetas *versus* 42,9%; 84,3% na hemoglobina *versus* 45,5% para ibrutinib e clorambucilo, respectivamente.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo PCYC-1115-CA

Objetivo	IMBRUVICA N = 136	Clorambucilo N = 133
SLP^a		
Número de acontecimentos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), meses	Não alcançada	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
TRG^a (RC +RP)	82,4%	35,3%
Valor-p	< 0,0001	
SG^b		
Número de mortes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; RC = resposta completa; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial

^a Avaliação do CRI, mediana de seguimento de 18,4 meses;

^b Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos. p < 0,005 para a SG.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier da SLP (População com ITT) no Estudo PCYC-1115- CA

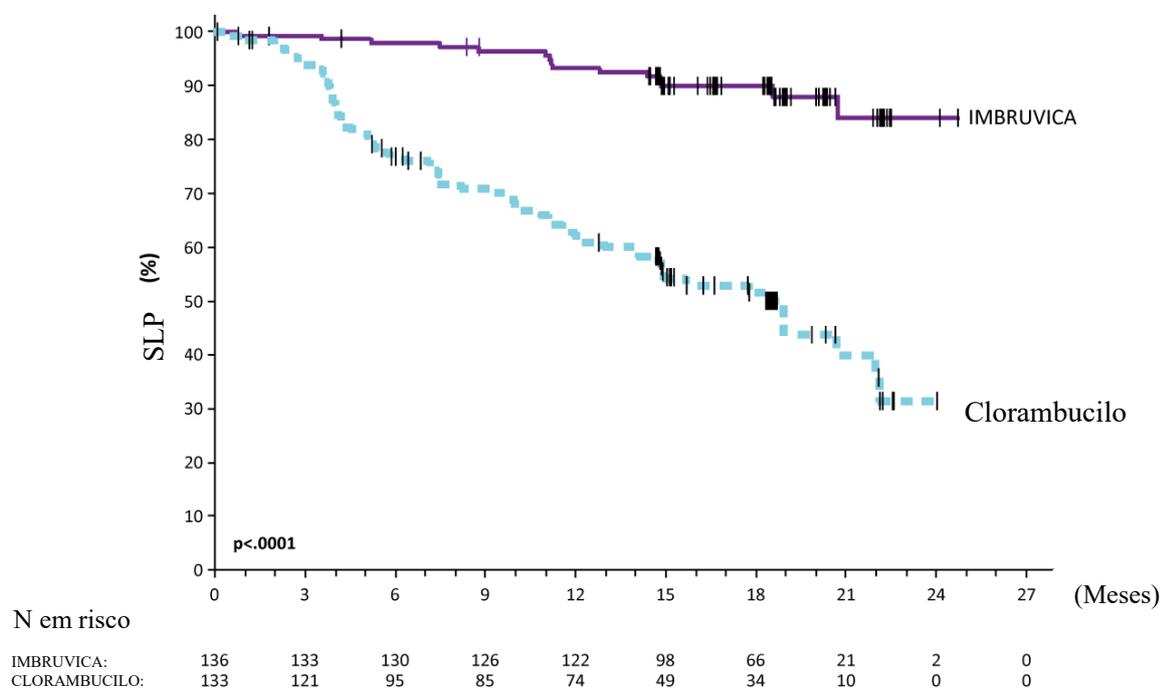
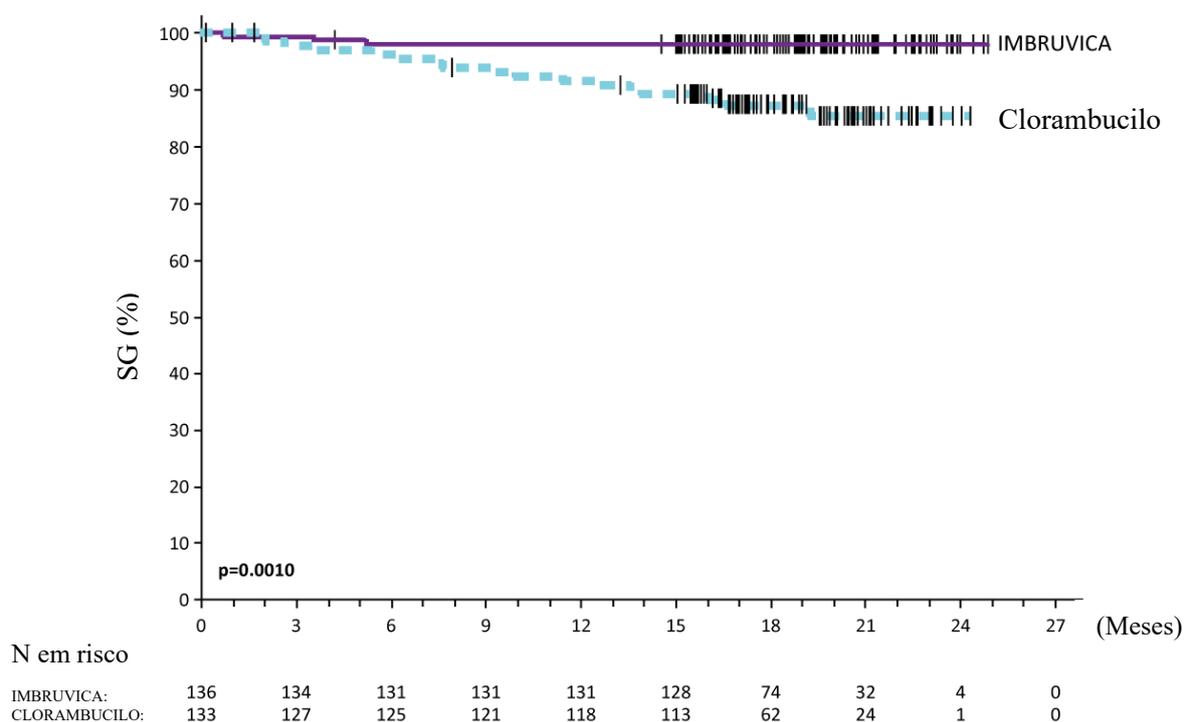


Figura 3: Curva Kaplan-Meier da SG (População com ITT) no Estudo PCYC-1115- CA



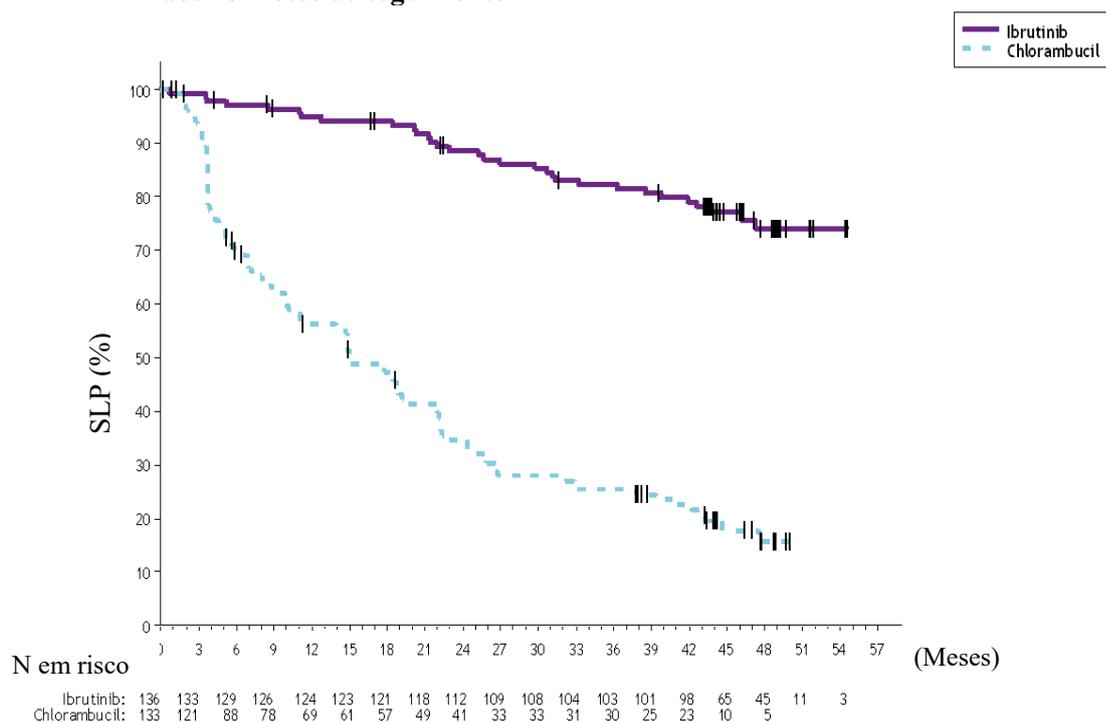
Seguimento aos 48 meses

Com uma mediana de tempo de seguimento de 48 meses no Estudo PCYC-1115-CA e no seu estudo de extensão, observou-se, na avaliação feita pelo investigador, uma redução de 86% no risco de morte ou progressão em doentes no braço de IMBRUVICA. A mediana de SLP avaliada pelo investigador não foi alcançada no braço de IMBRUVICA e foi de 15 meses [95% IC (10,22, 19,35)] no braço de clorambucilo; (HR=0,14 [95% IC (0,09, 0,21)]). A estimativa da SLP de 4 anos, foi de 73,9% no braço de IMBRUVICA e de 15,5% no braço de clorambucilo, respetivamente. A curva *Kaplan-Meier* atualizada para a SLP está apresentada da Figura 4.

A TRG avaliada pelo investigador foi de 91,2% no braço de IMBRUVICA *versus* 36,8% no braço de clorambucilo. A taxa de RC de acordo com os critérios IWCLL foi de 16,2% no braço de IMBRUVICA *versus* 3,0% no braço de clorambucilo. No momento do seguimento a longo prazo, um total de 73 doentes (54,9%) inicialmente aleatorizados para o braço de clorambucilo receberam subsequentemente ibrutinib como tratamento de resgate. O ponto de referência da curva *Kaplan-Meier* estimado para a SG aos 48 meses foi de 85,5% no braço de IMBRUVICA.

O efeito do tratamento com ibrutinib no estudo PCYC-1115-CA foi consistente em todos os doentes de alto risco com del17p/mutação TP53, del11q, e/ou IGHV não mutada.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para SLP (População com ITT) no estudo PCYC-1115-CA aos 48 meses de seguimento



Terapêutica combinada

A eficácia e segurança de IMBRUVICA em doentes sem tratamento prévio para LLC/LLPC foram posteriormente avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto (PCYC-1130-CA) com IMBRUVICA em associação com obinutuzumab versus clorambucilo em associação com obinutuzumab. O estudo envolveu doentes com idade igual ou superior a 65 anos ou < 65 anos com condições médicas coexistentes, função renal reduzida, medida através da depuração da creatinina <70 ml/min, ou presença de del17p/mutação TP53. Os doentes (n=229) foram aleatorizados 1:1 para receber IMBRUVICA 420 mg diariamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou clorambucilo na dose terapêutica de 0,5 mg/Kg nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, durante 6 ciclos. Em ambos os braços, os doentes receberam 1000 mg de obinutuzumab nos Dias 1, 8 e 15 do primeiro ciclo, seguido de tratamento no primeiro dia dos 5 ciclos subsequentes (total de 6 ciclos, 28 dias cada). A primeira dose de obinutuzumab foi dividida entre o dia 1 (100 mg) e o dia 2 (900 mg).

A mediana de idades foi de 71 anos (intervalo de 40 a 87 anos), 64% eram do sexo masculino e 96% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 (48%) ou 1-2 (52%). Inicialmente, 52% dos doentes tinham estágio clínico avançado, (Estádio III ou IV de Rai), 32% dos doentes apresentavam uma massa volumosa (≥ 5 cm), 44% com anemia basal, 22% com trombocitopenia basal, 28% apresentavam uma ClCr <60 ml/min, e a mediana da Escala de Avaliação de Doença Cumulativa em Geriatria (CIRS-G) foi de 4 (intervalo de 0 a 12). Inicialmente, 65% dos doentes que apresentavam LLC/LLPC com fatores de risco elevados (del17p/mutação TP53 [18%], del11q [15%], ou sem mutação IGHV [54%]).

A sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios IWCLL indicou uma redução estatisticamente significativa de 77% do risco de morte ou progressão no braço de IMBRUVICA. Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 31 meses, a mediana de SLP não foi alcançada no braço de IMBRUVICA + obinutuzumab e foi de 19 meses no braço clorambucilo + obinutuzumab. Os resultados de eficácia para o estudo PCYC-1130-CA estão descritos na tabela 5 e a curva de Kaplan-Meier para SLP na figura 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo PCYC-1130-CA

Objetivo	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Clorambucilo+Obinutuzumab N=116
Sobrevivência livre de progressão ^a		
Número de acontecimentos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95% IC)	0,23 (0,15, 0,37)	
Taxa de Resposta Global ^a (%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP ^c	69,0	65,5

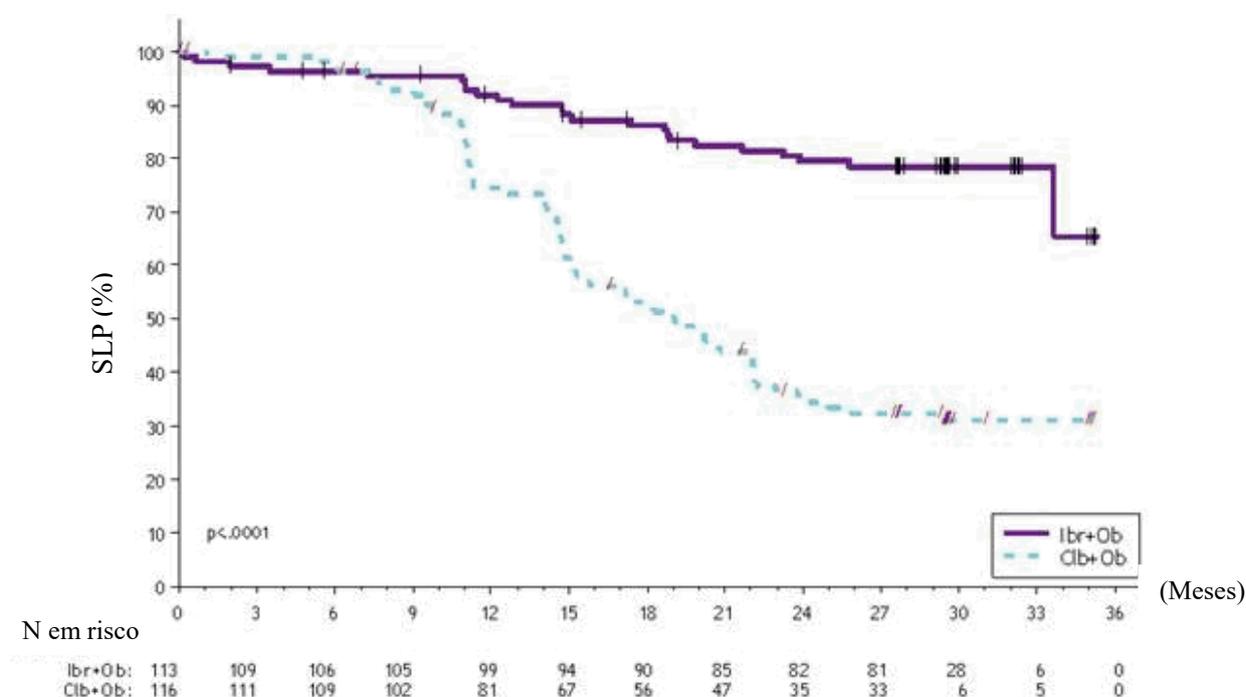
IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio; RC=resposta completa; RP=resposta parcial.

^a CRI avaliado.

^b Inclui 1 doente no braço IMBRUVICA+obinutuzumab com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi).

^c RP=RP+nRP.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no estudo PCYC-1130-CA



O efeito do tratamento com ibrutinib foi consistente em todos os doentes com LLC/LLPC de alto risco (del17p/mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutada), com um HR de SLP de 0,15 [95% IC (0,09, 0,27)], como demonstrado na Tabela 6. As estimativas da taxa de SLP de 2 anos, para doentes com LLC/LLPC de alto risco, foram de 78,8% [95% IC (67,3, 86,7)] e de 15,5% [95% IC (8,1, 25,2)] nos braços de IMBRUVICA + obinutuzumab e clorambucilo + obinutuzumab, respetivamente.

Tabela 6: Análise do subgrupo SLP (Estudo PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% IC
Todos os doentes	229	0,231	0,145, 0,367
Alto risco (del17p/TP53/del11q/ IGHV não mutada)			
Sim	148	0,154	0,087, 0,270
Não	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Sim	41	0,109	0,031, 0,380
Não	188	0,275	0,166, 0,455

FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Outros	162	0,302	0,176, 0,520
IGHV não mutada			
Sim	123	0,150	0,084, 0,269
Não	91	0,300	0,120, 0,749
Idade			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Doentes com massa volumosa ≥5 cm			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Estádio Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG por CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Hazard ratio baseado em análise não estratificada.

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão de qualquer grau em 25% dos doentes tratados com IMBRUVICA + obinutuzumab e 58% dos doentes tratados com clorambucilo + obinutuzumab. Foram observadas reações de grau 3 ou superior ou reações graves relacionadas com a perfusão em 3% dos doentes tratados com IMBRUVICA + obinutuzumab e 9% dos doentes tratados com clorambucilo + obinutuzumab.

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC ou LLPC previamente não tratada foram adicionalmente avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto (E1912) com IMBRUVICA em associação com rituximab (IR) *versus* quimio-imunoterapia padrão com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR). O estudo envolveu doentes com LLC ou LLPC sem tratamento prévio com idade igual ou inferior a 70 anos. Os doentes com del17p foram excluídos do estudo. Os doentes (n=529) foram aleatorizados 2:1 para receber IR ou FCR. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A fludarabina foi administrada na dose de 25 mg/m² e a ciclofosfamida foi administrada na dose de 250 mg/m², ambos nos Dias 1, 2 e 3 dos Ciclos 1-6. O rituximab foi iniciado no Ciclo 2 para o braço IR e no Ciclo 1 para o braço FCR e foi administrado na dose de 50 mg/m² no Dia 1 do primeiro ciclo, 325 mg/m² no Dia 2 do primeiro ciclo e 500 mg/m² no Dia 1 dos 5 ciclos subsequentes, num total de 6 ciclos. Cada ciclo teve 28 dias.

A mediana de idades foi de 58 anos (intervalo, 28 a 70 anos), 67% eram do sexo masculino e 90% eram caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1 (98%) ou 2 (2%). No nível basal, 43% dos doentes apresentavam Estádio III ou IV de Rai e 59% dos doentes apresentavam LLC/LLPC com fatores de alto risco (mutação da TP53 [6%], del11q [22%] ou IGHV não mutada [53%]).

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 37 meses, os resultados de eficácia para E1912 são apresentados na Tabela 7. As curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP, avaliadas de acordo com os critérios IWCLL, e a SG são apresentadas nas Figuras 6 e 7, respetivamente.

Tabela 7: Resultados de eficácia no Estudo E1912

Objetivo	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximab (FCR) N=175
Sobrevivência Livre de Progressão		
Número de acontecimentos (%)	41 (12)	44 (25)

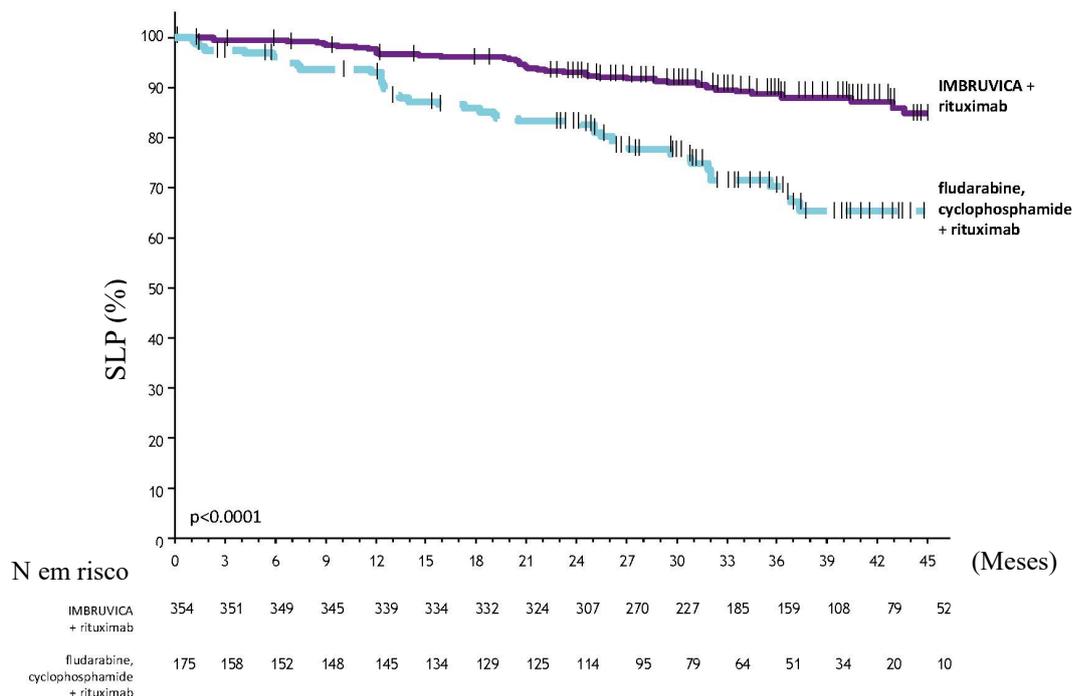
Progressão da doença	39	38
Acontecimentos mortais	2	6
Mediana (95% IC), meses	NA (49,4; NA)	NA (47,1; NA)
HR (95% IC)	0,34 (0,22, 0,52)	
Valor-p ^a	<0,0001	
Sobrevivência global		
Número de mortes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% IC)	0,17 (0,05, 0,54)	
Valor-p ^a	0,0007	
Taxa de Resposta Global^b (%)	96,9	85,7

^a Valor-p provém do teste Log-rank não estratificado.

^b Avaliado pelo investigador.

HR = hazard ratio; NA = não avaliável

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a SLP (População ITT) no Estudo E1912



O efeito do tratamento com ibrutinib foi consistente na população LLC/LLPC de alto risco (mutação da TP53, del11q ou IGHV não mutada), com SLP HR de 0,23 [95% IC (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, como demonstrado na Tabela 8. As estimativas da taxa de SLP de 3 anos para a população LLC/LLPC de alto risco foram 90,4% [95% IC (85,4, 93,7)] e 60,3% [95% IC (46,2, 71,8)] nos braços IR e FCR, respetivamente.

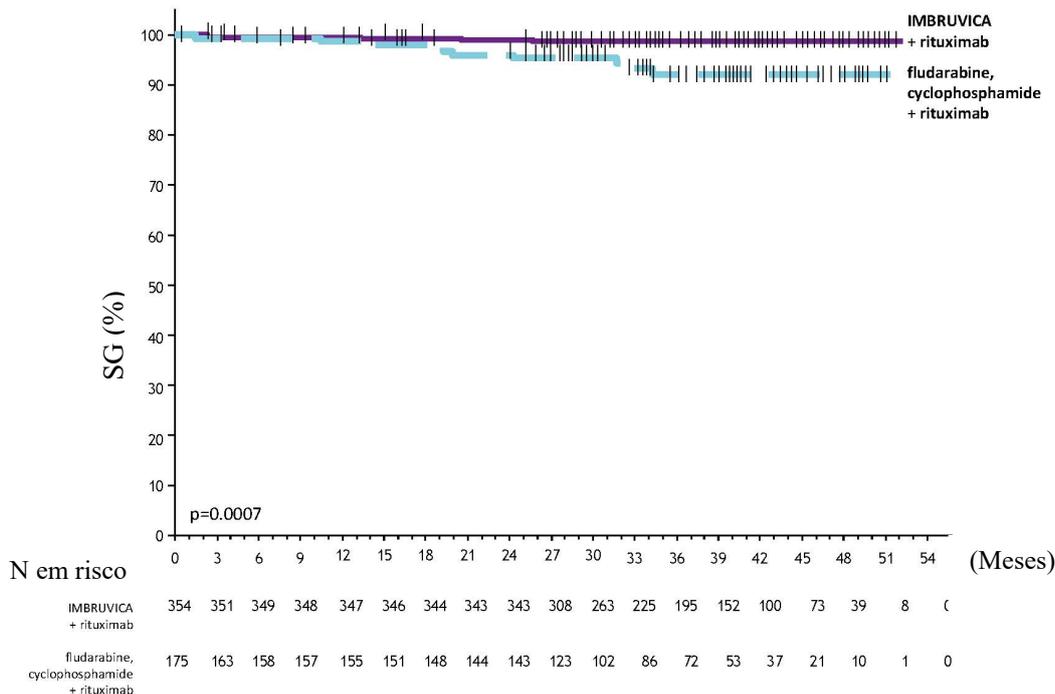
Tabela 8: Análise do subgrupo SLP (Estudo E1912)

	N	Hazard Ratio	95% IC
Todos os indivíduos	529	0,340	0,222, 0,522
Alto risco (TP53/del11q/ IGHV não mutada)			
Sim	313	0,231	0,132, 0,404
Não	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Sim	117	0,199	0,088, 0,453
Não	410	0,433	0,260, 0,722
IGHV não mutada			
Sim	281	0,233	0,129, 0,421
Não	112	0,741	0,276, 1,993

Doença volumosa			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Estádio Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio baseado em análise não estratificada.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a SG (População ITT) no Estudo E1912



Terapêutica combinada de duração fixa

A eficácia e segurança da terapêutica de duração fixa com IMBRUVICA em associação com venetoclax *versus* clorambucilo em associação com obinutuzumab em doentes sem tratamento prévio para LLC foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado e aberto (CLL3011). O estudo envolveu doentes sem tratamento prévio para LLC com idade igual ou superior a 65 anos e doentes adultos com < 65 anos com uma pontuação na escala CIRS > 6 ou CICr ≥ 30 a < 70 ml/min. Os doentes com del17p ou mutações TP53 conhecidas foram excluídos. Os doentes (n = 211) foram aleatorizados 1:1 para receber IMBRUVICA em associação com venetoclax ou clorambucilo em associação com obinutuzumab. Os doentes no braço IMBRUVICA e venetoclax receberam IMBRUVICA como agente único durante 3 ciclos seguidos de IMBRUVICA em associação com venetoclax durante 12 ciclos (incluindo um esquema de titulação da dose de 5 semanas). Cada ciclo teve uma duração de 28 dias. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários. O venetoclax foi administrado diariamente, iniciando com 20 mg durante 1 semana, seguida por uma 1 semana em cada nível da dose de 50 mg, 100 mg e 200 mg, seguindo-se a dose diária recomendada de 400 mg. Os doentes aleatorizados para o braço de clorambucilo e obinutuzumab receberam o tratamento durante 6 ciclos. O obinutuzumab foi administrado a uma dose de 1000 mg nos Dias 1, 8 e 15 no Ciclo 1. Nos Ciclos 2 a 6, foram administrados 1000 mg de obinutuzumab no Dia 1. O clorambucilo foi administrado a uma dose de 0,5 mg/kg de peso corporal nos Dias 1 e 15 dos Ciclos 1 a 6. Os doentes com progressão confirmada de acordo com os critérios IWCLL após a conclusão de um dos regimes de duração fixa poderiam ser tratados com IMBRUVICA como agente único.

A mediana de idades foi de 71 anos (intervalo de 47 a 93 anos), 58% eram do sexo masculino e 96% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 (35%), 1 (53%) ou 2 (12%). Inicialmente, 18% dos doentes apresentavam LLC com del11q e 52% com IGHV não mutada.

Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 25% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. Após 3 ciclos de tratamento de introdução de IMBRUVICA como agente único, 2% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. A elevada carga tumoral foi definida como qualquer nódulo linfático ≥ 10 cm; ou qualquer nódulo linfático ≥ 5 cm e número absoluto de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o Estudo CLL3011 avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios IWCLL são apresentados na Tabela 9, a curva de *Kaplan-Meier* para SLP é apresentada na Figura 8 e as taxas de negatividade para doença residual mínima (DRM) são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 9: Resultados de eficácia do estudo CLL3011

Objetivo ^a	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95% IC), meses	NA (31,2, NA)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% IC)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valor-p ^b	< 0,0001	
Taxa de Resposta Completa (%)^c	38,7	11,4
95% IC	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Valor-p ^d	< 0,0001	
Taxa de Resposta Global (%)^e	86,8	84,8
95% IC	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Com base na avaliação do CRI

^b Valor-p provém do teste log-rank estratificado

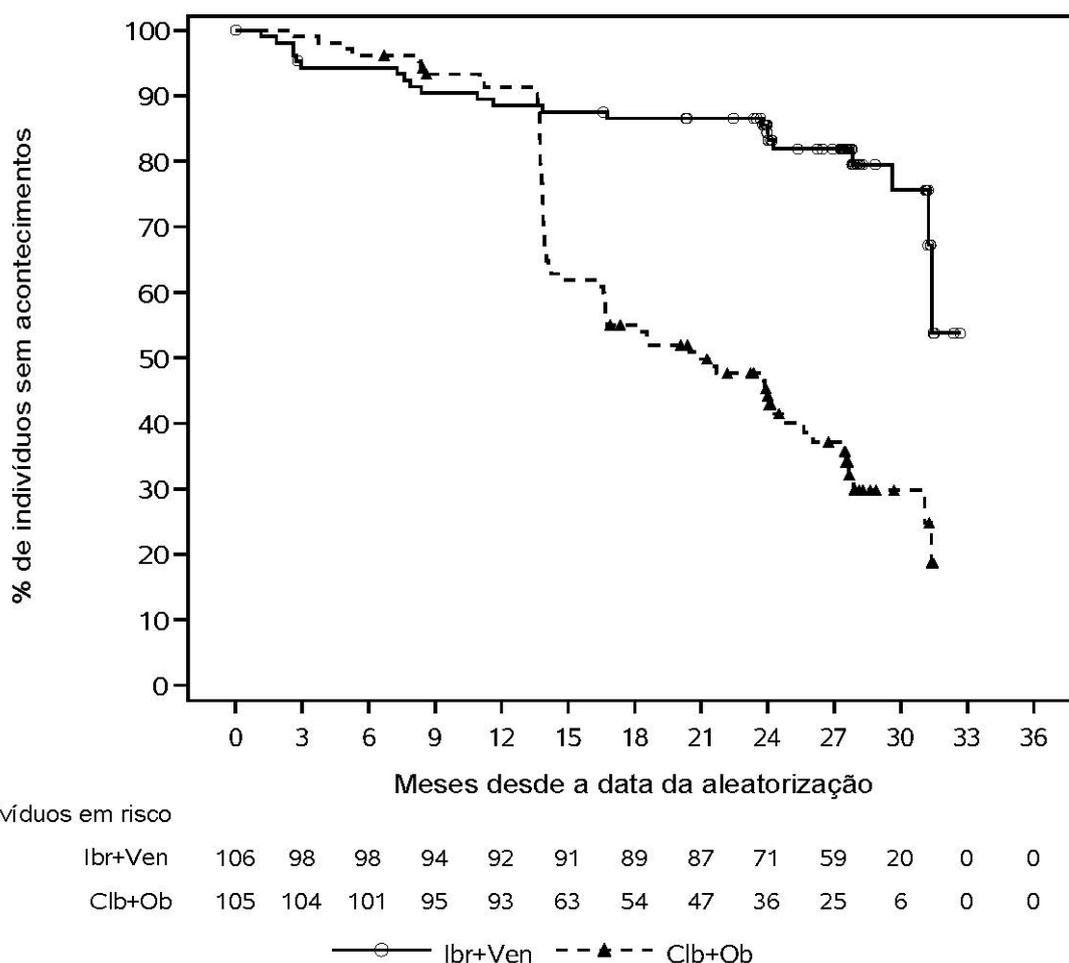
^c Inclui 3 doentes no braço IMBRUVICA + venetoclax com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi)

^d Valor-p provém do teste de qui quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel

^e Resposta global = RC+RCi+RPn +RP

RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação medular incompleta; HR = hazard ratio; NA = não avaliável; RPn = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (População ITT) nos doentes com LLC no estudo CLL3011



O efeito do tratamento com IMBRUVICA e venetoclax foi consistente na população com LLC de alto risco (mutação TP53, del11q ou IGHV não mutada), com um HR de SLP de 0,23 [95% IC (0,13, 0,41)].

Os dados de sobrevivência global não tinham maturidade. Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, não foi observada uma diferença significativa entre os braços de tratamento com um total de 23 mortes: 11 (10,4%) no braço de IMBRUVICA e venetoclax e 12 (11,4%) no braço de clorambucilo e obinutuzumab com um HR de SG de 1,048 [95% IC (0,454, 2,419)]. Após 6 meses de seguimento adicional, foram notificadas 11 (10,4%) e 16 (15,2%) mortes no braço de IMBRUVICA e venetoclax e no braço de clorambucilo e obinutuzumab, respetivamente com um HR de SG estimado a 0,760 [95% IC (0,352, 1,642)].

Tabela 10: Taxas de negatividade de doença residual mínima no estudo CLL3011

	Ensaio NGS ^a		Citometria de fluxo ^b	
	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105
Taxa de negatividade de DRM				
Medula óssea, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% IC	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Valor-p	< 0,0001			

Sangue periférico, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% IC	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Taxa de negatividade de DRM a três meses após a conclusão do tratamento				
Medula óssea, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% IC	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Sangue periférico, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% IC	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Valores-p provêm do teste de qui quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Valor-p para taxa de negatividade de DRM na medula óssea por NGS foi a análise de DRM primária.

^a Com base no limiar de 10^{-4} utilizando um ensaio de sequenciação de nova geração (clonoSEQ)

^b A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea de acordo com o laboratório central. A definição do estado negativo foi < 1 célula LLC por 10 000 leucócitos ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confiança; NGS = sequenciação de nova geração

Doze meses após a conclusão do tratamento, as taxas de negatividade da DRM no sangue periférico foram de 49,1% (52/106) pelo ensaio NGS e 54,7% (58/106) por citometria de fluxo em doentes tratados com IMBRUVICA e venetoclax e, no ponto temporal correspondente, foram de 12,4% (13/105) pelo ensaio NGS e 16,2% (17/105) por citometria de fluxo em doentes tratados com clorambucilo e obinutuzumab.

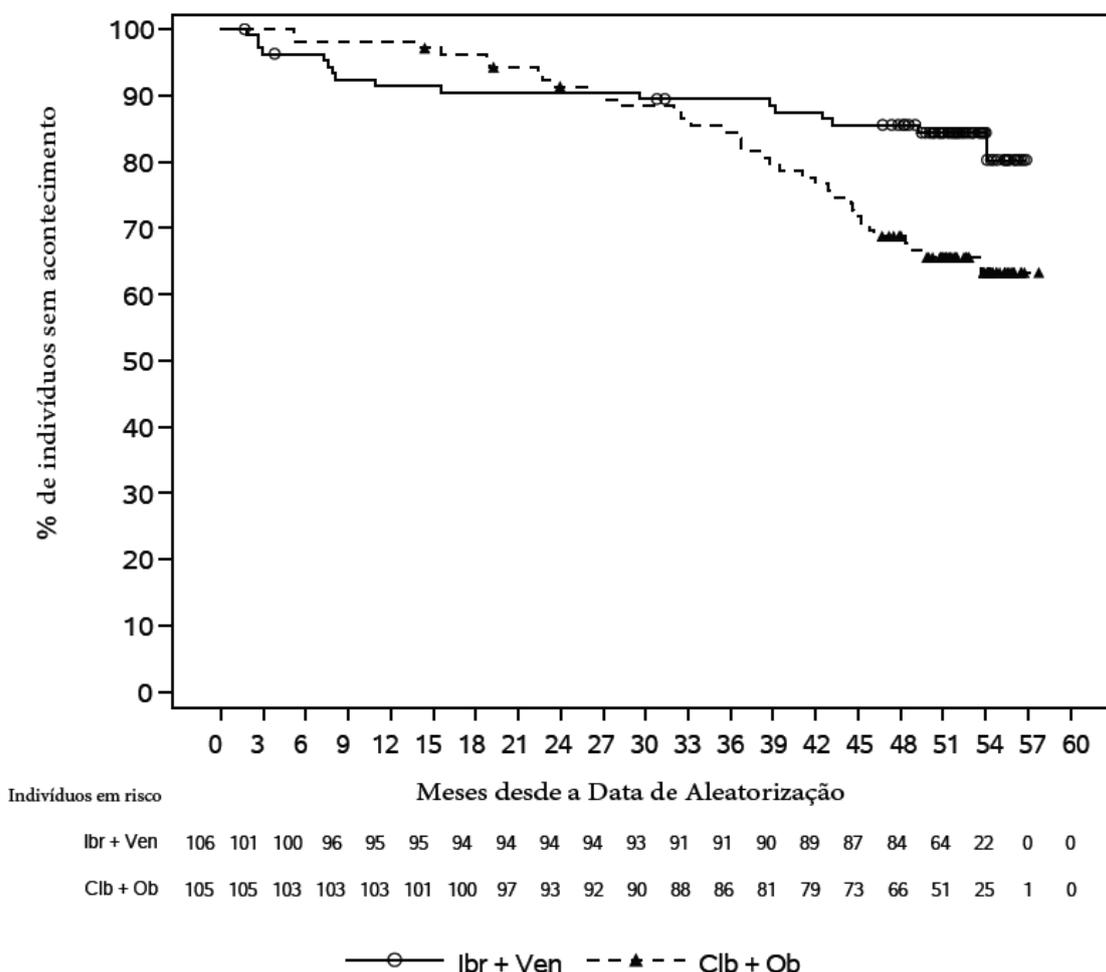
A SLT foi notificada em 6 doentes tratados com clorambucilo e obinutuzumab e não foi comunicada SLT no tratamento com IMBRUVICA em associação com venetoclax.

Seguimento global de 58 meses (mediana de 52 meses)

Com um seguimento global de 58 meses (tempo de seguimento mediano no estudo de 52 meses) no Estudo CLL3011, foi observada uma redução de 77% no risco de morte ou progressão por avaliação do investigador para os doentes no braço IMBRUVICA. O *hazard ratio* de sobrevivência global foi de 0,458 [IC 95% (0,257, 0,818), p nominal=0,0068, sem controlo de erro de tipo 1]. Ocorreram 17 (16,0%) mortes no braço IMBRUVICA mais venetoclax e 36 (34,3%) no braço clorambucilo mais obinutuzumab. O tempo mediano para o tratamento seguinte não foi alcançado para nenhum dos braços (HR=0,164; IC 95%: 0,081, 0,330), com 9,4% dos indivíduos no braço IMBRUVICA mais venetoclax e 41,0% dos indivíduos no braço clorambucilo mais obinutuzumab a terem iniciado uma terapêutica anticancerígena subsequente.

A curva de Kaplan-Meier para a SG é apresentada na Figura 9.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global (População ITT) em doentes com LLC/LLCP no Estudo CLL3011 com 58 meses de seguimento



A segurança e a eficácia da terapêutica de duração fixa com IMBRUVICA em associação com venetoclax em doentes com LLC sem tratamento prévio foram novamente avaliadas numa coorte do estudo multicêntrico de Fase 2 e 2 coortes (PCYC-1142-CA). O estudo envolveu doentes com LLC sem tratamento prévio com idade igual ou inferior a 70 anos. O estudo envolveu 323 doentes, destes 159 doentes foram envolvidos na terapêutica de duração fixa composta por 3 ciclos de IMBRUVICA como agente único seguidos de IMBRUVICA em associação com venetoclax para 12 ciclos (incluindo um esquema de titulação da dose de 5 semanas). Cada ciclo tinha uma duração de 28 dias. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários. O venetoclax foi administrado diariamente, iniciando com 20 mg durante 1 semana, seguida por 1 semana em cada nível da dose de 50 mg, 100 mg e 200 mg, seguindo-se a dose diária recomendada de 400 mg. Os doentes com progressão confirmada de acordo com os critérios IWCLL após a conclusão do regime de duração de dose fixa poderiam voltar a ser tratados com IMBRUVICA como agente único.

A mediana de idades foi de 60 anos (intervalo de 33 a 71 anos), 67% eram do sexo masculino e 92% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 (69%) ou 1 (31%). Inicialmente, 13% dos doentes apresentavam del17p, 18% com del11q, 17% com del17p/mutação TP53, 56% com IGHV não mutada e 19% com cariótipo complexo. Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 21% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral.

Após 3 ciclos de tratamento de introdução de IMBRUVICA como agente único, 1% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. A elevada carga tumoral foi definida como qualquer nódulo linfático ≥ 10 cm ou qualquer nódulo linfático ≥ 5 cm e número absoluto de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o PCYC-1142-CA avaliada por um CRI, de acordo com os critérios IWCLL são apresentados na Tabela 11 e as taxas de negatividade para doença residual mínima (DRM) são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 11: Resultados de eficácia no estudo PCYC 1142-CA (Coorte de duração fixa)

Objetivo ^a	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sem Del17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Taxa de Resposta Global, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% IC (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Taxa de Resposta Completa, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% IC (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Mediana de duração da RC, meses (intervalo) ^d	NA (0,03+, 24,9+)	NA (0,03+, 24,9+)

^a Com base na avaliação do CRI

^b Resposta completa = RC + RCi + RPn + RP

^c Inclui 3 doentes com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi)

^d Um sinal '+' indica uma observação censurada

RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação medular incompleta; RPn = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial; NA = não avaliável

Tabela 12: Taxas de negatividade de doença residual mínima no estudo PCYC 1142-CA (Coorte de duração fixa)

Objetivo	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sem Del17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Taxa de negatividade de DRM		
Medula óssea, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% IC	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Sangue periférico, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% IC	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Taxa de negatividade de DRM a três meses após a conclusão do tratamento		
Medula óssea, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% IC	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Sangue periférico, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% IC	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea de acordo com o laboratório central. A definição do estado negativo foi < 1 LLC célula por 10 000 leucócitos ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confiança

Em doentes com del17p/mutação TP53 (n = 27) no PCYC-1142-CA a taxa de resposta global com base na avaliação do CRI foi 96,3%; a taxa de resposta completa foi 55,6% e a mediana de duração da resposta completa não foi alcançada (intervalo 4,3 a 22,6 meses). A taxa de negatividade de DRM em doentes com del17p/mutação TP53 3 meses após a conclusão do tratamento na medula óssea e sangue periférico foi 40,7% e 59,3%, respetivamente.

Não foi observada SLT nos doentes tratados com IMBRUVICA em associação com venetoclax.

*Doentes com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia
Agente único*

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC foram demonstradas num estudo não controlado e num estudo aleatorizado e controlado. O estudo aberto, multicêntrico (PCYC-1102-CA)

incluiu 51 doentes com LLC em recaída ou refratária, que receberam 420 mg, uma vez por dia. IMBRUVICA foi administrado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 37 a 82 anos), a mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 80 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 4 (intervalo: 1 a 12 tratamentos), incluindo 92,2% com um análogo de nucleósidos, 98,0% com rituximab, 86,3% com um agente alquilante, 39,2% com bendamustina e 19,6% com ofatumumab. Na avaliação basal, 39,2% dos doentes apresentavam um Estádio IV de Rai, 45,1% tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 35,3% apresentavam deleção 17p e 31,4% apresentavam deleção 11q.

A TRG foi avaliada pelos investigadores e pelo CRI, de acordo com os critérios do 2008 IWCLL. Com uma mediana de duração de seguimento de 16,4 meses, a TRG pelo CRI para os 51 doentes com LLC em recaída ou refratária foi de 64,7% (IC 95%:50,1%; 77,6%), todas RPs. A TRG incluindo a RP com linfocitose foi de 70,6%. A mediana do tempo até resposta foi de 1,9 meses. A DR variou entre 3,9 e mais de 24,2 meses. A mediana de DR não foi alcançada.

Foi realizado um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto de IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) em doentes com LLC em recaída ou refratária. Os doentes (n = 391) foram aleatorizados 1:1 para receberem 420 mg de IMBRUVICA, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou até receberem 12 doses de ofatumumab (300/2,000 mg). Cinquenta e sete doentes aleatorizados para receber ofatumumab foram transferidos para receber IMBRUVICA após progressão da doença. A mediana de idade foi de 67 anos (intervalo de 30 a 88 anos), 68% eram homens, e 90% eram caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 91 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 13 tratamentos). Na avaliação basal, 58% dos doentes tinham, pelo menos, uma massa volumosa ≥ 5 cm. Trinta e dois por cento dos doentes tinham deleção 17p (50% dos doentes tinham deleção 17p/mutaçãoTP53), 24% tinham deleção 11q, e 47% dos doentes tinham IGHV não mutada.

A Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) avaliada por um Comité de Revisão Independente (CRI), de acordo com os critérios IWCLL, indicou uma redução estatisticamente significativa de 78% no risco de morte ou progressão para doentes no grupo de IMBRUVICA. A análise da SG demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 57% no risco de morte no grupo de doentes a tomar IMBRUVICA. A Tabela 13 apresenta os resultados de eficácia para o Estudo PCYC-1112-CA.

Tabela 13: Resultados de eficácia em doentes com LLC (Estudo PCYC-1112-CA)

Objetivo	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana de SLP	Não alcançada	8,1 meses
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
TRG ^{d,e} (%)	42,6	4,1
TRG incluindo RP com linfocitose ^d (%)	62,6	4,1

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confiança; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial

^a Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos. $p < 0,005$ para SG.

^b Os doentes aleatorizados para ofatumumab foram censurados quando começaram IMBRUVICA, quando aplicável.

^c Análise de sensibilidade, na qual os doentes que foram transferidos a partir do grupo de ofatumumab não foram censurados à data da primeira dose de IMBRUVICA.

^d Por CRI. Confirmação de resposta por TC necessária.

^e Todas as RPs atingidas; $p < 0,0001$ para TRG.

Mediana de tempo de seguimento do estudo=9 meses

A eficácia foi semelhante entre todos os subgrupos analisados, incluindo em doentes com e sem deleção 17p, um fator de estratificação pré-especificado (Tabela 14).

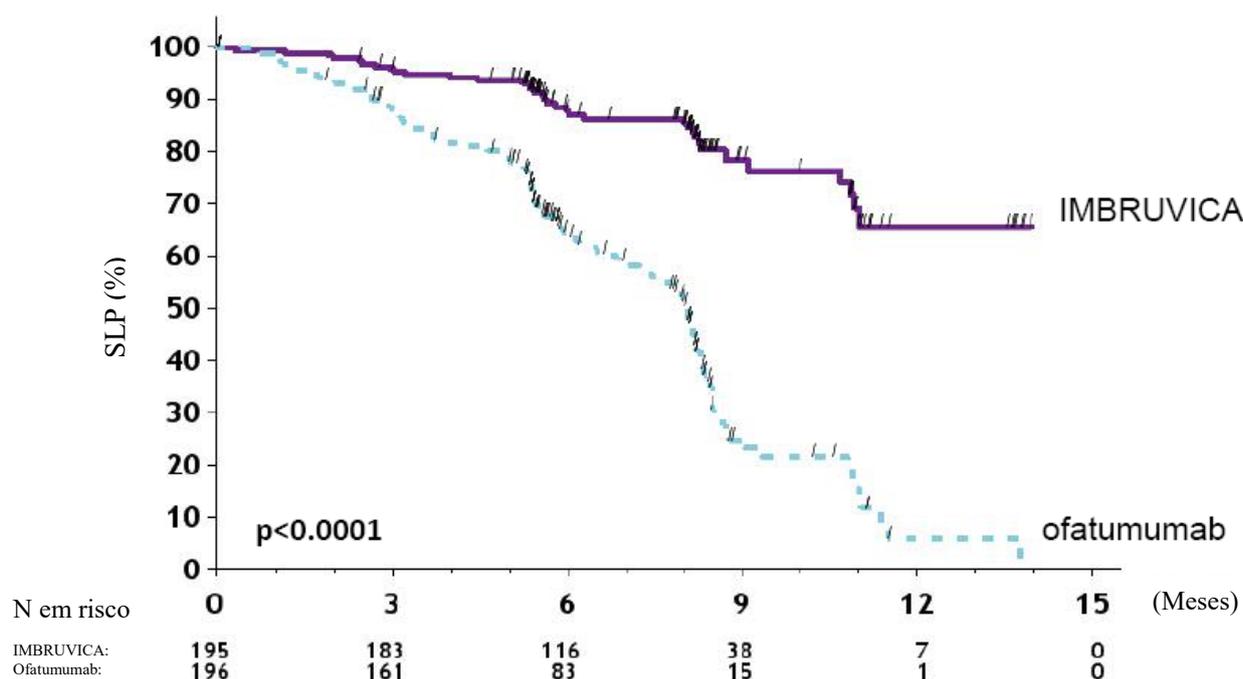
Tabela 14: Análise de subgrupos de SLP (Estudo PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	IC 95%
Todos os indivíduos	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17p			
Sim	127	0,247	(0,136; 0,450)
Não	264	0,194	(0,117; 0,323)
Doença refratária a análogos da purina			
Sim	175	0,178	(0,100; 0,320)
Não	216	0,242	(0,145; 0,404)
Idade			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Número de linhas de tratamento prévias			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Doença volumosa			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio baseado na análise não estratificada.

A curva de *Kaplan-Meier* para a SLP é apresentada na Figura 10.

Figura 10: Curva *Kaplan-Meier* da SLP (População com ITT) no Estudo PCYC-1112-CA



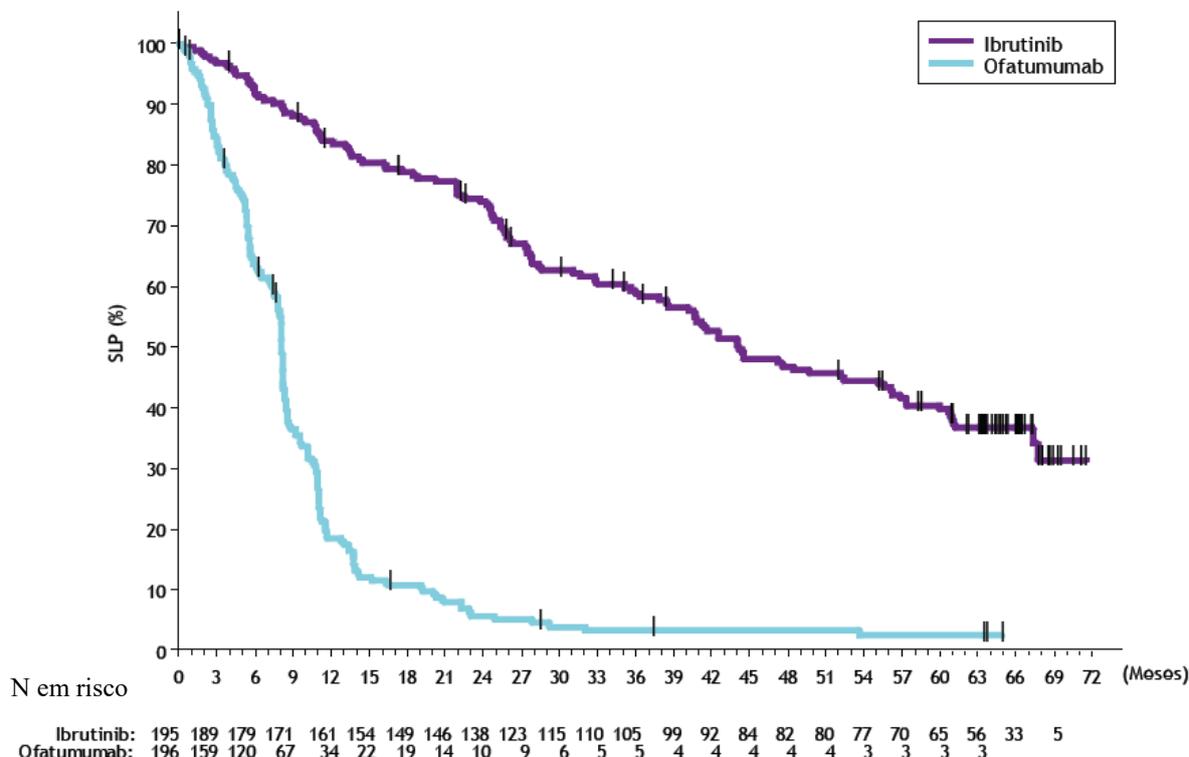
Análise final aos 65 meses de seguimento

Com uma mediana de tempo de seguimento de 65 meses no estudo PCYC-1112-CA, observou-se, na avaliação feita pelo investigador, uma redução de 85% no risco de morte ou progressão no braço de IMBRUVICA. Na avaliação do investigador, a mediana de SLP de acordo com os critérios IWCLL foi de 44,1 meses [95% IC (38,47, 56,18)] no braço tratado com IMBRUVICA e de 8,1 meses [95% IC (7,79, 8,25)] no braço de ofatumumab, respetivamente; HR=0,15 [95% IC (0,11, 0,20)]. A curva *Kaplan-Meier* atualizada para a SLP está apresentada da Figura 11. A TRG avaliada pelo investigador foi de 87,7% no braço de IMBRUVICA *versus* 22,4% no braço de ofatumumab.

No momento da análise final, 133 doentes (67,9%) dos 196 doentes inicialmente aleatorizados para o braço de ofatumumab receberam tratamento cruzado com ibrutinib. Na avaliação do investigador, a mediana de SLP2 (tempo desde a aleatorização até à SLP após a primeira terapêutica antineoplásica subsequente), de acordo com os critérios IWCLL foi de 65,4 meses [95% IC (51,61, não estimado)] no braço tratado com IMBRUVICA e de 38,5 meses [95% IC (19,98, 47,24)] no braço de ofatumumab, respetivamente; HR=0,54 [95% IC (0,41, 0,71)]. A mediana de SG foi de 67,7 meses [95% IC (61,0, não estimado)] no braço tratado com IMBRUVICA.

O efeito do tratamento com ibrutinib no estudo PCYC-1112-CA foi consistente em todos os doentes de alto risco com deleção 17p/mutação TP53, deleção 11q, e/ou IGHV não mutada.

Figura 11: Curva Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no Estudo PCYC-1112-CA na análise final aos 65 meses de seguimento



Terapêutica de associação

A segurança e a eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC previamente tratados foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, de IMBRUVICA em associação com BR versus placebo + BR (Estudo CLL3001). Os doentes (n = 578) foram aleatorizados de 1:1 para receber ou IMBRUVICA 420 mg por dia, ou placebo em combinação com BR, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Todos os doentes receberam BR por um período máximo de seis ciclos de 28 dias. A bendamustina foi administrada em doses de 70 mg/m², por perfusão IV, durante 30 minutos nos dias 2 e 3 do Ciclo 1, e nos dias 1 e 2 dos Ciclos 2 a 6, até 6 ciclos. O rituximab foi administrado numa dose de 375 mg/m² no dia 1 do primeiro ciclo, e numa dose de 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Noventa doentes aleatorizados para placebo + BR transitaram para IMBRUVICA após confirmação do CRI de progressão da doença. A mediana de idade foi de 64 anos (intervalo de 31 a 86 anos), em que 66% eram homens e 91% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 6 anos e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 11 tratamentos). No início do estudo, 56% dos doentes apresentavam pelo menos uma massa volumosa ≥ 5 cm, e 26% tinham del11q.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi avaliada por um CRI, de acordo com os critérios IWCLL. Os resultados de eficácia do estudo CLL3001 são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Resultados de eficácia em doentes com LLC (estudo CLL3001)

Objetivos	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
SLP ^a		
Mediana (IC 95%), meses	Não alcançada	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [IC 95%: 0,150; 0,276]	
TRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR = 0,628 [IC 95%: 0,385; 1,024]	

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão

^a Avaliação do CRI.

^b Avaliação do CRI, TRG (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta nodular parcial, resposta parcial).

^c Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos

MW

Agente único

A segurança e a eficácia de IMBRUVICA na MW (linfoma linfoplasmocítico com excreção de IgM) foram avaliadas num estudo aberto, multicêntrico, de braço único, incluindo 63 doentes previamente tratados. A mediana de idade foi de 63 anos (intervalo: 44 a 86 anos), 76% eram do sexo masculino, e 95% eram de raça caucasiana. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 74 meses, e a mediana do número de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo: 1 a 11 tratamentos). No nível basal, a mediana do valor de IgM sérica foi de 3,5 g/dl, e 60% dos doentes apresentaram anemia (hemoglobina \leq 11 g /dl ou 6,8 mmol/l).

Foram administrados 420 mg de IMBRUVICA, por via oral, uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário neste estudo foi a TRG avaliada pelo investigador. A TRG e a DR foram avaliadas utilizando os critérios adotados pelo *Third International Workshop of WM*. As respostas a IMBRUVICA são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16: TRG e DR em doentes com MW

	Total (N = 63)
TRG (%)	87,3
IC a 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana de meses de DR (intervalo)	NO (0,03+; 18,8+)

IC = intervalo de confiança; DR = duração de resposta; NO = não obtido; MR = resposta *minor*; RP = resposta parcial;

RPMB = resposta parcial muito boa; TRG = MR+RP+RPMB

Tempo mediano de seguimento no estudo=14,8 meses

A mediana de tempo para resposta foi de 1 mês (intervalo: 0,7 – 13,4 meses).

Os resultados de eficácia também foram avaliados pelo CRI demonstrando uma TRG de 83%, com uma taxa de RPMB de 11% e uma taxa de RP de 51%.

Terapêutica combinada

A segurança e eficácia de IMBRUVICA na MW foram avaliadas em doentes sem tratamento prévio ou em doentes previamente tratados para MW num estudo aleatorizado, multicêntrico em dupla ocultação de fase 3 de IMBRUVICA em associação com rituximab versus placebo em associação com rituximab (PCYC-1127-CA). Os doentes (n=150) foram aleatorizados de 1:1 para receber IMBRUVICA 420 mg por dia ou placebo em associação com rituximab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Rituximab foi administrado semanalmente em doses de 375 mg/m² durante

quatro semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de um segundo tratamento semanal de rituximab durante quatro semanas consecutivas (semanas 17-20).

A mediana de idade foi de 69 anos (intervalo de 36 a 89 anos), em que 66% eram homens, e 79% eram caucasianos. Noventa e três por cento dos doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1, e 7% dos doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 2. Quarenta e cinco por cento dos doentes não tinham recebido tratamento prévio, e 55% dos doentes foram tratados previamente. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 52,6 meses (doentes sem tratamento prévio=6,5 meses e doentes previamente tratados=94,3 meses). Entre doentes previamente tratados, o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo 1 a 6 tratamentos). Inicialmente, o valor mediano de IgM sérica foi de 3,2 g/dl (intervalo 0,6 a 8,3 g/dl), 63% dos doentes tinham anemia (hemoglobina \leq 11 g/dl ou 6,8 mmol/l) e 77% dos doentes apresentavam mutações MYD88 L265P, ausente em 13% dos doentes e 9% dos doentes não puderam ser avaliados quanto ao estado mutacional.

Na análise primária, com uma mediana de seguimento de 26,5 meses, o *hazard ratio* de SLP avaliado pelo CRI foi 0,20 [95% IC (0,11, 0,38)]. Os *hazard ratio* de SLP para doentes sem tratamento prévio, doentes previamente tratados, e doentes com ou sem mutações MYD88 L265P foram consistentes com os *hazard ratio* de SLP para a população com ITT.

Foram observadas reações de grau 3 ou 4 relacionadas com a perfusão em 1% dos doentes tratados com IMBRUVICA + rituximab e em 16% dos doentes tratados com placebo + rituximab.

O *flare* de IgM, ocorreu em 8,0% dos doentes no braço IMBRUVICA + rituximab e 46,7% dos doentes do braço placebo + rituximab.

Análise Final aos 63 meses de seguimento

Com um seguimento global de 63 meses, os resultados de eficácia conforme avaliados pelo CRI no momento da análise final para o PCYC-1127-CA estão descritos na Tabela 17 e a curva de *Kaplan-Meier* para a SLP está descrita na Figura 12. Os *hazard ratios* de SLP de doentes não tratados previamente (0,31 [95% CI (0,14, 0,69)]) e doentes previamente tratados (0,22 [95% CI (0,11, 0,43)]) foram consistentes com o *hazard ratio* da SLP para a população com ITT.

Tabela 17: Resultados de eficácia do estudo PCYC-1127-CA (Análise Final*)

Objetivo	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Sobrevivência livre de progressão^{a, b}		
Número de acontecimentos (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	20,3 (13,0, 27,6)
HR (95% IC)	0,25 (0,15, 0,42)	
Valor-p	<0,0001	
Tempo para o próximo tratamento		
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	18,1 (11,1, 33,1)
HR (95% IC)	0,1 (0,05, 0,21)	
Melhor Resposta Global (%)		
RC	1,3	1,3
RPMB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Taxa de Resposta Global^c (RC, RPMB, RP, RM) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediana de duração de resposta global, meses (intervalo)	Não alcançada (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)

Taxa de resposta (RC, RPMB, RP)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Duração mediana da resposta, meses (intervalo)	Não alcançada (1,9+, 58,9+)	Não alcançada (4,6, 49,7+)
Taxa de melhoria sustentada da Hemoglobina^{c, e} (%)	77,3	42,7

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; HR=hazard ratio; RM=resposta *minor*; RP=resposta parcial; R=Rituximab; RPMB = resposta parcial muito boa

* Mediana do tempo de seguimento no estudo = 49,7 meses.

^a CRI avaliado.

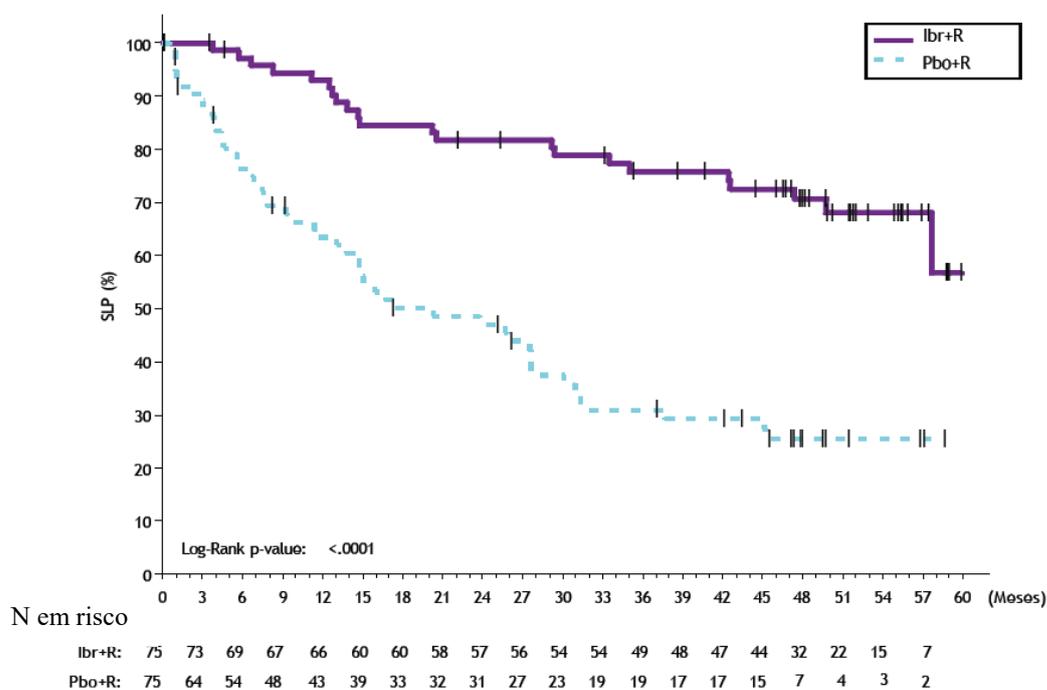
^b As estimativas de SLP a 4 anos foram 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] no braço IMBRUVICA + R versus 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] no braço placebo + R.

^c valor-p associado com a taxa de resposta foi <0,0001.

^d A taxa de resposta foi de 76% vs. 41% em doentes não previamente tratados e de 76% vs 22% em doentes previamente tratados para o braço IMBRUVICA + R vs o braço placebo + R, respetivamente.

^e Definido como um aumento de ≥ 2 g/dl superior ao valor inicial, independentemente do mesmo, ou um aumento para >11 g/dl com uma melhoria ≥ 0.5 g/dl se o valor inicial era ≤ 11 g/dl.

Figura 12: Curva Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no estudo PCYC-1127-CA (Análise Final)



O estudo PCYC-1127-CA teve um braço em monoterapia separado de 31 doentes previamente tratados para MW que não responderam à terapêutica prévia com rituximab e receberam IMBRUVICA em monoterapia. A mediana de idades foi de 67 anos (intervalo 47 a 90 anos). Oitenta e um por cento dos doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1 e 19% tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 2. O número mediano de tratamentos prévios foi 4 (intervalo 1 a 7 tratamentos). Com um seguimento global de 61 meses, a taxa de resposta observada no braço em monoterapia do Estudo PCYC-1127-CA, de acordo com a avaliação do CRI foi 77% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP). A duração mediana da resposta foi de 33 meses (intervalo, 2,4 a 60,2+ meses). A taxa de resposta global observada no braço em monoterapia, de acordo com o CRI foi 87% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP, 10% RM). A duração mediana da resposta global foi de 39 meses (intervalo, 2,07 a 60,2+ meses).

População pediátrica

A segurança, eficácia e farmacocinética de IMBRUVICA em doentes pediátricos e jovens adultos com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário foram avaliadas num estudo de fase 3, multicêntrico e aberto, com duas partes (LYM3003) de IMBRUVICA em combinação com um regime de rituximab, ifosfamida, carboplatina, etoposida e dexametasona (RICE), ou com um regime de rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatina, idarrubicina e dexametasona (RVICI), como terapêutica base.

A parte 1 do estudo (21 doentes com idades compreendidas entre 3 e 17 anos) avaliou a dose a utilizar na parte 2 (51 doentes com idades compreendidas entre 3 e 19 anos) (ver secção 5.2).

Na parte 2, os doentes foram aleatorizados de 2:1 para receber IMBRUVICA 440 mg/m² uma vez por dia (idade inferior a 12 anos) ou 329 mg/m² (idade igual ou superior a 12 anos) com terapêutica base, ou terapêutica base sozinha até à conclusão de 3 ciclos de terapia, transplante, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário de superioridade de sobrevivência livre de acontecimentos (SLE) não foi alcançado, sugerindo nenhum benefício adicional na adição de ibrutinib ao RICE ou RVICI (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ibrutinib é rapidamente absorvido após administração por via oral, apresentando um T_{max} mediano de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta em condições de jejum (n = 8) foi de 2,9% (IC 90% = 2,1-3,9) e duplicou quando combinada com uma refeição. A farmacocinética de ibrutinib não difere significativamente em doentes com diferentes neoplasias das células B. A exposição a ibrutinib aumenta com doses até 840 mg. A AUC no estado estacionário observada em doentes a tomar 560 mg é (média ± desvio padrão) de 953 ± 705 ng·h/ml. A administração de ibrutinib em condições de jejum resultou em, aproximadamente, 60% de exposição (AUC_{last}) em comparação com 30 minutos antes, 30 minutos depois (estado alimentado) e 2 horas após um pequeno-almoço com alto teor em gordura.

O ibrutinib tem uma solubilidade dependente do pH, apresentando menor solubilidade a pH mais elevado. Em indivíduos saudáveis em jejum tratados com uma dose única de 560 mg de ibrutinib após a administração de omeprazol a 40 mg uma vez por dia durante 5 dias, em comparação com ibrutinib em monoterapia, as razões geométricas médias (IC 90%) foram de 83% (68-102%), 92% (78-110%) e 38% (26-53%) para AUC₀₋₂₄, AUC_{last} e C_{máx}, respetivamente.

Distribuição

A ligação reversível de ibrutinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 97,3%, não estando dependente da concentração dentro do intervalo de 50 a 1.000 ng/ml. O volume de distribuição aparente no estado estacionário (V_{d,ss}/F) foi de, aproximadamente, 10.000 l.

Biotransformação

O ibrutinib é metabolizado primeiramente pelo CYP3A4 para produzir um metabolito dihidrodiole com uma atividade inibidora do TCB, aproximadamente, 15 vezes inferior à do ibrutinib. O envolvimento do CYP2D6 no metabolismo do ibrutinib parece ser mínimo.

Deste modo, não são necessárias precauções em doentes com diferentes genótipos do CYP2D6.

Eliminação

A depuração aparente (CL/F) é de, aproximadamente, 1.000 l/h. A semivida de ibrutinib é de 4 a 13 horas. Após a administração, por via oral, de uma dose única de [¹⁴C]-ibrutinib radiomarcado em indivíduos saudáveis, aproximadamente 90% da radioatividade foi excretada em 168 horas, tendo a maioria (80%) sido excretada nas fezes e < 10% excretado na urina. O ibrutinib inalterado totalizou, aproximadamente, 1% do produto radiomarcado excretado nas fezes e zero na urina.

Populações especiais

Idosos

A farmacocinética populacional indica que a idade não influencia significativamente a depuração de ibrutinib da circulação.

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos mostram que as exposições a ibrutinib em crianças com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário, com 12 anos ou mais de idade, a receber uma dose diária de 329 mg/m², e em crianças desde os 3 aos 12 anos de idade a receber uma dose diária de 440 mg/m², estavam geralmente dentro da gama de exposições observadas em doentes adultos a quem foi administrada uma dose diária de 560 mg.

Género

Os dados de farmacocinética populacional indicam que o género não influencia significativamente a depuração de ibrutinib da circulação.

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar o potencial efeito da raça na farmacocinética de ibrutinib.

Peso corporal

Os dados de farmacocinética populacional indicaram que o peso corporal (intervalo de 41-146 kg; média (DP): 83 (19) kg) teve um efeito negligenciável na depuração de ibrutinib.

Compromisso renal

O ibrutinib tem uma depuração renal mínima; a excreção urinária de metabolitos é < 10% da dose. Até à data, não foram realizados estudos específicos em indivíduos com compromisso da função renal. Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou doentes em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Foi realizado um ensaio em doentes não oncológicos, com compromisso hepático, aos quais foi administrada uma única dose de 140 mg deste medicamento, em condições de jejum. O efeito do compromisso da função hepática variou substancialmente entre os indivíduos, mas, em média, observou-se um aumento de 2,7; 8,2 e 9,8 vezes na exposição a ibrutinib (AUC_{last}) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n = 6, Child-Pugh Classe A), moderado (n = 10, Child-Pugh Classe B) e grave (n = 8, Child-Pugh Classe C), respetivamente. A fração livre de ibrutinib também aumentou com o grau de compromisso, sendo 3,0; 3,8 e 4,8% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, em comparação com 3,3% encontrado no plasma de controlos saudáveis envolvidos neste estudo. Estima-se que o aumento correspondente da exposição a ibrutinib livre ($AUC_{unbound, last}$) seja de 4,1, 9,8 e 13 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente (ver secção 4.2).

Administração concomitante com substratos de transporte/inibidores da P-gp

Os estudos *in vitro* indicaram que ibrutinib não é um substrato de P-gp, nem de outros transportadores principais, excepto OCT2. O metabolito dihidrodiol e outros metabolitos são substratos P-gp. *In vitro*, o ibrutinib é um inibidor da P-gp e BCRP (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observaram-se os seguintes efeitos adversos em estudos com duração de 13 semanas realizados em ratos e cães. Verificou-se que o ibrutinib induz efeitos gastrointestinais (fezes moles/diarreia e/ou inflamação) e depleção linfocitária em ratos e cães, apresentando um Nível de Efeito Adverso não Observável (NOAEL) de 30 mg/kg/dia em ambas as espécies. Com base na exposição média (AUC) com uma dose clínica de 560 mg/dia, os rácios de AUC foram de 2,6 e 21 no NOAEL em ratos macho e fêmea, e 0,4 e 1,8 no NOAEL em cães macho e fêmea, respetivamente. As margens do Nível de Efeito Observado mais baixo (LOEL) (60 mg/kg/dia) nos cães são 3,6 vezes (machos) e 2,3 vezes (fêmeas) superiores. Em ratos, foi observada atrofia moderada das células pancreáticas acinares (considerada adversa) com doses \geq 100 mg/kg nos ratos macho (margem de exposição de 2,6 vezes a

AUC), a qual não foi observada em ratos fêmea com doses até 300 mg/kg/dia (margem de exposição de 21,3 vezes a AUC). Foi observada uma ligeira diminuição do osso trabecular e cortical em ratos fêmeas que receberam doses \geq 100 mg/kg/dia (margem de exposição de 20,3 vezes a AUC). Todas as observações gastrointestinais, linfóides e ósseas identificadas desapareceram após períodos de recuperação de 6-13 semanas. As observações pancreáticas identificadas desapareceram parcialmente durante períodos reversíveis comparáveis.

Não foram realizados estudos de toxicidade juvenil.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

O ibrutinib não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos (Tg.rasH2) em doses orais até 2000 mg/kg/dia com uma margem de exposição de aproximadamente 23 (machos) a 37 (fêmeas) vezes a AUC humana de ibrutinib numa dose diária de 560 mg.

O ibrutinib não demonstrou ter propriedades genotóxicas quando testado em bactérias, células de mamíferos e em ratos.

Toxicidade reprodutiva

Em ratos fêmea grávidas, ibrutinib, na dose de 80 mg/kg/dia, foi associado a um aumento da perda pós-implantação e aumento das malformações viscerais (coração e vasos sanguíneos maiores), bem como variações esqueléticas, apresentando uma margem de exposição de 14 vezes a AUC encontrada nos doentes com uma dose diária de 560 mg. Numa dose \geq 40 mg/kg/dia, o ibrutinib foi associado a uma diminuição dos pesos fetais (rácio da AUC \geq 5,6 em comparação com a dose diária de 560 mg em doentes). Consequentemente, o NOAEL fetal foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 1,3 vezes a AUC de ibrutinib numa dose diária de 560 mg) (ver secção 4.6).

Em coelhos fêmea grávidas, ibrutinib, na dose de 15 mg/kg/dia ou superior foi associado a malformações ósseas (esternebras fundidas) e ibrutinib na dose de 45 mg/kg/dia, foi associado a um aumento da perda pós-implantação. Ibrutinib provocou malformações em coelhos, numa dose de 15 mg/kg/dia (aproximadamente 2,0 vezes a exposição (AUC) em doentes com LCM que receberam uma dose de 560 mg/dia de ibrutinib e 2,8 vezes a exposição em doentes com LLC ou MW que receberam uma dose de 420 mg/dia de ibrutinib). Consequentemente, o NOAEL fetal foi de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 0,7 vezes a AUC de ibrutinib, numa dose diária de 560 mg) (ver secção 4.6).

Fertilidade

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou capacidades reprodutoras em ratos machos ou fêmeas até à dose máxima testada, 100 mg/kg/dia (DHE 16 mg/kg/dia).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laurilsulfato de sódio (E487)

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE (polietileno de alta densidade) com um fecho de polietileno de abertura resistente a crianças.

Cada embalagem contém um frasco de 90 ou 120 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/001 (90 cápsulas)
EU/1/14/945/002 (120 cápsulas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de outubro de 2014
Data da última renovação: 25 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de ibrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 140 mg contém 28 mg de lactose mono-hidratada.

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 280 mg de ibrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 280 mg contém 56 mg de lactose mono-hidratada.

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 420 mg de ibrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 420 mg contém 84 mg de lactose mono-hidratada.

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 560 mg de ibrutinib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 560 mg contém 112 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos amarelo esverdeados a verdes (9 mm), com a gravação “ibr” num dos lados e “140” no outro lado.

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos roxos (15 mm de comprimento e 7 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “280” no outro lado.

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos amarelo esverdeados a verdes (17,5 mm de comprimento e 7,4 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “420” no outro lado.

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos amarelos a cor de laranja (19 mm de comprimento e 8,1 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “560” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recaída ou refratário.

IMBRUVICA, como agente único, ou em associação com rituximab ou obinutuzumab ou venetoclax é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente (ver secção 5.1).

IMBRUVICA, como agente único ou em associação com bendamustina e rituximab (BR), é indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia.

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou no tratamento de primeira linha em doentes inadequados para quimio-imunoterapia. IMBRUVICA em associação com rituximab está indicado para o tratamento de doentes adultos com MW.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

LCM

A dose recomendada para o tratamento de LCM é de 560 mg, uma vez por dia.

LLC e MW

A dose recomendada para o tratamento de LLC e MW, quer como agente único quer em associação, é de 420 mg, uma vez por dia (para detalhes sobre os regimes em associação, ver secção 5.1).

O tratamento com IMBRUVICA deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente. Em associação com venetoclax para o tratamento de LLC, IMBRUVICA deve ser administrado como agente único durante 3 ciclos (1 ciclo corresponde a 28 dias), seguidos de 12 ciclos de IMBRUVICA e venetoclax. Consultar as informações de prescrição completas de venetoclax no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Quando IMBRUVICA for administrado em associação com terapêutica anti-CD20, é recomendado administrar IMBRUVICA previamente à terapêutica anti-CD20, quando administrados no mesmo dia.

Ajuste da dose

A utilização concomitante de inibidores moderados e fortes do CYP3A4 aumenta a exposição ao ibrutinib (ver secções 4.4 e 4.5).

A dose de ibrutinib deve ser reduzida para 280 mg, uma vez por dia, quando utilizado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4.

A dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg, uma vez por dia, ou interrompida até 7 dias, quando utilizado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4.

A terapêutica com IMBRUVICA deve ser interrompida em caso de qualquer novo aparecimento ou agravamento de insuficiência cardíaca de grau 2, arritmias cardíacas de grau 3, toxicidade não hematológica de grau ≥ 3 , neutropenia de grau igual ou superior a 3 com infeção ou febre ou

toxicidade hematológica de grau 4. Assim que os sintomas de toxicidade diminuam para grau 1 ou para o nível basal (recuperação), retomar a terapêutica com IMBRUVICA na dose recomendada conforme a tabela abaixo.

As modificações da dose recomendadas para acontecimentos não cardíacos encontram-se descritas abaixo:

Acontecimentos[†]	Ocorrência de toxicidade	Modificação da dose para LCM após recuperação	Modificação da dose para LLC/MW após recuperação
Toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4	Primeira*	recomeçar com 560 mg por dia	recomeçar com 420 mg por dia
	Segunda	recomeçar com 420 mg por dia	recomeçar com 280 mg por dia
Neutropenia com infecção ou febre de grau 3 ou 4	Terceira	recomeçar com 280 mg por dia	recomeçar com 140 mg por dia
Toxicidade hematológica de grau 4	Quarta	descontinuar IMBRUVICA	descontinuar IMBRUVICA

[†] Classificação com base nos Critérios de terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) ou nos critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) para toxicidades hematológicas em LLC/LLPC.

* Ao retomar o tratamento, reiniciar com a mesma dose ou dose inferior com base na avaliação benefício-risco. Se a toxicidade ocorrer novamente, reduzir a dose diária em 140 mg.

As modificações da dose recomendadas para acontecimentos de insuficiência cardíaca ou de arritmias cardíacas encontram-se descritas abaixo:

Acontecimentos	Ocorrência de toxicidade	Modificação da dose para LCM após recuperação	Modificação da dose para LLC/MW após recuperação
Insuficiência cardíaca de grau 2	Primeira	recomeçar com 420 mg por dia	recomeçar com 280 mg por dia
	Segunda	recomeçar com 280 mg por dia	recomeçar com 140 mg por dia
	Terceira	descontinuar IMBRUVICA	
Arritmias cardíacas de grau 3	Primeira	recomeçar com 420 mg por dia [†]	recomeçar com 280 mg por dia [†]
	Segunda	descontinuar IMBRUVICA	
Insuficiência cardíaca de grau 3 ou 4 Arritmias cardíacas de grau 4	Primeira	descontinuar IMBRUVICA	

[†] Avaliar o benefício-risco antes de retomar o tratamento

Doses omitidas

Caso ocorra omissão de uma dose no horário indicado, esta pode ser tomada assim que possível nesse mesmo dia, retomando-se o horário habitual no dia seguinte. O doente não deve tomar comprimidos adicionais para compensar a dose omitida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste específico da dose nos doentes idosos (idade \geq 65 anos).

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios clínicos específicos em doentes com compromisso renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado foram tratados com IMBRUVICA no contexto de ensaios clínicos. Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina superior a 30 ml/min). A hidratação deve ser mantida e os níveis de creatinina sérica devem ser monitorizados periodicamente. A administração de IMBRUVICA em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < a 30 ml/min) apenas deve ser realizada se os benefícios superarem os riscos, devendo ser realizada uma monitorização cuidadosa dos doentes quanto a sinais de toxicidade. Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou em diálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Num estudo em doentes com compromisso hepático, os resultados demonstraram um aumento na exposição ao ibrutinib (ver secção 5.2). Para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A), a dose recomendada é de 280 mg por dia. Para doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B), a dose recomendada é de 140 mg por dia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade por IMBRUVICA e, se necessário, devem ser seguidas as orientações para a modificação da dose. A administração de IMBRUVICA em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) não é recomendada.

Doença cardíaca grave

Os doentes com doença cardiovascular grave foram excluídos dos ensaios clínicos com IMBRUVICA.

População pediátrica

IMBRUVICA não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos de idade, uma vez que a eficácia não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis em doentes com linfoma não-Hodgkin de células B maduras encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

IMBRUVICA deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, com um copo de água e aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser partidos ou mastigados. IMBRUVICA não pode ser administrado com sumo de toranja ou laranjas de Sevilha (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em doentes tratados com IMBRUVICA está contraindicado o uso de preparações contendo Erva de S. João.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos hemorrágicos

Ocorreram notificações de acontecimentos hemorrágicos em doentes tratados com IMBRUVICA, com e sem trombocitopenia. Estes incluem acontecimentos hemorrágicos *minor*, tais como contusões, epistáxis e petéquias; e acontecimentos hemorrágicos *major*, alguns fatais, tais como hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana e hematúria.

A varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não devem ser administrados concomitantemente com IMBRUVICA.

A utilização de anticoagulantes ou medicamentos que inibem a função plaquetária (agentes antiplaquetários) concomitantemente com IMBRUVICA aumenta o risco de hemorragia *major*. Foi observado um risco maior de hemorragia *major* com agentes anticoagulantes do que com agentes

antiplaquetários. Considerar os riscos e benefícios da terapia anticoagulante ou antiplaquetária quando co-administrada com IMBRUVICA. Monitorizar os sinais e sintomas de hemorragia.

Devem ser evitados suplementos como óleo de peixe e preparados de vitamina E. IMBRUVICA deve ser interrompido durante, pelo menos, 3 a 7 dias pré e pós-cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de hemorragia.

O mecanismo para os acontecimentos hemorrágicos não está totalmente esclarecido. Os doentes com diátese hemorrágica congénita não foram estudados.

Leucostase

Foram notificados casos de leucostase em doentes tratados com IMBRUVICA. Um número elevado de linfócitos circulantes (> 400.000/mcL) pode constituir um risco acrescido. Considerar uma interrupção temporária de IMBRUVICA. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Devem ser prestados cuidados de suporte, incluindo hidratação e/ou citorredução, conforme indicado.

Rutura esplénica

Foram notificados casos de rutura esplénica após descontinuação do tratamento com IMBRUVICA. O estado da doença e o tamanho do baço devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, exame clínico, ultrassonografia) quando o tratamento com IMBRUVICA é interrompido ou terminado. Doentes que desenvolvam dor abdominal no quadrante superior esquerdo ou dor na ponta do ombro esquerdo devem ser avaliados e deve ser considerado um diagnóstico de rutura esplénica.

Infeções

Foram observadas infeções (incluindo sépsis, sépsis com neutropenia, infeções bacterianas, virais ou fúngicas) em doentes tratados com IMBRUVICA. Algumas destas infeções foram associadas a hospitalização e morte. A maioria dos doentes com infeções fatais apresentava igualmente neutropenia. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de febre, alteração dos testes da função hepática, neutropenia e infeções, devendo instituir-se uma terapêutica anti-infecciosa adequada, conforme indicado. Deve ser considerada a profilaxia de acordo com os padrões, em doentes que tenham um risco aumentado para infeções oportunistas.

Foram notificados casos de infeções fúngicas invasivas, incluindo casos de aspergilose, criptococose e *Pneumocystis jirovecii* após a utilização de ibrutinib. Os casos notificados de infeções fúngicas invasivas foram associados a desfechos fatais.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais após o uso de ibrutinib em contexto de uma terapêutica imunossupressora prévia ou concomitante. Os médicos devem considerar a LMP no diagnóstico diferencial em doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou agravados. Se se suspeitar de LMP, devem ser realizadas avaliações diagnósticas apropriadas e o tratamento deve ser suspenso até que a LMP seja excluída. Se houver dúvida, deve considerar-se o reencaminhamento para um neurologista e devem ser consideradas medidas de diagnóstico apropriadas para LMP, incluindo a ressonância magnética, de preferência com contraste, o teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o DNA do vírus JC e avaliações neurológicas repetidas.

Acontecimentos hepáticos

Ocorreram casos de hepatotoxicidade, reativação da hepatite B e casos de hepatite E, que podem ser crónicos, em doentes tratados com IMBRUVICA. Ocorreu insuficiência hepática, incluindo acontecimentos fatais, em doentes tratados com IMBRUVICA. A função hepática e o estado da hepatite viral devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com IMBRUVICA. Os doentes devem ser periodicamente monitorizados para alterações nos parâmetros da função hepática durante o tratamento. Conforme indicado clinicamente, a carga viral e o teste serológico para hepatite infecciosa devem ser realizados de acordo com as recomendações médicas locais. Para os doentes com diagnóstico de acontecimentos hepáticos, considerar consultar um especialista em doença hepática para gestão da doença.

Citopenias

Foram reportadas citopenias de grau 3 ou 4 associadas ao tratamento (neutropenia, trombocitopenia e anemia) em doentes tratados com IMBRUVICA. Deve ser realizada uma monitorização mensal do hemograma completo.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Foram notificados casos de DPI em doentes tratados com IMBRUVICA. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI. Se desenvolverem sintomas, IMBRUVICA deve ser interrompido e deve ser efetuada uma gestão apropriada da DPI. Se os sintomas persistirem, devem considerar-se os riscos e os benefícios do tratamento com IMBRUVICA e devem ser seguidas as recomendações sobre modificação de dose.

Arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca

Ocorreram casos de arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca fatais e graves em doentes tratados com IMBRUVICA. Os doentes com idade avançada, com uma pontuação de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ou comorbidades cardíacas podem correr um risco acrescido de ter acontecimentos, incluindo acontecimentos cardíacos fatais súbitos. Foram observados fibrilhação auricular, flutter auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiência cardíaca, particularmente em doentes com infeções agudas ou fatores de risco cardíaco, incluindo hipertensão, diabetes mellitus e história prévia de arritmia cardíaca.

Deve ser realizada uma avaliação clínica apropriada da história e função cardíacas antes de iniciar IMBRUVICA. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento quanto a sinais de deterioração clínica da função cardíaca e clinicamente geridos. Deve ser considerada uma nova avaliação (ex. ECG, ecocardiograma), conforme indicado para doentes para os quais exista um motivo de preocupação cardiovascular.

Para os doentes com fatores de risco relevantes de acontecimentos cardíacos, deve ser cuidadosamente avaliado o benefício/risco antes de iniciar o tratamento com IMBRUVICA; pode ser considerado um tratamento alternativo.

Em doentes que desenvolvem sinais e/ou sintomas de taquiarritmia ventricular, IMBRUVICA deve ser descontinuado temporariamente e deve ser realizada uma avaliação clínica do benefício/risco antes de potencialmente reiniciar a terapêutica.

Em doentes com fibrilhação auricular pré-existente que requeiram terapêutica anticoagulante, devem ser consideradas opções de tratamento alternativas a IMBRUVICA. Em doentes que desenvolvem fibrilhação auricular aquando da terapêutica com IMBRUVICA, deve ser realizada uma avaliação completa do risco de doença tromboembólica. Em doentes de alto risco e onde alternativas a IMBRUVICA não são adequadas, deve considerar-se um tratamento com anticoagulantes com controlo apertado.

Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento com IMBRUVICA. Em alguns destes casos, ocorreu recuperação ou melhoria da insuficiência cardíaca após a suspensão ou redução de dose de IMBRUVICA.

Acidentes cerebrovasculares

Foram notificados casos de acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral isquémico, incluindo casos fatais, em doentes tratados com IMBRUVICA, com e sem fibrilhação auricular concomitante e/ou hipertensão. Nos casos com latência notificada, o início do tratamento com IMBRUVICA até à ocorrência dos acidentes vasculares isquémicos do sistema nervoso central ocorreu, na maioria dos casos, após vários meses (mais de 1 mês em 78% dos casos e mais de 6 meses em 44% dos casos), o que reforça a necessidade de uma monitorização regular dos doentes (ver secção 4.4 Arritmia cardíaca e Hipertensão e secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral (SLT) com a terapêutica com IMBRUVICA. Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam elevada carga tumoral antes do tratamento. Monitorizar cuidadosamente os doentes e tomar as precauções apropriadas.

Cancros de pele não-melanoma

Foram notificados mais frequentemente casos de cancros da pele não-melanoma em doentes tratados com IMBRUVICA, do que nos doentes tratados com comparadores nos estudos de fase 3 comparativos, agregados e aleatorizados. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao aparecimento de cancro de pele não-melanoma.

Hipertensão

Ocorreu hipertensão em doentes tratados com IMBRUVICA (ver secção 4.8). Monitorizar regularmente a pressão sanguínea em doentes tratados com IMBRUVICA e iniciar ou ajustar tratamento anti-hipertensivo durante o tratamento com IMBRUVICA conforme apropriado.

Linfocitose hemofagocítica (LHF)

Foram notificados casos de LHF (incluindo casos fatais) em doentes tratados com IMBRUVICA. LHF é uma síndrome potencialmente fatal de ativação imunopatológica caracterizada por sinais e sintomas clínicos de inflamação sistémica extrema. LHF é caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, ferritina sérica elevada e citopenias. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas da LHF. Os doentes que desenvolvam manifestações iniciais de ativação imunopatológica devem ser avaliados imediatamente e deve ser considerado um diagnóstico de LHF.

Interações farmacológicas

A administração concomitante de IMBRUVICA com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 pode levar ao aumento da exposição a ibrutinib e, conseqüentemente, a um risco de toxicidade mais elevado. Por outro lado, a administração concomitante de indutores do CYP3A4 pode levar a uma diminuição da exposição a IMBRUVICA e conseqüentemente a um risco de falta de eficácia. Portanto, a utilização concomitante de IMBRUVICA com inibidores fortes do CYP3A4 e indutores fortes ou moderados do CYP3A4 deve ser evitada sempre que possível, e a administração concomitante só deve ser considerada quando os potenciais benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de toxicidade a IMBRUVICA, caso haja necessidade de utilizar um inibidor do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5). Se for utilizado um indutor do CYP3A4, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de falta de eficácia de IMBRUVICA.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMBRUVICA (ver secção 4.6).

Excipientes com efeito conhecido

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Cada comprimido revestido por película contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ibrutinib é primariamente metabolizado pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4).

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ibrutinib

A utilização concomitante de IMBRUVICA com medicamentos que inibem moderada ou fortemente o CYP3A4 pode aumentar a exposição ao ibrutinib e inibidores fortes do CYP3A4 devem ser evitados.

Inibidores fortes do CYP3A4

A administração concomitante de cetoconazol, um inibidor muito forte do CYP3A4, em 18 indivíduos saudáveis em condições de jejum, aumentou a exposição (C_{\max} e AUC) a ibrutinib em 29 e 24 vezes, respetivamente. Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores fortes do CYP3A4, tais como a claritromicina, podem aumentar a AUC de ibrutinib num fator de 14. Em doentes com doenças malignas de células B a tomar IMBRUVICA com alimentos, a co-administração de voriconazol, um inibidor forte do CYP3A4, aumentou a C_{\max} em 6,7 vezes e a AUC em 5,7 vezes. Os inibidores fortes do CYP3A4 (ex. cetoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistate, voriconazol e posaconazol) devem ser evitados. Se os benefícios superarem os riscos e for necessário utilizar um inibidor forte do CYP3A4, a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 140 mg durante a utilização do inibidor ou o IMBRUVICA temporariamente suspenso (durante 7 dias ou menos). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores moderados do CYP3A4

Em doentes com doenças malignas de células B a tomar IMBRUVICA com alimentos, a co-administração de eritromicina, um inibidor do CYP3A4, aumentou a C_{\max} em 3,4 vezes e a AUC em 3,0 vezes. Se for indicado um inibidor moderado do CYP3A4 (fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprevir, imatinib, verapamil, amiodarona e dronedarona), a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 280 mg ao longo da duração do tratamento com o inibidor. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores fracos do CYP3A4

Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores fracos do CYP3A4, tais como a azitromicina e a fluvoxamina, podem aumentar a AUC de ibrutinib em < 2 vezes. Não é necessário qualquer ajuste de dose na associação com inibidores fracos. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessárias.

Em oito indivíduos saudáveis, a administração concomitante de sumo de toranja, contendo inibidores do CYP3A4, aumentou a exposição (C_{\max} e AUC) de ibrutinib em aproximadamente 4 e 2 vezes, respetivamente. Toranja e laranjas de Sevilha devem ser evitadas durante o tratamento com IMBRUVICA, uma vez que este contém inibidores moderados do CYP3A4 (ver secção 4.2)

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de ibrutinib

A administração de IMBRUVICA com indutores do CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de ibrutinib.

A administração concomitante de rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, em 18 indivíduos saudáveis em condições de jejum, diminuiu a exposição (C_{\max} e AUC) de ibrutinib em 92 e 90%, respetivamente. A utilização concomitante de indutores moderados ou fortes do CYP3A4 (ex.: carbamazepina, rifampicina, fenitoína) deve ser evitada. As preparações contendo Erva de S. João estão contraindicadas durante o tratamento com IMBRUVICA, pois a eficácia pode ser reduzida. Deve-se considerar a utilização de agentes alternativos com menor indução do CYP3A4. Se o benefício for superior ao risco e se tiver que ser utilizado um indutor forte ou moderado do CYP3A4, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à falta de eficácia (ver secções 4.3 e 4.4). Os indutores fracos do CYP3A4 podem ser utilizados concomitantemente com IMBRUVICA, embora os doentes devam ser monitorizados quanto à falta de eficácia.

O ibrutinib tem uma solubilidade dependente do pH, apresentando menor solubilidade a pH mais elevado. Foi observada uma C_{\max} inferior em indivíduos saudáveis em jejum tratados com uma dose única de 560 mg de ibrutinib após a administração de omeprazol a 40 mg uma vez por dia durante 5 dias (ver secção 5.2). Não existe qualquer evidência de que a C_{\max} inferior tenha um significado

clínico e os medicamentos que aumentam o pH (por exemplo, inibidores da bomba de prótons) têm sido utilizados sem restrições nos estudos clínicos principais.

Agentes que podem apresentar alteração da concentração plasmática devida a ibrutinib

In vitro, o ibrutinib é um inibidor da P-gp e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Como não estão disponíveis dados clínicos sobre esta interação, não se pode excluir o facto de o ibrutinib poder inibir a P-gp intestinal e a BCRP após uma dose terapêutica. De forma a minimizar o potencial de uma interação no trato gastrointestinal, os substratos da P-gp ou BCRP com uma janela terapêutica oral estreita, tais como a digoxina ou metotrexato devem ser tomados, pelo menos, 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA. O ibrutinib pode também inibir a BCRP no fígado e aumentar a exposição dos medicamentos que são submetidos a um efluxo hepático mediado pela BCRP, tal como a rosuvastatina.

Nos estudos de ibrutinib (420 mg) em associação com venetoclax (400 mg) em doentes com LLC, foi observado um aumento na exposição a venetoclax (aproximadamente 1,8 vezes com base na AUC) em comparação com os dados de monoterapia para venetoclax.

Num estudo de interação farmacológica em doentes com doenças malignas de células B, uma dose única de 560 mg de ibrutinib não teve um efeito clinicamente significativo na exposição do substrato do CYP3A4 midazolam. No mesmo estudo, 2 semanas de tratamento com ibrutinib a 560 mg por dia não tiveram um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), do substrato do CYP3A4 midazolam, nem do substrato do CYP2B6 bupropiom.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção nas mulheres

A utilização em animais revela que IMBRUVICA pode provocar lesões fetais quando administrado em mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com IMBRUVICA e durante três meses após o final do tratamento. Portanto, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMBRUVICA e três meses após suspenderem o tratamento.

Gravidez

IMBRUVICA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados sobre a utilização de IMBRUVICA em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se ibrutinib ou os seus metabolitos são excretados ou não no leite humano. Não pode ser excluído o risco para as crianças amamentadas. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com IMBRUVICA.

Fertilidade

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou a capacidade reprodutiva em ratos machos ou fêmeas até à dose máxima testada, 100 mg/kg/dia (Dose Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/dia) (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados humanos sobre os efeitos de ibrutinib na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IMBRUVICA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Foram notificados casos de fadiga, tonturas e astenia em alguns doentes em tratamento com IMBRUVICA, os quais devem ser considerados durante a avaliação da capacidade do doente em conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram diarreia, neutropenia, dor musculoesquelética, hemorragias (p.e. contusões), erupção cutânea, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infecção do trato respiratório superior. As reações adversas de grau 3/4 ($\geq 5\%$) mais frequentes foram neutropenia, linfocitose, trombocitopenia, hipertensão e pneumonia.

Lista tabular de reações adversas

O perfil de segurança é baseado em dados agregados obtidos a partir de 1981 doentes tratados com IMBRUVICA em quatro estudos clínicos de fase 2 e em oito estudos aleatorizados de fase 3 e a partir da experiência pós-comercialização. Os doentes tratados para LCM em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA na dose de 560 mg uma vez por dia, e os doentes tratados para LLC ou MW em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA na dose de 420 mg uma vez por dia. Todos os doentes em ensaios clínicos receberam IMBRUVICA até progressão da doença ou até deixar de ser tolerado, à exceção dos estudos com IMBRUVICA em associação com venetoclax, nos quais os doentes receberam um tratamento de duração fixa (Estudos CLL3011 e PCYC-1142-CA). A duração mediana do tratamento de IMBRUVICA em todo o conjunto de dados agrupados foi de 14,7 meses. A duração mediana do tratamento para LLC/LLPC foi de 14,7 meses (até 52 meses); LCM foi de 11,7 meses (até 28 meses); MW foi de 21,6 meses (até 37 meses).

As reações adversas medicamentosas em doentes tratados com ibrutinib para doenças malignas das células B e as reações adversas pós-comercialização estão listadas abaixo, por classe de sistemas de órgãos e grupos de frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas reportadas em estudos clínicos ou durante a monitorização pós-comercialização em doentes com neoplasias das células B[†]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência (Todos os graus)	Reações adversas	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infecções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia ^{*#}	12	7
		Infecção do trato respiratório superior	21	1
		Infecção cutânea [*]	15	2
	Frequentes	Sépsis ^{*#}	3	3
		Infecção do trato urinário	9	1
		Sinusite [*]	9	1
	Pouco frequentes	Infecções criptocócicas [*]	<1	0
		Infecções por <i>Pneumocystis</i> ^{*#}	<1	<1
		Infecções por <i>Aspergillus</i> [*]	<1	<1
		Reativação de hepatite B ^{@#}	<1	<1
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)	Frequentes	Cancro de pele não-melanoma [*]	5	1
		Carcinoma das células basais	3	<1
		Carcinoma das células escamosas	1	<1
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia [*]	39	31
		Trombocitopenia [*]	29	8
		Linfocitose [*]	15	11
	Frequentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitose	4	4
Raros	Síndrome de leucostase	<1	<1	
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Doença pulmonar intersticial ^{*#}	2	<1

Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperuricemia	9	1
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral	1	1
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas	12	<1
		Cefaleia	19	1
	Frequentes	Neuropatia periférica*	7	<1
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular#	<1	<1
		Acidente isquêmico transitório	<1	<1
		Acidente vascular cerebral isquêmico#	<1	<1
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva	6	0
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular‡	<1	0
Cardiopatias	Frequentes	Insuficiência cardíaca*,#	2	1
		Fibrilhação auricular	8	4
	Pouco frequentes	Paragem cardíaca#	<1	<1
		Taquiarritmia ventricular*,#	1	<1
Vasculopatias	Muito frequentes	Hemorragia*#	35	1
		Contusões*	27	<1
		Hipertensão*	18	8
	Frequentes	Epistaxis	9	<1
	Petéquias	7	0	
Pouco frequentes	Hematoma subdural#	1	<1	
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	47	34
		Vômito	15	1
		Estomatite*	17	1
		Náusea	31	1
		Obstipação	16	<1
		Dispepsia	11	<1
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Insuficiência hepática*,#	<1	<1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea*	34	3
	Frequentes	Urticária	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasia	4	0
	Pouco frequentes	Angioedema	<1	<1
		Paniculite*	<1	<1
		Dermatoses neutrofílicas*	<1	<1
Granuloma piogénico		<1	0	
Vasculite cutânea		<1	0	
Raros	Síndrome Stevens-Johnson	<1	<1	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dor musculoesquelética*	36	3
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Lesão renal aguda#	<2	<1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia	19	1
		Edema periférico	16	1
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Creatininemia aumentada	10	<1

† As frequências são arredondadas para o número inteiro mais próximo.

* Inclui múltiplos termos de reações adversas.

‡ Em alguns casos, está associado à perda de visão.

Inclui acontecimentos com resultados fatais.

@ Termo de nível mais baixo (LLT) utilizado para seleção.

Descrição das reações adversas selecionadas

Descontinuação e redução da dose devido a reações adversas

6% dos 1981 doentes tratados com IMBRUVICA para doenças malignas das células B descontinuaram o tratamento principalmente devido a reações adversas. Estes incluem pneumonia, fibrilhação auricular, neutropenia, erupção cutânea, trombocitopenia e hemorragia. As reações adversas que conduziram a redução da dose ocorreram em, aproximadamente, 8% dos doentes.

Idosos

Dos 1981 doentes tratados com IMBRUVICA, 50% tinham idade igual ou superior a 65 anos. A pneumonia de grau 3 ou superior (11% dos doentes com idade ≥ 65 versus 4% dos doentes com idade < 65 anos) e a trombocitopenia (11% dos doentes com idade ≥ 65 versus 5% dos doentes com idade < 65 anos) ocorreu mais frequentemente entre doentes idosos tratados com IMBRUVICA.

Segurança a longo prazo

Foram analisados os dados de segurança do tratamento a longo prazo com IMBRUVICA obtidos durante 5 anos a partir de 1284 doentes (sem tratamento prévio para a LLC/LLPC n = 162, para a LLC/LLPC em recaída/refratária n = 646, para o LCM em recaída/refratário n = 370 e para a MW n = 106). A mediana de duração do tratamento para LLC/LLPC foi de 51 meses (intervalo 0,2 a 98 meses) com 70% e 52% dos doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. A mediana de duração do tratamento para LCM foi de 11 meses (intervalo 0 a 87 meses) com 31% e 17% dos doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. A duração mediana do tratamento para a MW foi de 47 meses (intervalo 0,3 a 61 meses) com 78% e 46% de doentes a receber tratamento durante mais de 2 e 4 anos, respetivamente. Além do aumento de prevalência da hipertensão, o perfil de segurança geral previamente conhecido, para doentes expostos ao IMBRUVICA permaneceu consistente, sem identificação de novas questões de segurança. A prevalência da hipertensão de grau 3 ou superior foi de 4% (ano 0-1), 7% (ano 1-2), 9% (ano 2-3), 9% (ano 3-4) e 9% (ano 4-5); a incidência global para o período de 5 anos foi de 11%.

População pediátrica

A avaliação de segurança baseia-se em dados de um estudo de fase 3 de IMBRUVICA em combinação com um regime de rituximab, ifosfamida, carboplatina, etoposida e dexametasona (RICE), ou com um regime de rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatina, idarrubicina e dexametasona (RVICI), como terapêutica base ou terapêutica base sozinha em doentes pediátricos e jovens adultos (3 a 19 anos de idade) com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário (ver secção 5.1). Não foram observadas quaisquer novas reações adversas neste estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Os dados sobre os efeitos da sobredosagem com IMBRUVICA são limitados. Não se atingiu a dose máxima tolerada no estudo de fase 1, no qual os doentes receberam até 12,5 mg/kg/dia (1.400 mg/dia). Num estudo separado, um indivíduo saudável que recebeu a dose de 1.680 mg apresentou um aumento reversível das enzimas hepáticas [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)], de grau 4. Não existe um antídoto específico para IMBRUVICA. Os doentes que ingerirem mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber o tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EL01.

Mecanismo de ação

O ibrutinib é uma pequena molécula inibidora potente da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no centro ativo da TCB, conduzindo a uma inibição sustentada da atividade enzimática da TCB. A TCB, um membro da família da Tec cinase, é uma importante molécula de sinalização do recetor de antígeno das células B (RCB) e das vias do recetor da citocina. A via do RCB está envolvida na patogénese de várias neoplasias das células B, incluindo o LCM, linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma folicular e LLC. O importante papel da TCB na sinalização através dos recetores de superfície das células B resulta na ativação das vias necessárias para despoletar a circulação de células B, a quimiotaxia e a adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sobrevivência *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão do substrato *in vitro*.

Nos modelos tumorais pré-clínicos, a associação de ibrutinib e venetoclax resultou num aumento da apoptose celular e na atividade antitumoral em comparação com qualquer agente em monoterapia. A inibição da TCB por ibrutinib aumenta a dependência celular da LLC na BCL-2, uma via de sobrevivência celular, enquanto o venetoclax inibe a BCL-2 levando à apoptose.

Linfocitose

Ao iniciar o tratamento, foi observado um aumento reversível da contagem de linfócitos (i.e. aumento $\geq 50\%$ em relação aos valores basais e uma contagem absoluta $> 5.000/\text{mcl}$), normalmente associado à redução da linfadenopatia, em cerca de três quartos dos doentes com LLC tratados com IMBRUVICA. Este efeito também foi observado em cerca de um terço dos doentes com LCM em recaída ou refratário tratados com IMBRUVICA. A linfocitose observada é um efeito farmacodinâmico e não deve ser considerada como progressão da doença na ausência de outras observações clínicas. Em ambos os tipos de doença, a linfocitose ocorre tipicamente durante o primeiro mês da terapêutica com IMBRUVICA e normalmente desaparece dentro de uma duração mediana de 8,0 semanas em doentes com LCM e 14 semanas em doentes com LLC. Em alguns doentes observou-se um grande aumento do número de linfócitos circulantes (ex. $> 400.000/\text{mcl}$).

A linfocitose não foi observada em doentes com MW tratados com IMBRUVICA.

Agregação plaquetar *in vitro*

Num estudo *in vitro*, o ibrutinib demonstrou inibição da agregação das plaquetas induzida pelo colagénio. O ibrutinib não demonstrou inibição significativa da agregação plaquetar usando outros agonistas da agregação plaquetar.

Efeitos no intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

O efeito de ibrutinib no intervalo QTc foi avaliado em 20 indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino, incluídos num estudo metódico sobre o intervalo QT, aleatorizado e em dupla ocultação com placebo e controlos positivos. Em dose supraterapêutica de 1.680 mg, ibrutinib não prolongou o intervalo QTc em nenhuma extensão clinicamente relevante. O maior limite superior com IC bilateral de 90% para as diferenças de média ajustadas a nível basal entre ibrutinib e placebo foi abaixo dos 10 ms. Neste mesmo estudo, observou-se um estreitamento do intervalo QTc dependente da concentração (-5,3 ms [IC 90%: -9,4; -1,1] a uma $C_{\text{máx}}$ de 719 ng/ml após a dose supraterapêutica de 1.680 mg).

Eficácia e segurança clínicas

LCM

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LCM em recaída ou refratário foram avaliadas num único estudo de fase 2, aberto e multicêntrico (PCYC-1104-CA), envolvendo 111 doentes. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 40 a 84 anos), sendo que 77% eram homens e 92% eram caucasianos. Os doentes com uma pontuação de desempenho de ECOG igual ou superior a 3 foram excluídos do estudo. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 42 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 3 (intervalo de 1 a 5 tratamentos), incluindo 35% com quimioterapia de alta dose, 43% com bortezomib, 24% com lenalidomida e 11% com transplante autólogo ou alogénico de células estaminais. No nível basal, 39% dos doentes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 49% tinham uma pontuação de risco elevado no *Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI)* e 72% tinham doença avançada (envolvimento extraganglionar e/ou da medula óssea) aquando da triagem.

Foram administrados 560 mg de IMBRUVICA, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios revistos do *International Working Group (IWG)* para o linfoma não-Hodgkin (LNH). O objetivo primário deste estudo foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador. As respostas a IMBRUVICA são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: TRG e DR em doentes com LCM em recaída ou refratário (Estudo PCYC-1104-CA)

	Total N = 111
TRG (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Mediana tempo até resposta inicial, meses (intervalo)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana de tempo até RC, meses (intervalo)	5,5 (1,7- 11,5)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DR = duração da resposta; TRG = taxa de resposta global; RP = resposta parcial; NA = não alcançado

Os dados de eficácia foram adicionalmente avaliados por um Comité de Revisão Independente (CRI), demonstrando uma TRG de 69%, com uma taxa de resposta completa (RC) de 21% e uma taxa de resposta parcial (RP) de 48%. A mediana de DR estimada pelo CRI foi de 19,6 meses.

A resposta global a IMBRUVICA foi independente dos tratamentos prévios, incluindo bortezomib e lenalidomida, ou fatores de risco/prognóstico subjacentes, doença volumosa, género ou idade.

A segurança e eficácia de IMBRUVICA foram demonstradas num estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, multicêntrico, que incluiu 280 doentes com LCM que receberam pelo menos uma terapêutica prévia (estudo MCL3001). Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receber quer IMBRUVICA, 560 mg oralmente, uma vez por dia, durante 21 dias ou temsirolimus, 175 mg por via intravenosa, nos dias 1,8,15 do primeiro ciclo, seguido de 75 mg nos dias 1,8,15 de cada ciclo de 21 dias subsequente. O tratamento em ambos os braços prosseguiu até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 34 a 88 anos), sendo que 74% eram homens e 87 % eram caucasianos. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 43 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 9 tratamentos), incluindo 51% com quimioterapia de alta dose, 18% com bortezomib, 5% com lenalidomida, e 24% com transplante de células estaminais. No nível basal, 53% dos doentes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 21% tinham uma pontuação de risco elevado no *Simplified MIPI*, 60% tinham doença extraganglionar e 54% tinham envolvimento da medula óssea aquando da triagem.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios revistos do Grupo de Trabalho Internacional (GTI) para o linfoma não-Hodgkin (LNH). Os resultados de

eficácia do estudo MCL3001 são apresentados na Tabela 3 e as curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP na Figura 1.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com LCM em recaída ou refratário (estudo MCL3001)

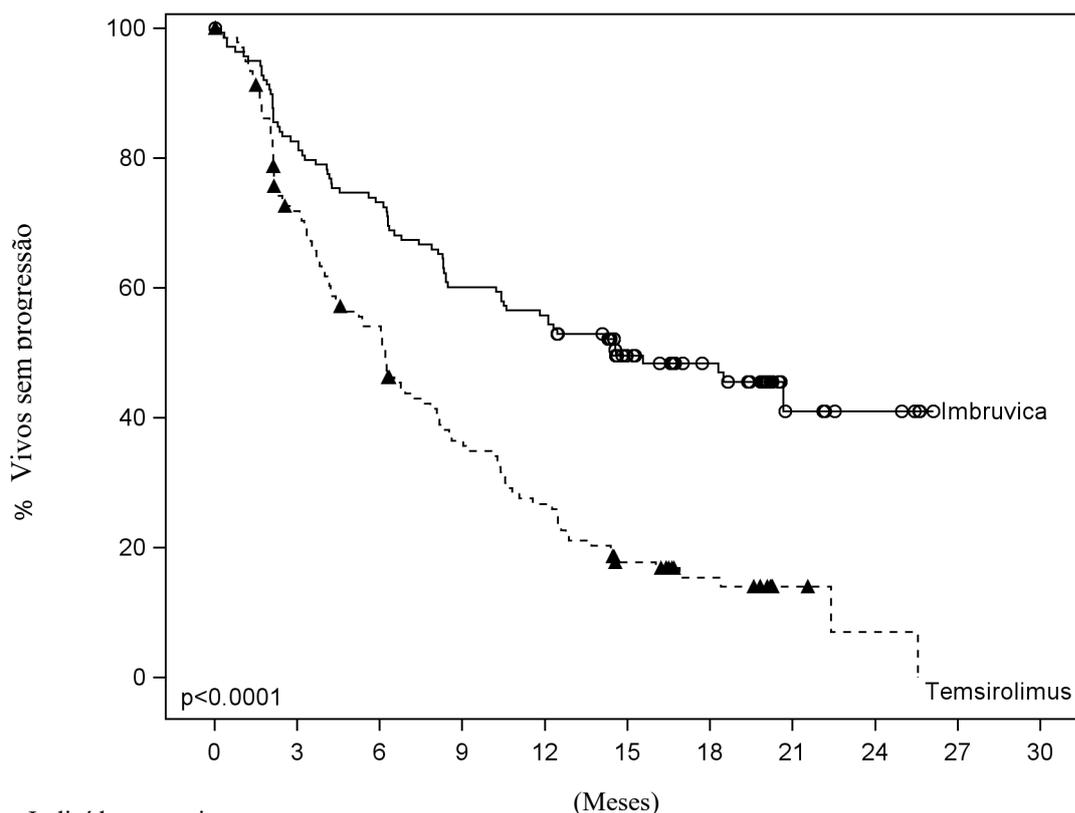
Objetivos	IMBRUVICA N = 139	Temsirolímus N = 141
SLP ^a		
Mediana da SLP (IC 95%), meses	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC 95%: 0,32; 0,58]	
TRG (%)	71,9	40,4
valor-p	p < 0,0001	

NE = não estimado; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; TRG = taxa de resposta global; SLP = sobrevivência livre de progressão

^a Avaliação do CRI;

Uma pequena proporção de doentes tratados com ibrutinib experienciaram um agravamento clinicamente significativo dos sintomas do linfoma versus temsirolímus (27% versus 52%) e o tempo até agravamento dos sintomas decorreu mais lentamente com ibrutinib versus temsirolímus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier da SLP (População com ITT) no Estudo MCL3001



	Indivíduos em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Imbruvica	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0	0
Temsirolímus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0	0

—○— Imbruvica - -▲- - Temsirolímus

LLC

Doentes não tratados previamente para a LLC

Agente único

Foi realizado um estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto (PCYC-1115-CA) de IMBRUVICA versus clorambucilo, em doentes sem tratamento prévio para a LLC, com idade igual ou

superior a 65 anos. Os doentes com idades compreendidas entre os 65 e os 70 anos deviam apresentar pelo menos uma comorbilidade que impossibilitasse o uso em primeira linha de imuno-quimioterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab. Os doentes (n = 269) foram aleatorizados 1: 1 para receber IMBRUVICA, 420 mg por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou clorambucilo, numa dose inicial de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, para um máximo de 12 ciclos, podendo a dose ser escalada até 0,8 mg/kg com base na tolerabilidade individual. Após confirmação da progressão da doença, permitiu-se que os doentes em tratamento com clorambucilo transitassem para ibrutinib.

A mediana de idade foi de 73 anos (intervalo de 65 a 90 anos), em que 63% eram do sexo masculino e 91% eram caucasianos. Noventa e um por cento dos doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1, e 9% tinham uma pontuação de desempenho de ECOG de 2. O estudo envolveu 269 doentes com LLC. Na avaliação basal, 45% apresentavam estágio clínico avançado (Estádio III ou IV de Rai), 35% dos doentes apresentavam pelo menos uma massa volumosa ≥ 5 cm, 39% com anemia basal, 23% com trombocitopenia basal, 65% apresentavam microglobulina $\beta_2 > 3500$ mcg/l elevada, 47% apresentavam uma ClCr < 60 mL/min, 20% dos doentes apresentavam del11q, 6% dos doentes apresentavam del17p/mutação da proteína tumoral 53 (TP53) e 44% dos doentes não apresentavam mutação no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV).

A Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) avaliada por um Comité de Revisão Independente (CRI), de acordo com os critérios IWCLL, indicou uma redução estatisticamente significativa de 84% no risco de morte ou progressão para doentes no grupo de IMBRUVICA. A Tabela 4 apresenta os resultados de eficácia para o Estudo PCYC-1115-CA, e as curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP e SG são apresentadas nas Figuras 2 e 3, respetivamente.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos valores das plaquetas ou da hemoglobina na população com ITT, a favor de ibrutinib *versus* clorambucilo. Em doentes com citopenias basais, a melhoria hematológica sustentada foi: 77,1% nas plaquetas *versus* 42,9%; 84,3% na hemoglobina *versus* 45,5% para ibrutinib e clorambucilo, respetivamente.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo PCYC-1115-CA

Objetivo	IMBRUVICA N = 136	Clorambucilo N = 133
SLP^a		
Número de acontecimentos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), meses	Não alcançada	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
TRG^a (RC +RP)	82,4%	35,3%
Valor-p	< 0,0001	
SG^b		
Número de mortes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; RC = resposta completa; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial

^a Avaliação do CRI, mediana de seguimento de 18,4 meses;

^b Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos. $p < 0,005$ para a SG.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier da SLP (População com ITT) no Estudo PCYC-1115- CA

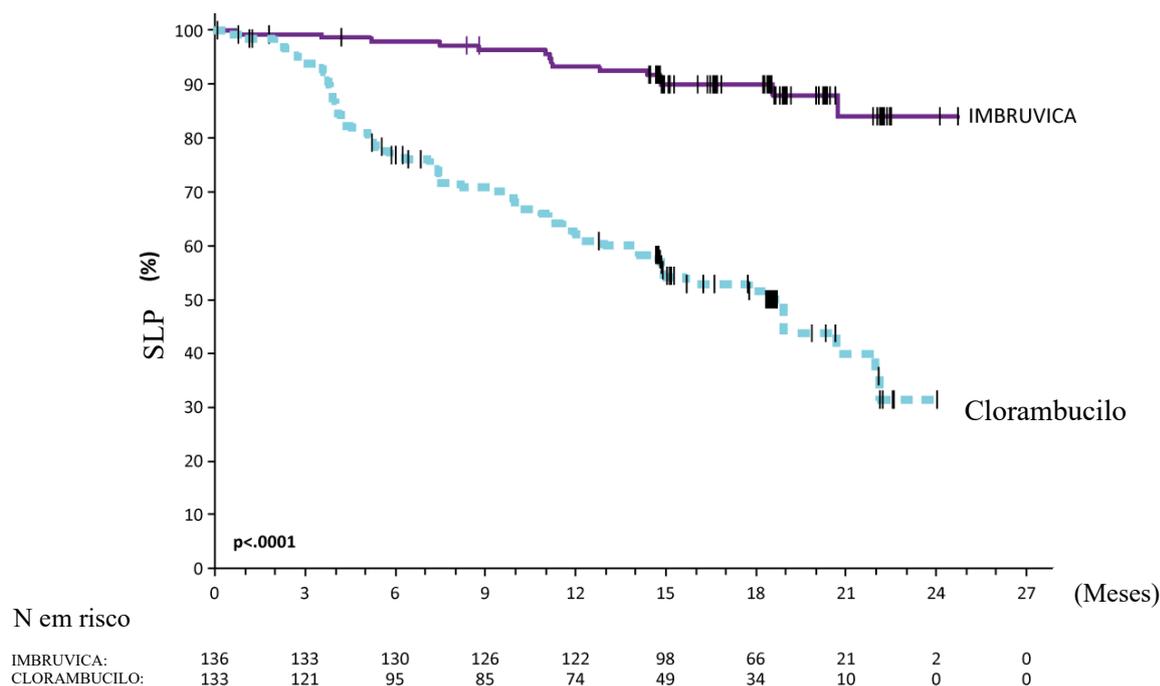
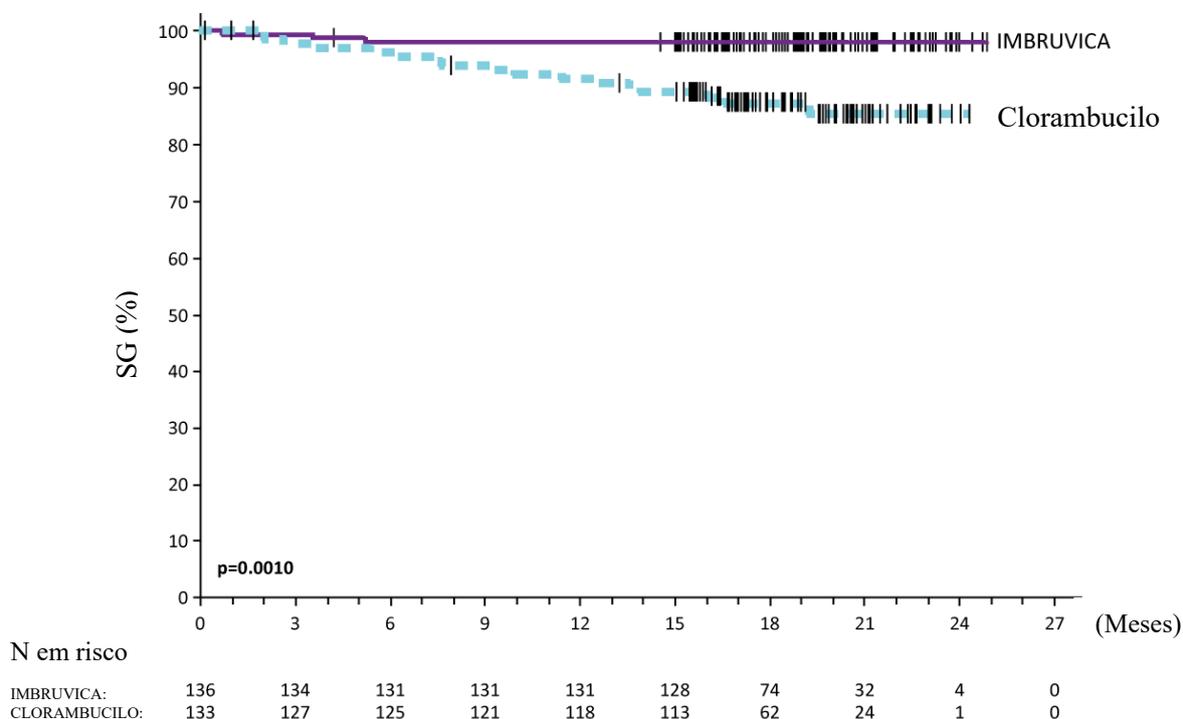


Figura 3: Curva Kaplan-Meier da SG (População com ITT) no Estudo PCYC-1115- CA



Seguimento aos 48 meses

Com uma mediana de tempo de seguimento de 48 meses no Estudo PCYC-1115-CA e no seu estudo de extensão, observou-se, na avaliação feita pelo investigador, uma redução de 86% no risco de morte ou progressão em doentes no braço de IMBRUVICA. A mediana de SLP avaliada pelo investigador não foi alcançada no braço de IMBRUVICA e foi de 15 meses [95% IC (10,22, 19,35)] no braço de clorambucilo; (HR=0,14 [95% IC (0,09, 0,21)]). A estimativa da SLP de 4 anos, foi de 73,9% no braço

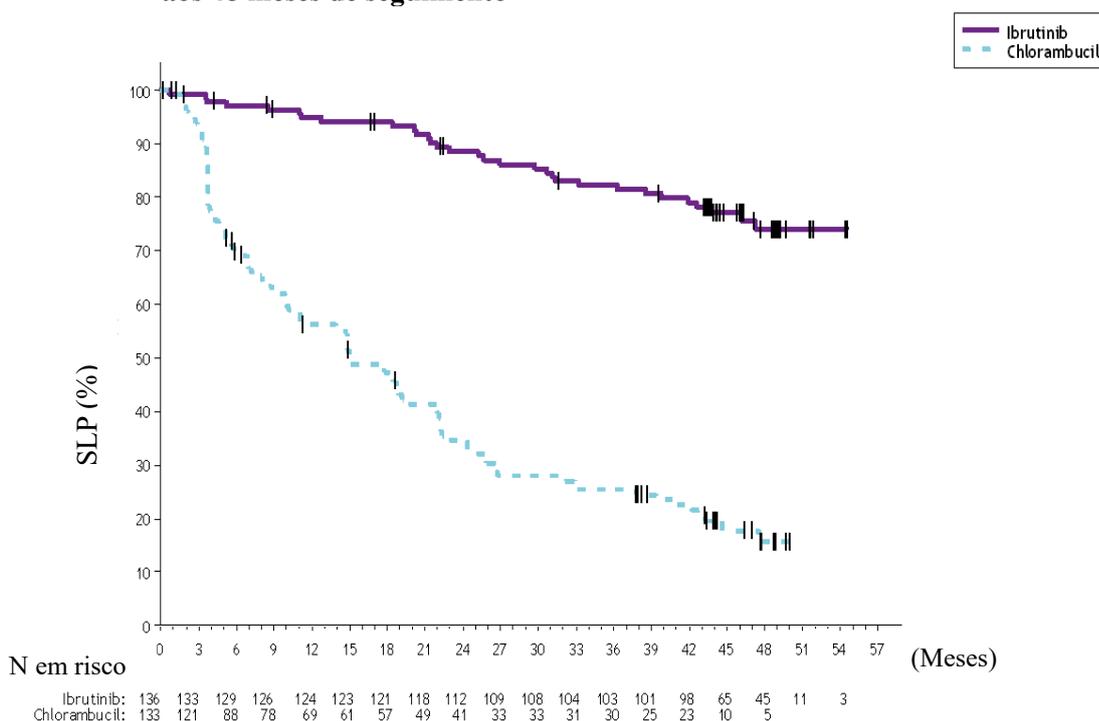
de IMBRUVICA e de 15,5% no braço de clorambucilo, respectivamente. A curva *Kaplan-Meier* atualizada para a SLP está apresentada da Figura 4.

A TRG avaliada pelo investigador foi de 91,2% no braço de IMBRUVICA *versus* 36,8% no braço de clorambucilo.

A taxa de RC, de acordo com os critérios IWCLL, foi de 16,2% no braço de IMBRUVICA *versus* 3,0% no braço de clorambucilo. No momento do seguimento a longo prazo, um total de 73 doentes (54,9%) inicialmente aleatorizados para o braço de clorambucilo receberam subsequentemente ibrutinib como tratamento de resgate. O ponto de referência da curva *Kaplan-Meier* estimado para a SG aos 48 meses foi de 85,5% no braço de IMBRUVICA.

O efeito do tratamento com ibrutinib no estudo PCYC-1115-CA foi consistente em todos os doentes de alto risco com del17p/mutação TP53, del11q, e/ou IGHV não mutada.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para SLP (População com ITT) no estudo PCYC-1115-CA aos 48 meses de seguimento



Terapêutica combinada

A eficácia e segurança de IMBRUVICA em doentes sem tratamento prévio para LLC/LLPC foram posteriormente avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto (PCYC-1130-CA) com IMBRUVICA em associação com obinutuzumab *versus* clorambucilo em associação com obinutuzumab. O estudo envolveu doentes com idade igual ou superior a 65 anos ou < 65 anos com condições médicas coexistentes, função renal reduzida, medida através da depuração da creatinina <70 ml/min, ou presença de del17p/mutação TP53. Os doentes (n=229) foram aleatorizados 1:1 para receber IMBRUVICA 420 mg diariamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou clorambucilo na dose terapêutica de 0,5 mg/Kg nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, durante 6 ciclos. Em ambos os braços, os doentes receberam 1000 mg de obinutuzumab nos Dias 1, 8 e 15 do primeiro ciclo, seguido de tratamento no primeiro dia dos 5 ciclos subsequentes (total de 6 ciclos, 28 dias cada). A primeira dose de obinutuzumab foi dividida entre o dia 1 (100 mg) e o dia 2 (900 mg).

A mediana de idades foi de 71 anos (intervalo de 40 a 87 anos), 64% eram do sexo masculino e 96% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 (48%) ou 1-2 (52%). Inicialmente, 52% dos doentes tinham estágio clínico avançado, (Estádio III ou IV de Rai), 32% dos doentes apresentavam pelo menos uma massa volumosa (≥ 5 cm), 44% com anemia basal, 22% com trombocitopenia basal, 28% apresentavam uma CICr <60 ml/min, e a mediana da Escala de Avaliação de Doença Cumulativa em Geriatria (CIRS-G) foi de 4 (intervalo de 0 a 12). Inicialmente,

65% dos doentes que apresentavam LLC/LLPC com fatores de risco elevados (del17p/mutação TP53 [18%], del11q [15%], ou sem mutação IGHV [54%]).

A sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios IWCLL indicou uma redução estatisticamente significativa de 77% do risco de morte ou progressão no braço de IMBRUVICA. Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 31 meses, a mediana de SLP não foi alcançada no braço de IMBRUVICA + obinutuzumab e foi de 19 meses no braço clorambucilo + obinutuzumab. Os resultados de eficácia para o estudo PCYC-1130-CA estão descritos na tabela 5 e a curva de *Kaplan-Meier* para SLP na figura 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo PCYC-1130-CA

Objetivo	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Clorambucilo+Obinutuzumab N=116
Sobrevivência livre de progressão ^a		
Número de acontecimentos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95% IC)	0,23 (0,15, 0,37)	
Taxa de Resposta Global ^a (%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP ^c	69,0	65,5

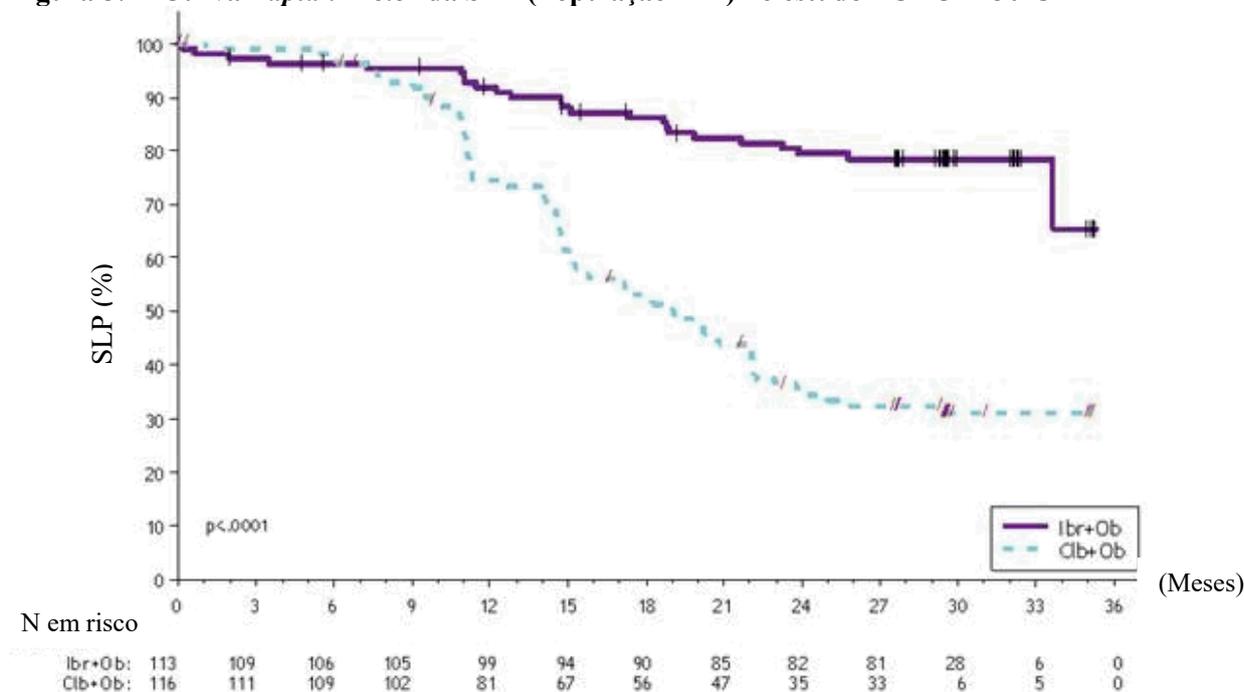
IC=intervalo de confiança; HR=hazard ratio; RC=resposta completa; RP=resposta parcial.

^a CRI avaliado.

^b Inclui 1 doente no braço IMBRUVICA+obinutuzumab com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi).

^c RP=RP+nRP.

Figura 5: Curva Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no estudo PCYC-1130-CA



O efeito do tratamento com ibrutinib foi consistente em todos os doentes com LLC/LLPC de alto risco (del17p/mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutada), com um HR de SLP de 0,15 [95% IC (0,09, 0,27)], como demonstrado na Tabela 6. As estimativas da taxa de SLP de 2 anos, para doentes com LLC/LLPC de alto risco, foram de 78,8% [95% IC (67,3, 86,7)] e de 15,5% [95% IC (8,1, 25,2)] nos braços de IMBRUVICA + obinutuzumab e clorambucilo + obinutuzumab, respetivamente.

Tabela 6: Análise do subgrupo SLP (Estudo PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	95% IC
Todos os doentes	229	0,231	0,145, 0,367
Alto risco (del17p/TP53/del11q/ IGHV não mutada)			
Sim	148	0,154	0,087, 0,270
Não	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/mutação TP53			
Sim	41	0,109	0,031, 0,380
Não	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Del11q	35	0,131	0,030, 0,573
Outros	162	0,302	0,176, 0,520
IGHV não mutada			
Sim	123	0,150	0,084, 0,269
Não	91	0,300	0,120, 0,749
Idade			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	183	0,215	0,125, 0,372
Doentes com massa volumosa ≥5 cm			
<5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Estádio Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG por CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Hazard ratio baseado em análise não estratificada.

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão de qualquer grau em 25% dos doentes tratados com IMBRUVICA + obinutuzumab e 58% dos doentes tratados com clorambucilo + obinutuzumab. Foram observadas reações de grau 3 ou superior ou reações graves relacionadas com a perfusão em 3% dos doentes tratados com IMBRUVICA + obinutuzumab e 9% dos doentes tratados com clorambucilo + obinutuzumab.

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC ou LLPC previamente não tratada foram adicionalmente avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto (E1912) com IMBRUVICA em associação com rituximab (IR) *versus* quimio-imunoterapia padrão com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR). O estudo envolveu doentes com LLC ou LLPC sem tratamento prévio com idade igual ou inferior a 70 anos. Doentes com del17p foram excluídos do estudo. Os doentes (n=529) foram aleatorizados 2:1 para receber IR ou FCR. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A fludarabina foi administrada na dose de 25 mg/m² e a ciclofosfamida foi administrada na dose de 250 mg/m², ambos nos Dias 1, 2 e 3 dos Ciclos 1-6. O rituximab foi iniciado no Ciclo 2 para o braço IR e no Ciclo 1 para o braço FCR e foi administrado na dose de 50 mg/m² no Dia 1 do primeiro ciclo, 325 mg/m² no Dia 2 do primeiro ciclo e 500 mg/m² no Dia 1 dos 5 ciclos subsequentes, num total de 6 ciclos. Cada ciclo teve 28 dias.

A mediana de idades foi de 58 anos (intervalo, 28 a 70 anos), 67% eram do sexo masculino e 90% eram caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1 (98%) ou 2 (2%). No nível basal, 43% dos doentes apresentavam Estádio III ou IV de Rai e 59% dos doentes apresentavam LLC/LLPC com fatores de alto risco (mutação da TP53 [6%], del11q [22%] ou IGHV não mutada [53%]).

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 37 meses, os resultados de eficácia para E1912 são apresentados na Tabela 7. As curvas de *Kaplan-Meier* para a SLP, avaliadas de acordo com os critérios IWCLL, e a SG são apresentadas nas Figuras 6 e 7, respetivamente.

Tabela 7: Resultados de eficácia no Estudo E1912

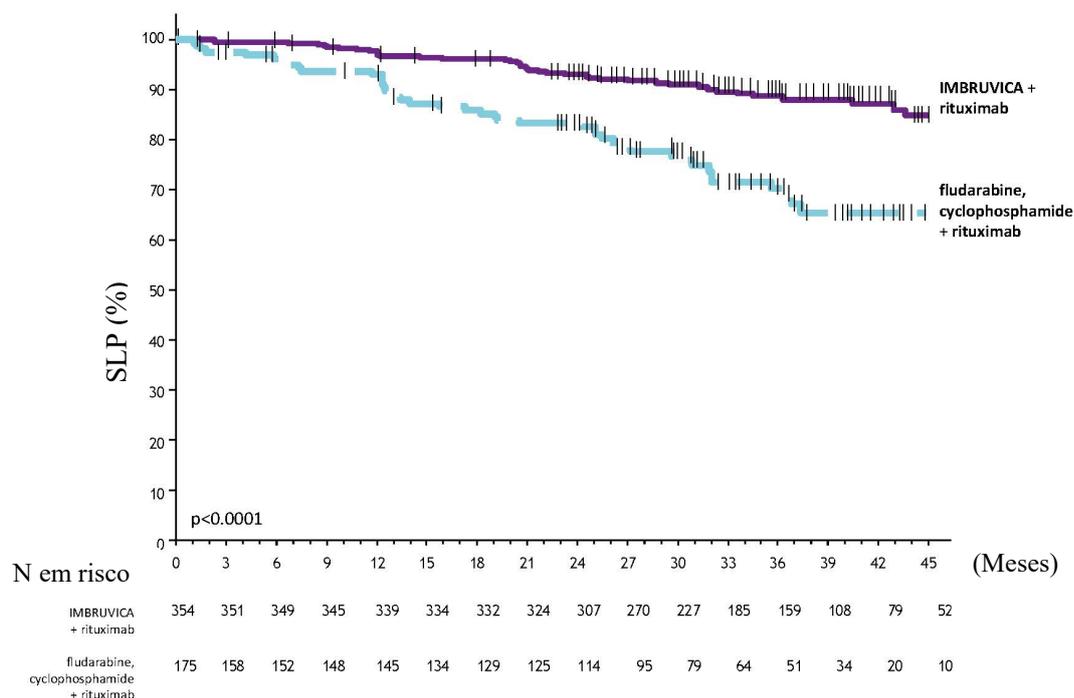
Objetivo	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximab (FCR) N=175
Sobrevivência Livre de Progressão		
Número de acontecimentos (%)	41 (12)	44 (25)
Progressão da doença	39	38
Acontecimentos mortais	2	6
Mediana (95% IC), meses	NA (49,4; NA)	NA (47,1; NA)
HR (95% IC)	0,34 (0,22, 0,52)	
Valor-p ^a	<0,0001	
Sobrevivência global		
Número de mortes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% IC)	0,17 (0,05- 0,54)	
Valor-p ^a	0,0007	
Taxa de Resposta Global^b (%)	96,9	85,7

^a Valor-p provém do teste Log-rank não estratificado.

^b Avaliado pelo investigador.

HR = *hazard ratio*; NA = não avaliável

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para a SLP (População ITT) no Estudo E1912



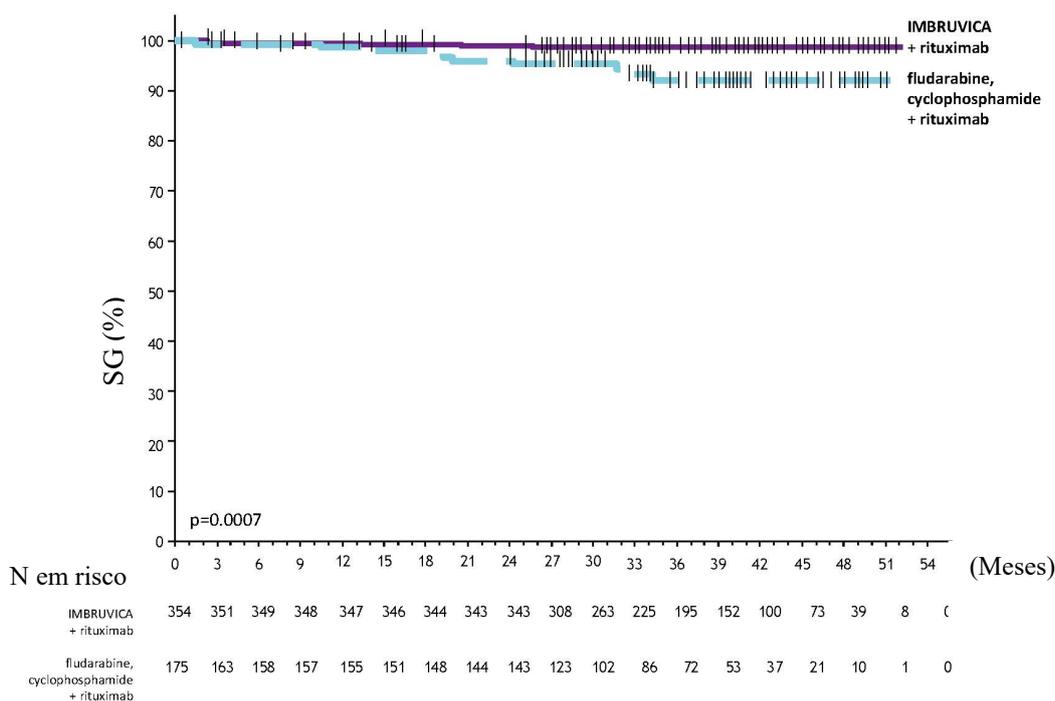
O efeito do tratamento com ibrutinib foi consistente na população LLC/LLPC de alto risco (mutação da TP53, del11q ou IGHV não mutada), com SLP HR de 0,23 [95% IC (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, como demonstrado na Tabela 8. As estimativas da taxa de SLP de 3 anos para a população LLC/LLPC de alto risco foram 90,4% [95% IC (85,4, 93,7)] e 60,3% [95% IC (46,2, 71,8)] nos braços IR e FCR, respetivamente.

Tabela 8: Análise do subgrupo SLP (Estudo E1912)

	N	Hazard Ratio	95% IC
Todos os indivíduos	529	0,340	0,222, 0,522
Alto risco (TP53/del11q/ IGHV não mutada)			
Sim	313	0,231	0,132, 0,404
Não	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Sim	117	0,199	0,088, 0,453
Não	410	0,433	0,260, 0,722
IGHV não mutada			
Sim	281	0,233	0,129, 0,421
Não	112	0,741	0,276, 1,993
Doença volumosa			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Estádio Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio baseado em análise não estratificada.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para a SG (População ITT) no Estudo E1912



Terapêutica combinada de duração fixa

A eficácia e segurança da terapêutica de duração fixa com IMBRUVICA em associação com venetoclax *versus* clorambucilo em associação com obinutuzumab em doentes sem tratamento prévio para LLC foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado e aberto (CLL3011). O estudo envolveu doentes sem tratamento prévio para LLC com idade igual ou superior a 65 anos e doentes adultos com < 65 anos com uma pontuação na escala CIRS > 6 ou CICr ≥ 30 a < 70 ml/min. Os doentes com del17p ou mutações TP53 conhecidas foram excluídos. Os doentes (n = 211) foram aleatorizados 1:1 para receber IMBRUVICA em associação com venetoclax ou clorambucilo em associação com obinutuzumab. Os doentes no braço IMBRUVICA e venetoclax receberam IMBRUVICA como

agente único durante 3 ciclos seguidos de IMBRUVICA em associação com venetoclax durante 12 ciclos (incluindo um esquema de titulação da dose de 5 semanas). Cada ciclo teve uma duração de 28 dias. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários. O venetoclax foi administrado diariamente, iniciando com 20 mg durante 1 semana, seguida por uma 1 semana em cada nível da dose de 50 mg, 100 mg e 200 mg, seguindo-se a dose diária recomendada de 400 mg. Os doentes aleatorizados para o braço de clorambucilo e obinutuzumab receberam o tratamento durante 6 ciclos. O obinutuzumab foi administrado a uma dose de 1000 mg nos Dias 1, 8 e 15 no Ciclo 1. Nos Ciclos 2 a 6, foram administrados 1000 mg de obinutuzumab no Dia 1. O clorambucilo foi administrado a uma dose de 0,5 mg/kg de peso corporal nos Dias 1 e 15 dos Ciclos 1 a 6. Os doentes com progressão confirmada de acordo com os critérios IWCLL após a conclusão de um dos regimes de duração fixa poderiam ser tratados com IMBRUVICA como agente único.

A mediana de idades foi de 71 anos (intervalo de 47 a 93 anos), 58% eram do sexo masculino e 96% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho ECOG basal de 0 (35%), 1 (53%) ou 2 (12%). Inicialmente, 18% dos doentes apresentavam LLC com del11q e 52% com IGHV não mutada.

Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 25% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. Após 3 ciclos de tratamento de introdução de IMBRUVICA como agente único, 2% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. A elevada carga tumoral foi definida como qualquer nódulo linfático ≥ 10 cm; ou qualquer nódulo linfático ≥ 5 cm e número absoluto de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o Estudo CLL3011 avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios IWCLL são apresentados na Tabela 9, a curva de *Kaplan-Meier* para SLP é apresentada na Figura 8 e as taxas de negatividade para doença residual mínima (DRM) são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 9: Resultados de eficácia do estudo CLL3011

Objetivo^a	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95% IC), meses	NA (31,2, NA)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% IC)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valor-p ^b	< 0,0001	
Taxa de Resposta Completa (%)^c	38,7	11,4
95% IC	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Valor-p ^d	< 0,0001	
Taxa de Resposta Global (%)^e	86,8	84,8
95% IC	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Com base na avaliação do CRI

^b Valor-p provém do teste log-rank estratificado

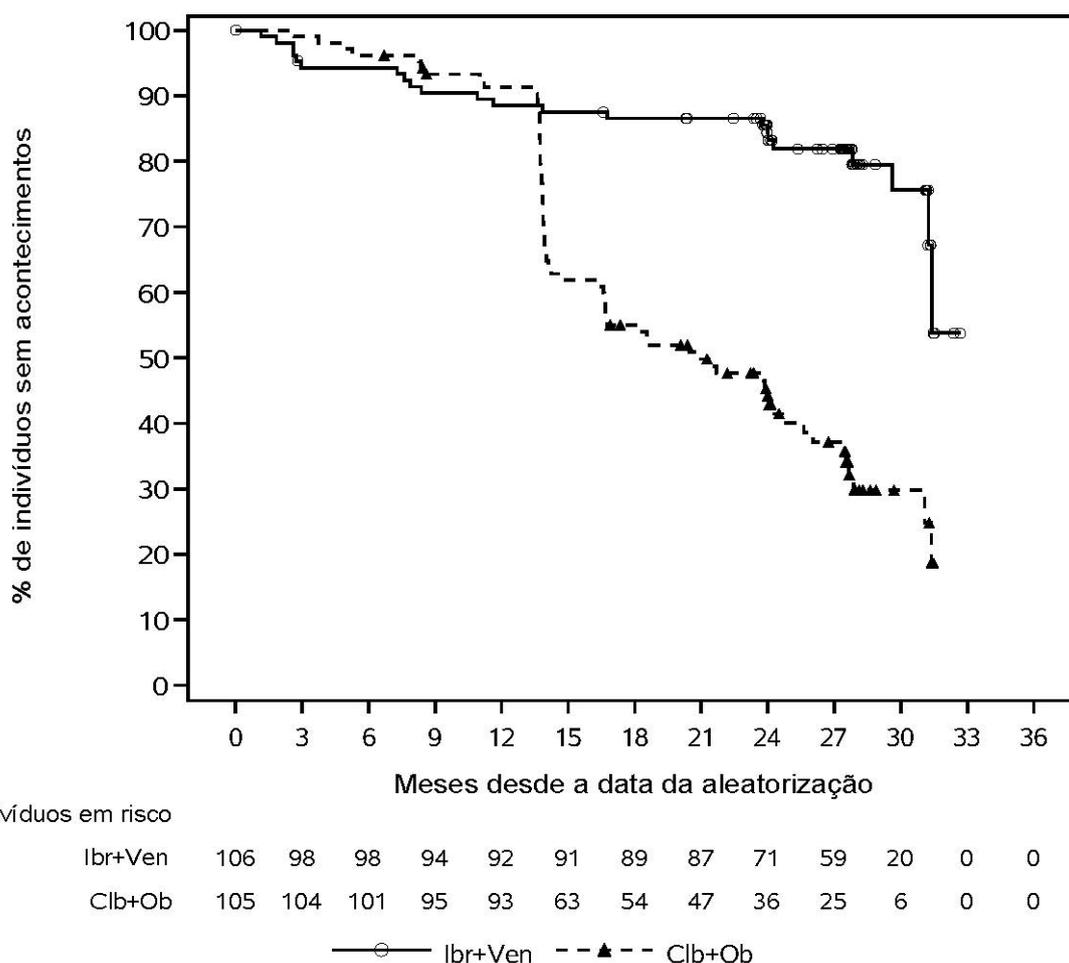
^c Inclui 3 doentes no braço IMBRUVICA + venetoclax com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi)

^d Valor-p provém do teste de qui quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel

^e Resposta global = RC+RCi+RPn +RP

RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação medular incompleta; HR = hazard ratio; NA = não avaliável; RPn = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (População ITT) nos doentes com LLC no estudo CLL3011



O efeito do tratamento com IMBRUVICA e venetoclax foi consistente na população com LLC de alto risco (mutação TP53, del11q ou IGHV não mutada), com um HR de SLP de 0,23 [95% IC (0,13, 0,41)].

Os dados de sobrevivência global não tinham maturidade. Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, não foi observada uma diferença significativa entre os braços de tratamento com um total de 23 mortes: 11 (10,4%) no braço de IMBRUVICA e venetoclax e 12 (11,4%) no braço de clorambucilo e obinutuzumab com um HR de SG de 1,048 [95% IC (0,454, 2,419)]. Após 6 meses de seguimento adicional, foram notificadas 11 (10,4%) e 16 (15,2%) mortes no braço de IMBRUVICA e venetoclax e no braço de clorambucilo e obinutuzumab, respetivamente com um HR de SG estimado a 0,760 [95% IC (0,352, 1,642)].

Tabela 10: Taxas de negatividade de doença residual mínima no estudo CLL3011

	Ensaio NGS ^a		Citometria de fluxo ^b	
	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + Venetoclax N = 106	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 105
Taxa de negatividade de DRM				
Medula óssea, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% IC	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
Valor-p	< 0,0001			

Sangue periférico, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% IC	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
Taxa de negatividade de DRM a três meses após a conclusão do tratamento				
Medula óssea, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% IC	(42,4, 61,4)	(9,9, 24,4)	(47,2, 66,0)	(9,1, 23,2)
Sangue periférico, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% IC	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

Valores-p provêm do teste de qui quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Valor-p para taxa de negatividade de DRM na medula óssea por NGS foi a análise de DRM primária.

^a Com base no limiar de 10^{-4} utilizando um ensaio de sequenciação de nova geração (clonoSEQ)

^b A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea de acordo com o laboratório central. A definição do estado negativo foi < 1 célula LLC por 10 000 leucócitos ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confiança; NGS = sequenciação de nova geração

Doze meses após a conclusão do tratamento, as taxas de negatividade da DRM no sangue periférico foram de 49,1% (52/106) pelo ensaio NGS e 54,7% (58/106) por citometria de fluxo em doentes tratados com IMBRUVICA e venetoclax e, no ponto temporal correspondente, foram de 12,4% (13/105) pelo ensaio NGS e 16,2% (17/105) por citometria de fluxo em doentes tratados com clorambucilo e obinutuzumab.

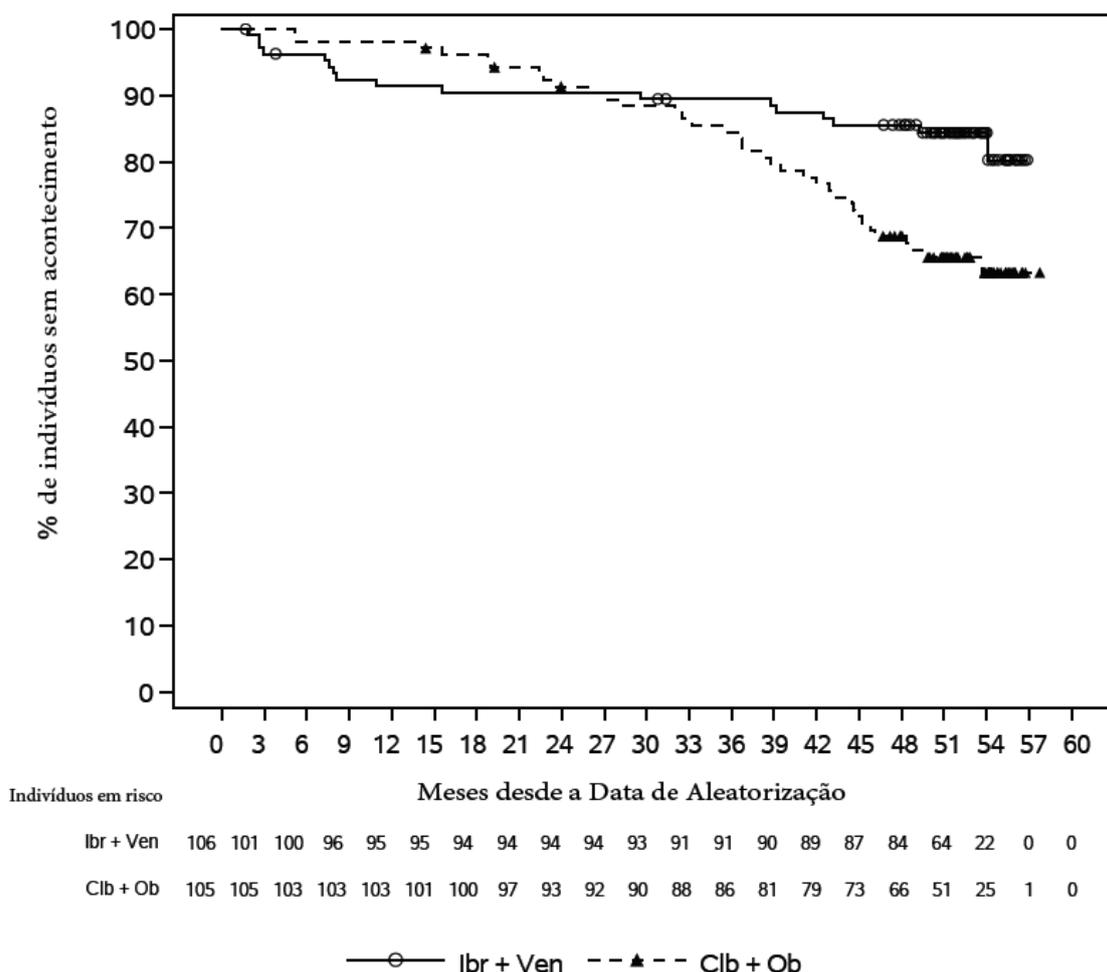
A SLT foi notificada em 6 doentes tratados com clorambucilo e obinutuzumab e não foi comunicada SLT no tratamento com IMBRUVICA em associação com venetoclax.

Seguimento global de 58 meses (mediana de 52 meses)

Com um seguimento global de 58 meses (tempo de seguimento mediano no estudo de 52 meses) no Estudo CLL3011, foi observada uma redução de 77% no risco de morte ou progressão por avaliação do investigador para os doentes no braço IMBRUVICA. O *hazard ratio* de sobrevivência global foi de 0,458 [IC 95% (0,257, 0,818), p nominal=0,0068, sem controlo de erro de tipo 1]. Ocorreram 17 (16,0%) mortes no braço IMBRUVICA mais venetoclax e 36 (34,3%) no braço clorambucilo mais obinutuzumab. O tempo mediano para o tratamento seguinte não foi alcançado para nenhum dos braços (HR=0,164; IC 95%: 0,081, 0,330), com 9,4% dos indivíduos no braço IMBRUVICA mais venetoclax e 41,0% dos indivíduos no braço clorambucilo mais obinutuzumab a terem iniciado uma terapêutica anticancerígena subsequente.

A curva de Kaplan-Meier para a SG é apresentada na Figura 9.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global (População ITT) em doentes com LLC/LLCP no Estudo CLL3011 com 58 meses de seguimento



A segurança e a eficácia da terapêutica de duração fixa com IMBRUVICA em associação com venetoclax em doentes com LLC sem tratamento prévio foram novamente avaliadas numa coorte do estudo multicêntrico de Fase 2 e 2 coortes (PCYC-1142-CA). O estudo envolveu doentes com LLC sem tratamento prévio com idade igual ou inferior a 70 anos. O estudo envolveu 323 doentes, destes 159 doentes foram envolvidos na terapêutica de duração fixa composta por 3 ciclos de IMBRUVICA como agente único seguidos de IMBRUVICA em associação com venetoclax para 12 ciclos (incluindo um esquema de titulação da dose de 5 semanas). Cada ciclo tinha uma duração de 28 dias. IMBRUVICA foi administrado na dose de 420 mg diários. O venetoclax foi administrado diariamente, iniciando com 20 mg durante 1 semana, seguida por 1 semana em cada nível da dose de 50 mg, 100 mg e 200 mg, seguindo-se a dose diária recomendada de 400 mg. Os doentes com progressão confirmada de acordo com os critérios IWCLL após a conclusão do regime de duração de dose fixa poderiam voltar a ser tratados com IMBRUVICA como agente único.

A mediana de idades foi de 60 anos (intervalo de 33 a 71 anos), 67% eram do sexo masculino e 92% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 (69%) ou 1 (31%). Inicialmente, 13% dos doentes apresentavam del17p, 18% com del11q, 17% com del17p/mutação TP53, 56% com IGHV não mutada e 19% com cariótipo complexo. Na avaliação basal do risco de síndrome de lise tumoral, 21% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral.

Após 3 ciclos de tratamento de introdução de IMBRUVICA como agente único, 1% dos doentes apresentaram uma elevada carga tumoral. A elevada carga tumoral foi definida como qualquer nódulo linfático ≥ 10 cm ou qualquer nódulo linfático ≥ 5 cm e número absoluto de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/L$.

Com uma mediana de tempo de seguimento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o PCYC-1142-CA avaliada por um CRI, de acordo com os critérios IWCLL são apresentados na Tabela 11 e as taxas de negatividade para doença residual mínima (DRM) são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 11: Resultados de eficácia no estudo PCYC 1142-CA (Coorte de duração fixa)

Objetivo ^a	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sem Del17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Taxa de Resposta Global, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% IC (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Taxa de Resposta Completa, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% IC (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Mediana de duração da RC, meses (intervalo) ^d	NA (0,03+, 24,9+)	NA (0,03+, 24,9+)

^a Com base na avaliação do CRI

^b Resposta completa = RC + RCi + RPn + RP

^c Inclui 3 doentes com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi)

^d Um sinal '+' indica uma observação censurada

RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação medular incompleta; RPn = resposta parcial nodular; RP = resposta parcial; NA = não avaliável

Tabela 12: Taxas de negatividade de doença residual mínima no estudo PCYC 1142-CA (Coorte de duração fixa)

Objetivo	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sem Del17p (N = 136)	Todos (N = 159)
Taxa de negatividade de DRM		
Medula óssea, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% IC	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Sangue periférico, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% IC	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
Taxa de negatividade de DRM a três meses após a conclusão do tratamento		
Medula óssea, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% IC	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Sangue periférico, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% IC	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

A DRM foi avaliada por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea de acordo com o laboratório central. A definição do estado negativo foi < 1 LLC célula por 10 000 leucócitos ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confiança

Em doentes com del17p/mutação TP53 (n = 27) no PCYC-1142-CA a taxa de resposta global com base na avaliação do CRI foi 96,3%; a taxa de resposta completa foi 55,6% e a mediana de duração da resposta completa não foi alcançada (intervalo 4,3 a 22,6 meses). A taxa de negatividade de DRM em doentes com del17p/mutação TP53 3 meses após a conclusão do tratamento na medula óssea e sangue periférico foi 40,7% e 59,3%, respetivamente.

Não foi observada SLT nos doentes tratados com IMBRUVICA em associação com venetoclax.

Doentes com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia Agente único

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC foram demonstradas num estudo não controlado e num estudo aleatorizado e controlado. O estudo aberto, multicêntrico (PCYC-1102-CA)

incluiu 51 doentes com LLC em recaída ou refratária, que receberam 420 mg, uma vez por dia. IMBRUVICA foi administrado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 37 a 82 anos), a mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 80 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 4 (intervalo: 1 a 12 tratamentos), incluindo 92,2% com um análogo de nucleósidos, 98,0% com rituximab, 86,3% com um agente alquilante, 39,2% com bendamustina e 19,6% com ofatumumab. Na avaliação basal, 39,2% dos doentes apresentavam um Estádio IV de Rai, 45,1% tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 35,3% apresentavam deleção 17p e 31,4% apresentavam deleção 11q.

A TRG foi avaliada pelos investigadores e pelo CRI, de acordo com os critérios do 2008 IWCLL. Com uma mediana de duração de seguimento de 16,4 meses, a TRG pelo CRI para os 51 doentes com LLC em recaída ou refratária foi de 64,7% (IC 95%:50,1%; 77,6%), todas RPs. A TRG incluindo a RP com linfocitose foi de 70,6%. A mediana do tempo até resposta foi de 1,9 meses. A DR variou entre 3,9 e mais de 24,2 meses. A mediana de DR não foi alcançada.

Foi realizado um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto de IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) em doentes com LLC em recaída ou refratária. Os doentes (n = 391) foram aleatorizados 1:1 para receberem 420 mg de IMBRUVICA, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou até receberem 12 doses de ofatumumab (300/2,000 mg). Cinquenta e sete doentes aleatorizados para receber ofatumumab foram transferidos para receber IMBRUVICA após progressão da doença. A mediana de idade foi de 67 anos (intervalo de 30 a 88 anos), 68% eram homens, e 90% eram caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 91 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 13 tratamentos). Na avaliação basal, 58% dos doentes tinham, pelo menos, uma massa volumosa ≥ 5 cm. Trinta e dois por cento dos doentes tinham deleção 17p (50% dos doentes tinham deleção 17p/mutação TP53), 24% tinham deleção 11q, e 47% dos doentes tinham IGHV não mutada.

A Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) avaliada por um Comité de Revisão Independente (CRI), de acordo com os critérios IWCLL, indicou uma redução estatisticamente significativa de 78% no risco de morte ou progressão para doentes no grupo de IMBRUVICA. A análise da SG demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 57% no risco de morte no grupo de doentes a tomar IMBRUVICA. A Tabela 13 apresenta os resultados de eficácia para o Estudo PCYC-1112-CA.

Tabela 13: Resultados de eficácia em doentes com LLC (Estudo PCYC-1112-CA)

Objetivo	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana de SLP	Não alcançada	8,1 meses
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
TRG ^{d,e} (%)	42,6	4,1
TRG incluindo RP com linfocitose ^d (%)	62,6	4,1

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confiança; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial

^a Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos. $p < 0,005$ para SG.

^b Os doentes aleatorizados para ofatumumab foram censurados quando começaram IMBRUVICA, quando aplicável.

^c Análise de sensibilidade, na qual os doentes que foram transferidos a partir do grupo de ofatumumab não foram censurados à data da primeira dose de IMBRUVICA.

^d Por CRI. Confirmação de resposta por TC necessária.

^e Todas as RPs atingidas; $p < 0,0001$ para TRG.

Mediana de tempo de seguimento do estudo=9 meses

A eficácia foi semelhante entre todos os subgrupos analisados, incluindo em doentes com e sem deleção 17p, um fator de estratificação pré-especificado (Tabela 14).

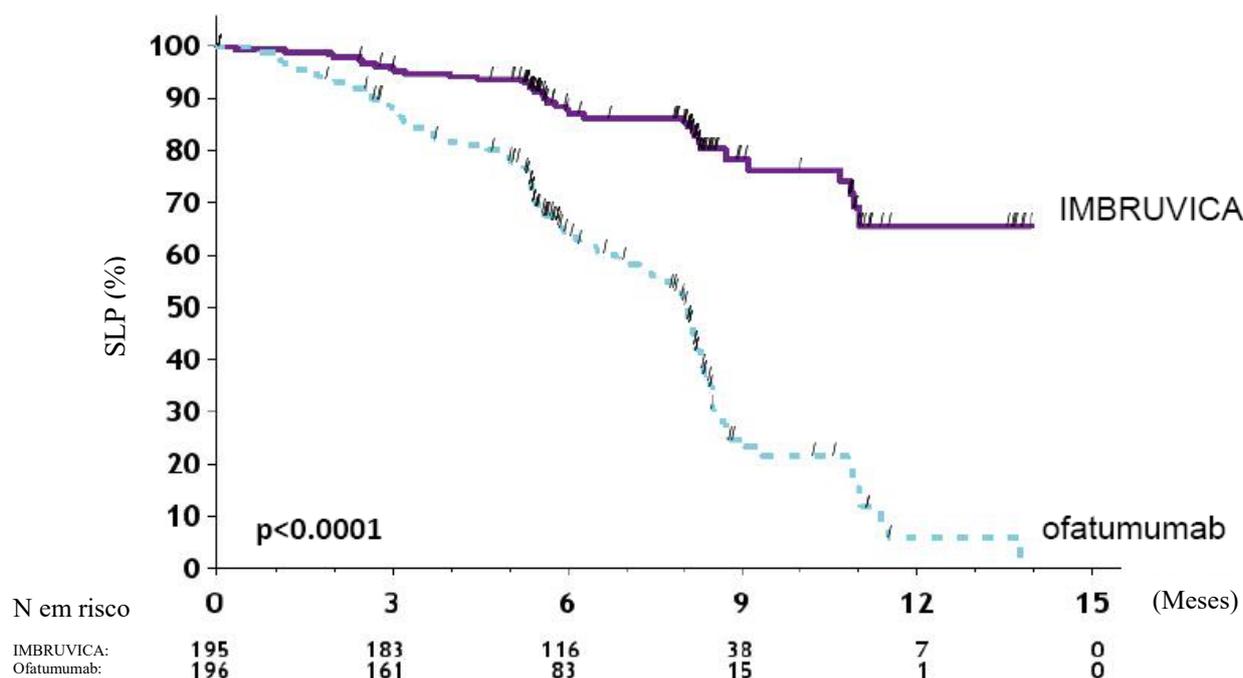
Tabela 14: Análise de subgrupos de SLP (Estudo PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	IC 95%
Todos os indivíduos	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17p			
Sim	127	0,247	(0,136; 0,450)
Não	264	0,194	(0,117; 0,323)
Doença refratária a análogos da purina			
Sim	175	0,178	(0,100; 0,320)
Não	216	0,242	(0,145; 0,404)
Idade			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Número de linhas de tratamento prévios			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Doença volumosa			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio baseado na análise não estratificada.

A curva de *Kaplan-Meier* para a SLP é apresentada na Figura 10.

Figura 10: Curva *Kaplan-Meier* da SLP (População com ITT) no Estudo PCYC-1112-CA



Análise final aos 65 meses de seguimento

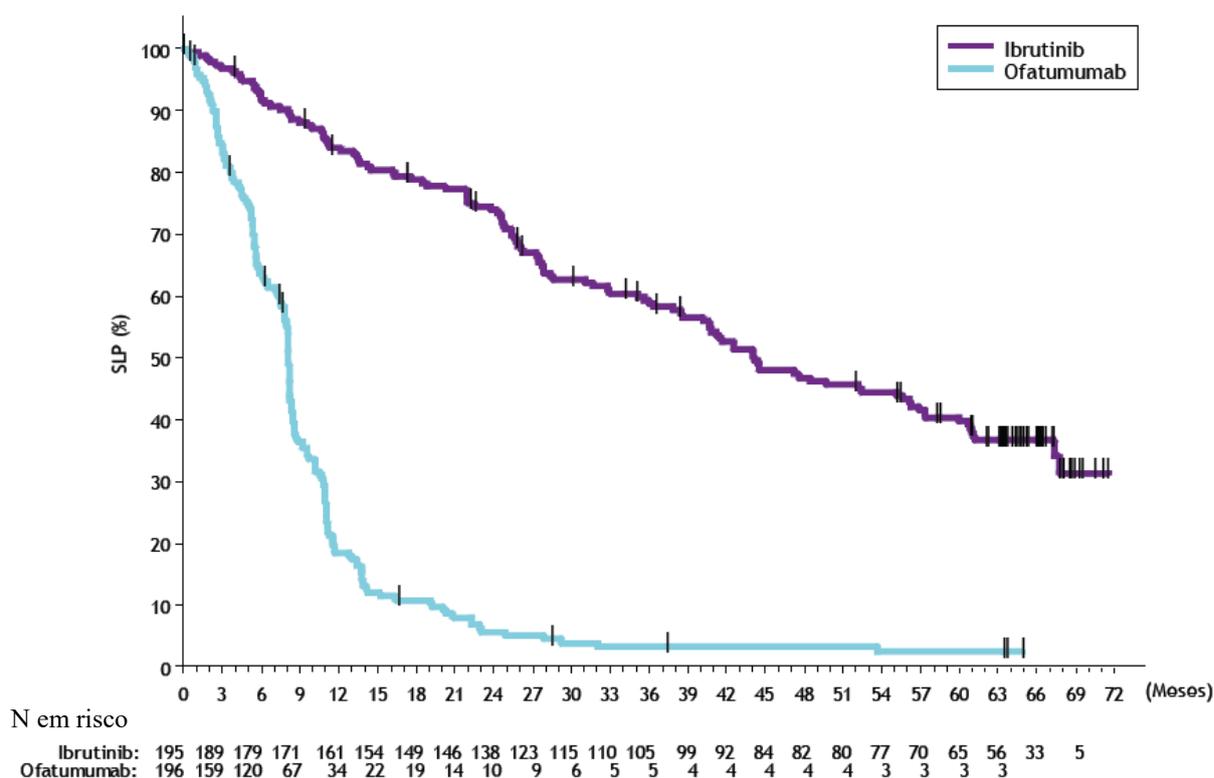
Com uma mediana de tempo de seguimento de 65 meses no estudo PCYC-1112-CA, observou-se, na avaliação feita pelo investigador, uma redução de 85% no risco de morte ou progressão no braço de IMBRUVICA. Na avaliação do investigador, a mediana de SLP de acordo com os critérios IWCLL foi de 44,1 meses [95% IC (38,47, 56,18)] no braço tratado com IMBRUVICA e de 8,1 meses [95% IC (7,79, 8,25)] no braço de ofatumumab, respetivamente; HR=0,15 [95% IC (0,11, 0,20)]. A curva *Kaplan-Meier* atualizada para a SLP está apresentada da Figura 11. A TRG avaliada pelo investigador foi de 87,7% no braço de IMBRUVICA versus 22,4% no braço de ofatumumab.

No momento da análise final, 133 doentes (67,9%) dos 196 doentes inicialmente aleatorizados para o braço de ofatumumab receberam tratamento cruzado com ibrutinib. Na avaliação do investigador, a

mediana de SLP2 (tempo desde a aleatorização até à SLP após a primeira terapêutica antineoplásica subsequente), de acordo com os critérios IWCLL foi de 65,4 meses [95% IC (51,61, não estimado)] no braço tratado com IMBRUVICA e de 38,5 meses [95% IC (19,98, 47,24)] no braço de ofatumumab, respetivamente; HR=0,54 [95% IC (0,41, 0,71)]. A mediana de SG foi de 67,7 meses [95% IC (61,0, não estimado)] no braço tratado com IMBRUVICA.

O efeito do tratamento com ibrutinib no estudo PCYC-1112-CA foi consistente em todos os doentes de alto risco com deleção 17p/mutação TP53, deleção 11q, e/ou IGHV não mutada.

Figura 11: Curva Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no Estudo PCYC-1112-CA na análise final aos 65 meses de seguimento



Terapêutica de associação

A segurança e a eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC previamente tratados foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, de IMBRUVICA em associação com BR versus placebo + BR (Estudo CLL3001). Os doentes (n = 578) foram aleatorizados de 1:1 para receber ou IMBRUVICA 420 mg por dia, ou placebo em combinação com BR, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Todos os doentes receberam BR por um período máximo de seis ciclos de 28 dias. A bendamustina foi administrada em doses de 70 mg/m², por perfusão IV, durante 30 minutos nos dias 2 e 3 do Ciclo 1, e nos dias 1 e 2 dos Ciclos 2 a 6, até 6 ciclos. O rituximab foi administrado numa dose de 375 mg/m² no dia 1 do primeiro ciclo, e numa dose de 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Noventa doentes aleatorizados para placebo + BR transitaram para IMBRUVICA após confirmação do CRI de progressão da doença. A mediana de idade foi de 64 anos (intervalo de 31 a 86 anos), em que 66% eram homens e 91% eram caucasianos. Todos os doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 6 anos e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 11 tratamentos). No início do estudo, 56% dos doentes apresentavam pelo menos uma massa volumosa ≥ 5 cm, e 26% tinham del11q.

A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi avaliada por um CRI, de acordo com os critérios IWCLL. Os resultados de eficácia do estudo CLL3001 são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Resultados de eficácia em doentes com LLC (estudo CLL3001)

Objetivos	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
SLP ^a		
Mediana (IC 95%), meses	Não alcançada	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [IC 95%: 0,150; 0,276]	
TRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR = 0,628 [IC 95%: 0,385; 1,024]	

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TRG = taxa de resposta global; SG = sobrevivência global; SLP = sobrevivência livre de progressão

^a Avaliação do CRI.

^b Avaliação do CRI, TRG (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta nodular parcial, resposta parcial).

^c Mediana de SG não alcançada em ambos os grupos

MW

Agente único

A segurança e a eficácia de IMBRUVICA na MW (linfoma linfoplasmocítico com excreção de IgM) foram avaliadas num estudo aberto, multicêntrico, de braço único, incluindo 63 doentes previamente tratados. A mediana de idade foi de 63 anos (intervalo: 44 a 86 anos), 76% eram do sexo masculino, e 95% eram de raça caucasiana. Todos os doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 74 meses, e a mediana do número de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo: 1 a 11 tratamentos). No nível basal, a mediana do valor de IgM sérica foi de 3,5 g/dl, e 60% dos doentes apresentaram anemia (hemoglobina \leq 11 g /dl ou 6,8 mmol/l).

Foram administrados 420 mg de IMBRUVICA, por via oral, uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário neste estudo foi a TRG avaliada pelo investigador. A TRG e a DR foram avaliadas utilizando os critérios adotados pelo *Third International Workshop of WM*. As respostas a IMBRUVICA são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16: TRG e DR em doentes com MW

	Total (N = 63)
TRG (%)	87,3
IC a 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana de meses de DR (intervalo)	NO (0,03+; 18,8+)

IC = intervalo de confiança; DR = duração de resposta; NO = não alcançado; MR = resposta *minor*; RP = resposta parcial; RPMB = resposta parcial muito boa; TRG = MR+RP+RPMB

O tempo mediano de seguimento no estudo=14,8 meses

A mediana de tempo para resposta foi de 1 mês (intervalo: 0,7 – 13,4 meses).

Os resultados de eficácia também foram avaliados pelo CRI demonstrando uma TRG de 83%, com uma taxa de RPMB de 11% e uma taxa de RP de 51%.

Terapêutica combinada

A segurança e eficácia de IMBRUVICA na MW foram avaliadas em doentes sem tratamento prévio ou em doentes previamente tratados para MW num estudo aleatorizado, multicêntrico em dupla ocultação de fase 3 de IMBRUVICA em associação com rituximab *versus* placebo em associação com rituximab (PCYC-1127-CA). Os doentes (n=150) foram aleatorizados de 1:1 para receber IMBRUVICA 420 mg por dia ou placebo em associação com rituximab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Rituximab foi administrado semanalmente em doses de 375 mg/m² durante

quatro semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de um segundo tratamento semanal de rituximab durante quatro semanas consecutivas (semanas 17-20).

A mediana de idade foi de 69 anos (intervalo de 36 a 89 anos), em que 66% eram homens, e 79% eram caucasianos. Noventa e três por cento dos doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 0 ou 1, e 7% dos doentes tinham pontuação de desempenho de ECOG basal de 2. Quarenta e cinco por cento dos doentes não tinham recebido tratamento prévio, e 55% dos doentes foram tratados previamente. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 52,6 meses (doentes sem tratamento prévio= 6,5 meses e doentes previamente tratados =94,3 meses). Entre doentes previamente tratados, o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo 1 a 6 tratamentos). Inicialmente, o valor mediano de IgM sérica foi de 3,2 g/dl (intervalo 0,6 a 8,3 g/dl), 63% dos doentes tinham anemia (hemoglobina \leq 11 g/dl ou 6,8 mmol/l) e 77% dos doentes apresentavam mutação MYD88 L265P, ausente em 13% dos doentes e 9% dos doentes não puderam ser avaliados quanto ao estado mutacional.

Na análise primária, com uma mediana de seguimento de 26,5 meses, o *hazard ratio* de SLP avaliado pelo CRI foi 0,20 [95% IC (0,11, 0,38)]. Os *hazard ratio* de SLP para doentes sem tratamento prévio, doentes previamente tratados, e doentes com ou sem mutações MYD88 L265P foram consistentes com os *hazard ratio* de SLP para a população com ITT.

Foram observadas reações de grau 3 ou 4 relacionadas com a perfusão em 1% dos doentes tratados com IMBRUVICA + rituximab e em 16% dos doentes tratados com placebo + rituximab.

O *flare* de IgM, ocorreu em 8,0% dos doentes no braço IMBRUVICA + rituximab e 46,7% dos doentes do braço placebo + rituximab.

Análise Final aos 63 meses de seguimento

Com um seguimento global de 63 meses, os resultados de eficácia conforme avaliados pelo CRI no momento da análise final para o PCYC-1127-CA estão descritos na Tabela 17 e a curva de *Kaplan-Meier* para a SLP está descrita na Figura 12. Os *hazard ratios* de SLP de doentes não tratados previamente (0.31 [95% CI (0.14, 0.69)]) e doentes previamente tratados (0.22 [95% CI (0.11, 0.43)]) foram consistentes com o *hazard ratio* da SLP para a população com ITT.

Tabela 17: Resultados de eficácia do estudo PCYC-1127-CA (Análise Final*)

Objetivo	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Sobrevivência livre de progressão^{a, b}		
Número de acontecimentos (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	20,3 (13,0, 27,6)
HR (95% IC)	0,25 (0,15, 0,42)	
Valor-p	<0,0001	
Tempo para o próximo tratamento		
Mediana (95% IC), meses	Não alcançada	18,1 (11,1, 33,1)
HR (95% IC)	0,1 (0,05, 0,21)	
Melhor Resposta Global (%)		
RC	1,3	1,3
RPMB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Taxa de Resposta Global^c (RC, RPMB, RP, RM) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediana de duração de resposta global, meses (intervalo)	Não alcançada (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)

Taxa de resposta (RC, RPMB, RP)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Duração mediana da resposta, meses (intervalo)	Não alcançada (1,9+, 58,9+)	Não alcançada (4,6, 49,7+)
Taxa de melhoria sustentada da Hemoglobina^{c, e} (%)	77,3	42,7

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; HR=hazard ratio; RM=resposta *minor*; RP=resposta parcial; R=Rituximab; RPMB = resposta parcial muito boa

* Mediana do tempo de seguimento no estudo = 49,7 meses.

^a CRI avaliado.

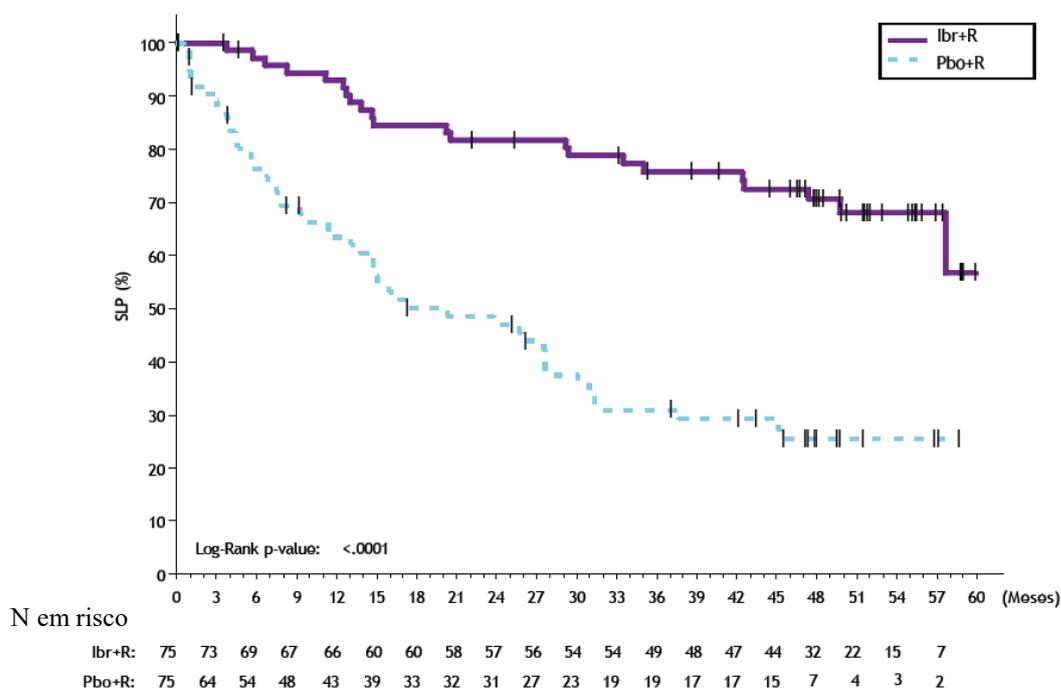
^b As estimativas de SLP a 4 anos foram 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] no braço IMBRUVICA + R versus 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] no braço placebo + R.

^c valor-p associado com a taxa de resposta foi <0,0001.

^d A taxa de resposta foi de 76% vs. 41% nos doentes não previamente tratados e de 76% vs 22% em doentes previamente tratados para o braço IMBRUVICA + R vs o braço placebo + R, respetivamente.

^e Definido como um aumento de ≥ 2 g/dl superior ao valor inicial, independentemente do mesmo, ou um aumento para >11 g/dl com uma melhoria ≥ 0.5 g/dl se o valor inicial era ≤ 11 g/dl.

Figura 12: Curva Kaplan-Meier da SLP (População ITT) no estudo PCYC-1127-CA (Análise Final)



O estudo PCYC-1127-CA teve um braço em monoterapia separado, de 31 doentes previamente tratados para MW que não responderam à terapêutica prévia com rituximab e receberam IMBRUVICA em monoterapia. A mediana de idades foi de 67 anos (intervalo 47 a 90 anos). Oitenta e um por cento dos doentes tinham uma pontuação de desempenho de ECOG basal de 2. O número mediano de tratamentos prévios foi 4 (intervalo 1 a 7 tratamentos). Com um seguimento global de 61 meses, a taxa de resposta observada no braço em monoterapia do Estudo PCYC-1127-CA, de acordo com a avaliação do CRI foi 77% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP). A duração mediana da resposta foi de 33 meses (intervalo, 2,4 a 60,2+ meses). A taxa de resposta global observada no braço de monoterapia, de acordo com o CRI foi 87% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP, 10% RM). A duração mediana da resposta global foi de 39 meses (intervalo, 2,07 a 60,2+ meses).

População pediátrica

A segurança, eficácia e farmacocinética de IMBRUVICA em doentes pediátricos e jovens adultos com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário foram avaliadas num estudo de fase 3, multicêntrico e aberto, com duas partes (LYM3003) de IMBRUVICA em combinação com um

regime de rituximab, ifosfamida, carboplatina, etoposida e dexametasona (RICE), ou com um regime de rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatina, idarrubicina e dexametasona (RVICI), como terapêutica base.

A parte 1 do estudo (21 doentes com idades compreendidas entre 3 e 17 anos) avaliou a dose a utilizar na parte 2 (51 doentes com idades compreendidas entre 3 e 19 anos) (ver secção 5.2).

Na parte 2, os doentes foram aleatorizados de 2:1 para receber IMBRUVICA 440 mg/m² uma vez por dia (idade inferior a 12 anos) ou 329 mg/m² (idade igual ou superior a 12 anos) com terapêutica base, ou terapêutica base sozinha até à conclusão de 3 ciclos de terapia, transplante, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário de superioridade de sobrevivência livre de acontecimentos (SLE) não foi alcançado, sugerindo nenhum benefício adicional na adição de ibrutinib ao RICE ou RVICI (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ibrutinib é rapidamente absorvido após administração por via oral, apresentando um T_{max} mediano de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta em condições de jejum (n = 8) foi de 2,9% (IC 90% = 2,1-3,9) e duplicou quando combinada com uma refeição. A farmacocinética de ibrutinib não difere significativamente em doentes com diferentes neoplasias das células B. A exposição a ibrutinib aumenta com doses até 840 mg. A AUC no estado estacionário observada em doentes a tomar 560 mg é (média ± desvio padrão) de 953 ± 705 ng·h/ml. A administração de ibrutinib em condições de jejum resultou em, aproximadamente, 60% de exposição (AUC_{last}) em comparação com 30 minutos antes, 30 minutos depois (estado alimentado) e 2 horas após um pequeno-almoço com alto teor em gordura.

O ibrutinib tem uma solubilidade dependente do pH, apresentando menor solubilidade a pH mais elevado. Em indivíduos saudáveis em jejum tratados com uma dose única de 560 mg de ibrutinib após a administração de omeprazol a 40 mg uma vez por dia durante 5 dias, em comparação com ibrutinib em monoterapia, as razões geométricas médias (IC 90%) foram de 83% (68-102%), 92% (78-110%) e 38% (26-53%) para AUC₀₋₂₄, AUC_{last} e C_{máx}, respetivamente.

Distribuição

A ligação reversível de ibrutinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 97,3%, não estando dependente da concentração dentro do intervalo de 50 a 1.000 ng/ml. O volume de distribuição aparente no estado estacionário (V_{d,ss}/F) foi de, aproximadamente, 10.000 l.

Biotransformação

O ibrutinib é metabolizado primeiramente pelo CYP3A4 para produzir um metabolito dihidrodiole com uma atividade inibidora do TCB, aproximadamente, 15 vezes inferior à do ibrutinib. O envolvimento do CYP2D6 no metabolismo do ibrutinib parece ser mínimo.

Deste modo, não são necessárias precauções em doentes com diferentes genótipos do CYP2D6.

Eliminação

A depuração aparente (CL/F) é de, aproximadamente, 1.000 l/h. A semivida de ibrutinib é de 4 a 13 horas. Após a administração, por via oral, de uma dose única de [¹⁴C]-ibrutinib radiomarcado em indivíduos saudáveis, aproximadamente 90% da radioatividade foi excretada em 168 horas, tendo a maioria (80%) sido excretada nas fezes e < 10% excretado na urina. O ibrutinib inalterado totalizou, aproximadamente, 1% do produto radiomarcado excretado nas fezes e zero na urina.

Populações especiais

Idosos

A farmacocinética populacional indica que a idade não influencia significativamente a depuração de ibrutinib da circulação.

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos mostram que as exposições a ibrutinib em crianças com linfoma não-Hodgkin de células B maduras em recaída ou refratário, com 12 anos ou mais de idade, a receber uma dose diária de 329 mg/m², e em crianças desde os 3 aos 12 anos de idade a receber uma dose diária de 440 mg/m², estavam geralmente dentro da gama de exposições observadas em doentes adultos a quem foi administrada uma dose diária de 560 mg.

Género

Os dados de farmacocinética populacional indicam que o género não influencia significativamente a depuração de ibrutinib da circulação.

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar o potencial efeito da raça na farmacocinética de ibrutinib.

Peso corporal

Os dados de farmacocinética populacional indicaram que o peso corporal (intervalo de 41-146 kg; média (DP): 83 (19) kg) teve um efeito negligenciável na depuração de ibrutinib.

Compromisso renal

O ibrutinib tem uma depuração renal mínima; a excreção urinária de metabolitos é < 10% da dose. Até à data, não foram realizados estudos específicos em indivíduos com compromisso da função renal. Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou doentes em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Foi realizado um ensaio em doentes não oncológicos, com compromisso hepático, aos quais foi administrada uma única dose de 140 mg deste medicamento, em condições de jejum. O efeito do compromisso da função hepática variou substancialmente entre os indivíduos, mas, em média, observou-se um aumento de 2,7; 8,2 e 9,8 vezes na exposição a ibrutinib (AUC_{last}) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n = 6, Child-Pugh Classe A), moderado (n = 10, Child-Pugh Classe B) e grave (n = 8, Child-Pugh Classe C), respetivamente. A fração livre de ibrutinib também aumentou com o grau de compromisso, sendo 3,0; 3,8 e 4,8% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, em comparação com 3,3% encontrado no plasma de controlos saudáveis envolvidos neste estudo. Estima-se que o aumento correspondente da exposição a ibrutinib livre ($AUC_{unbound, last}$) seja de 4,1, 9,8 e 13 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente (ver secção 4.2).

Administração concomitante com substratos de transporte/inibidores da P-gp

Os estudos *in vitro* indicaram que ibrutinib não é um substrato de P-gp, nem de outros transportadores principais, excepto OCT2. O metabolito dihidrodiol e outros metabolitos são substratos P-gp. *In vitro*, o ibrutinib é um inibidor da P-gp e BCRP (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observaram-se os seguintes efeitos adversos em estudos com duração de 13 semanas realizados em ratos e cães. Verificou-se que o ibrutinib induz efeitos gastrointestinais (fezes moles/diarreia e/ou inflamação) e depleção linfocitária em ratos e cães, apresentando um Nível de Efeito Adverso não Observável (NOAEL) de 30 mg/kg/dia em ambas as espécies. Com base na exposição média (AUC) com uma dose clínica de 560 mg/dia, os rácios de AUC foram de 2,6 e 21 no NOAEL em ratos macho e fêmea, e 0,4 e 1,8 no NOAEL em cães macho e fêmea, respetivamente. As margens do Nível de Efeito Observado mais baixo (LOEL) (60 mg/kg/dia) nos cães são 3,6 vezes (machos) e 2,3 vezes (fêmeas) superiores. Em ratos, foi observada atrofia moderada das células pancreáticas acinares (considerada adversa) com doses \geq 100 mg/kg nos ratos macho (margem de exposição de 2,6 vezes a AUC), a qual não foi observada em ratos fêmea com doses até 300 mg/kg/dia (margem de exposição de 21,3 vezes a AUC). Foi observada uma ligeira diminuição do osso trabecular e cortical em ratos fêmeas que receberam doses \geq 100 mg/kg/dia (margem de exposição de 20,3 vezes a AUC). Todas as observações gastrointestinais, linfóides e ósseas identificadas desapareceram após períodos de

recuperação de 6-13 semanas. As observações pancreáticas identificadas desapareceram parcialmente durante períodos reversíveis comparáveis.

Não foram realizados estudos de toxicidade juvenil.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

O ibrutinib não foi carcinogénico num estudo de 6 meses em ratinhos transgênicos (Tg.rasH2) em doses orais até 2000 mg/kg/dia com uma margem de exposição de aproximadamente 23 (machos) a 37 (fêmeas) vezes a AUC humana de ibrutinib numa dose diária de 560 mg.

O ibrutinib não demonstrou ter propriedades genotóxicas quando testado em bactérias, células de mamíferos e em ratos.

Toxicidade reprodutiva

Em ratos fêmea grávidas, ibrutinib, na dose de 80 mg/kg/dia, foi associado a um aumento da perda pós-implantação e aumento das malformações viscerais (coração e vasos sanguíneos maiores), bem como variações esqueléticas, apresentando uma margem de exposição de 14 vezes a AUC encontrada nos doentes com uma dose diária de 560 mg. Numa dose ≥ 40 mg/kg/dia, o ibrutinib foi associado a uma diminuição dos pesos fetais (rácio da AUC $\geq 5,6$ em comparação com a dose diária de 560 mg em doentes). Consequentemente, o NOAEL fetal foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 1,3 vezes a AUC de ibrutinib numa dose diária de 560 mg) (ver secção 4.6).

Em coelhos fêmea grávidas, ibrutinib, na dose de 15 mg/kg/dia ou superior foi associado a malformações ósseas (esternobras fundidas) e ibrutinib na dose de 45 mg/kg/dia, foi associado a um aumento da perda pós-implantação. Ibrutinib provocou malformações em coelhos, numa dose de 15 mg/kg/dia (aproximadamente 2,0 vezes a exposição (AUC) em doentes com LCM que receberam uma dose de 560 mg/dia de ibrutinib e 2,8 vezes a exposição em doentes com LLC ou MW que receberam uma dose de 420 mg/dia de ibrutinib). Consequentemente, o NOAEL fetal foi de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 0,7 vezes a AUC de ibrutinib, numa dose diária de 560 mg) (ver secção 4.6).

Fertilidade

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou capacidades reprodutoras em ratos machos ou fêmeas até à dose máxima testada, 100 mg/kg/dia (DHE 16 mg/kg/dia).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Silica coloidal anidra
Croscarmelose sódica
Lactose monohidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona
Laurilsulfato de sódio (E487)

Revestimento por película

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película e IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película

Macrogol
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película

Macrogol

Álcool polivinílico

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro preto (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

Macrogol

Álcool polivinílico

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dois blisters de cloreto de polivinilo (PVC) laminado com policlorotrifluoretileno (PCTFE)/alumínio com 7 comprimidos revestidos por película cada um, numa embalagem de cartão. Cada cartonagem contém 2 embalagens (28 comprimidos revestidos por película).

Dois blisters de cloreto de polivinilo (PVC) laminado com policlorotrifluoretileno (PCTFE)/alumínio com 5 comprimidos revestidos por película cada um, numa embalagem de cartão. Cada cartonagem contém 3 embalagens (30 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/945/007 – 28 comprimidos (2 embalagens de 14)

EU/1/14/945/008 – 30 comprimidos (3 embalagens de 10)

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/945/009 – 28 comprimidos (2 embalagens de 14)

EU/1/14/945/010 – 30 comprimidos (3 embalagens de 10)

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/945/011 – 28 comprimidos (2 embalagens de 14)

EU/1/14/945/005 – 30 comprimidos (3 embalagens de 10)

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/945/012 – 28 comprimidos (2 embalagens de 14)

EU/1/14/945/006 – 30 comprimidos (3 embalagens de 10)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de outubro de 2014

Data da última renovação: 25 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

IMBRUVICA Cápsulas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

IMBRUVICA Comprimidos revestidos por película

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR 140 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/001 (90 cápsulas)
EU/1/14/945/002 (120 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO 140 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/001 (90 cápsulas)
EU/1/14/945/002 (120 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR 140 MG COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 140 MG COMPRIMIDOS (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

Via oral

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 140 MG COMPRIMIDOS (30 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Quando tomar um comprimido, preencha o dia da semana ou a data no espaço fornecido.

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 140 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg comprimidos
ibrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR 280 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 280 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/009 (28 comprimidos)
EU/1/14/945/010 (30 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 280 MG COMPRIMIDOS (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 280 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

Via oral

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 280 MG COMPRIMIDOS (30 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 280 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Quando tomar um comprimido, preencha o dia da semana ou a data no espaço fornecido.

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 280 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 280 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 280 mg comprimidos
ibrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR 420 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 420 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 420 MG COMPRIMIDOS (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 420 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

Via oral

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 420 MG COMPRIMIDOS (30 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 420 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Quando tomar um comprimido, preencha o dia da semana ou a data no espaço fornecido.

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 420 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 420 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 420 mg comprimidos
ibrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR 560 MG COMPRIMIDOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 560 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 560 MG COMPRIMIDOS (28 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 560 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

Via oral

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM 560 MG COMPRIMIDOS (30 dias)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 560 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Quando tomar um comprimido, preencha o dia da semana ou a data no espaço fornecido.

Abra a embalagem. Empurre o comprimido pelo outro lado.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine os medicamentos não utilizados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/945/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica 560 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 560 MG COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 560 mg comprimidos
ibrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

IMBRUVICA 140 mg cápsulas ibrutinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é IMBRUVICA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar IMBRUVICA
3. Como tomar IMBRUVICA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMBRUVICA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMBRUVICA e para que é utilizado

O que é IMBRUVICA

IMBRUVICA é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa ibrutinib, que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da proteína cinase.

Para que é utilizado IMBRUVICA

É utilizado para tratar os seguintes cancros do sangue em adultos:

- Linfoma de células do manto (LCM), um tipo de cancro que afeta os gânglios linfáticos, quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC), que é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos, e também envolve os gânglios linfáticos. IMBRUVICA é utilizado em doentes com LLC não tratados previamente ou quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento anterior.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos. É utilizado em doentes com MW não tratados previamente ou quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento ou em doentes para os quais a quimioterapia administrada com um anticorpo não é uma terapêutica adequada.

Como funciona IMBRUVICA

No LCM, na LLC e na MW, IMBRUVICA funciona ao bloquear uma proteína do corpo que ajuda as células do cancro a viver e a crescer, a proteína tirosina cinase de Bruton. Ao bloquear esta proteína, IMBRUVICA ajuda a matar e a reduzir o número de células cancerígenas. Isto também atrasa o agravamento do cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar IMBRUVICA

Não tome IMBRUVICA

- se tem alergia a ibrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar algum medicamento derivado de plantas utilizado para a depressão contendo Erva de S. João (hipericão). Em caso de dúvida, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA:

- se alguma vez teve nódos negros ou hemorragias pouco habituais ou se está a tomar algum medicamento ou suplemento que possa aumentar o risco de hemorragia (ver secção “**Outros medicamentos e IMBRUVICA**”)
- se tem batimento cardíaco irregular ou história de batimento cardíaco irregular ou insuficiência cardíaca grave, ou se sentir algum dos seguintes: falta de ar, fraqueza, tonturas, atordoamento, desmaio ou quase desmaio, dor torácica ou inchaço nas pernas
- se tem problemas de fígado, incluindo se alguma vez teve ou agora tem uma infeção por hepatite B (infeção do fígado)
- se tem pressão sanguínea elevada
- se foi recentemente submetido a uma cirurgia, especialmente se tal puder afetar a forma como absorve alimentos ou medicamentos a partir do estômago ou intestino
- se está a planear ser submetido a alguma cirurgia - o seu médico pode pedir que pare de tomar IMBRUVICA durante um curto espaço de tempo (3 a 7 dias) antes e após a sua cirurgia
- se tem problemas de rins.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de ou enquanto tomar este medicamento (ver secção “**Efeitos indesejáveis possíveis**”).

Ao tomar IMBRUVICA, informe o seu médico imediatamente se notar ou alguém notar que você sofre de: perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade a caminhar ou perda de visão - estes podem ser devido a uma infeção cerebral muito rara mas grave que pode ser fatal (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva ou LMP).

Informe o seu médico imediatamente se sofre de: dormência súbita ou fraqueza dos membros (especialmente num dos lados do corpo), confusão súbita, dificuldade em falar ou compreender o que é dito, perda de visão, dificuldade em andar, perda de equilíbrio ou falta de coordenação, dor de cabeça forte e súbita sem causa aparente. Estes sinais e sintomas podem indicar um acidente vascular cerebral.

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver dor de barriga (abdominal) superior esquerda, dor abaixo da caixa torácica esquerda ou na ponta do ombro esquerdo (estes sintomas podem indicar uma rutura do baço) depois de parar de tomar IMBRUVICA.

Efeitos no coração

O tratamento com IMBRUVICA pode afetar o coração, especialmente se já tiver doenças cardíacas como problemas de ritmo, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea elevada, diabetes ou tiver uma idade avançada. Os efeitos podem ser graves e poderão resultar em morte, incluindo, por vezes, morte súbita. A sua função cardíaca será verificada antes e durante o tratamento com IMBRUVICA. Informe o seu médico imediatamente se sentir falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado, inchaço dos pés, tornozelos ou pernas e fraqueza/fadiga durante o tratamento com IMBRUVICA – estes sinais podem indicar insuficiência cardíaca.

Pode experienciar infeções virais, bacterianas ou fúngicas durante o tratamento com IMBRUVICA. Contacte o seu médico se tiver febre, arrepios, fraqueza, confusão, dores no corpo, sintomas de constipação ou gripe, se sentir cansaço ou falta de ar, se ficar com a pele ou os olhos amarelados (icterícia). Estes podem ser sinais de uma infeção.

Linfocitose hemofagocítica (LHF)

Foram notificados raramente casos de ativação excessiva dos glóbulos brancos (células brancas do sangue) associada a inflamação (linfocitose hemofagocítica), que pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada inicialmente. Se ocorrerem múltiplos sintomas tais como febre, gânglios inchados, nódos negros ou erupção da pele, contacte o seu médico imediatamente.

Testes e consultas regulares antes e durante o tratamento

Síndrome de lise tumoral (SLT): Por vezes, durante o tratamento do cancro, e mesmo sem o tratamento, são detetados níveis pouco comuns de substâncias químicas no sangue causados pela rápida desagregação das células cancerígenas. Isto pode levar a alterações na função renal, a ritmo cardíaco anormal ou a convulsões. O seu médico ou outro profissional de saúde pode realizar análises ao sangue para verificar a presença de SLT.

Linfocitose: Nas primeiras semanas de tratamento, as análises laboratoriais podem mostrar um aumento de glóbulos brancos (chamados “linfócitos”) no seu sangue. Isto é esperado e pode durar alguns meses. Isto não significa necessariamente que o seu cancro esteja a piorar. O seu médico irá verificar a contagem das suas células sanguíneas antes ou durante o tratamento e, em casos raros, poderá ser necessário dar-lhe outro medicamento. Fale com o seu médico sobre o que significam os resultados das suas análises.

Acontecimentos relacionados com o fígado: O seu médico realizará algumas análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar bem ou que não tem uma infeção do fígado, conhecida como hepatite viral, ou se a hepatite B voltou a ficar ativa, o que pode ser fatal.

Crianças e adolescentes

IMBRUVICA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e IMBRUVICA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, medicamentos à base de plantas e suplementos. Tal deve-se ao facto de IMBRUVICA poder afetar a forma como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como IMBRUVICA funciona.

IMBRUVICA poderá fazer com que sangue mais facilmente. Isto significa que deve dizer ao seu médico se está a tomar outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia. Estes incluem:

- ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como ibuprofeno ou naproxeno
- anticoagulantes, tais como varfarina, heparina ou outros medicamentos utilizados em coágulos do sangue
- suplementos que podem aumentar o seu risco de hemorragia, tais como óleo de peixe, vitamina E ou semente de linho.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA.

Informe também o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos – Os efeitos de IMBRUVICA ou de outros medicamentos podem ser influenciados se tomar IMBRUVICA juntamente com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos chamados antibióticos, usados para tratar infeções bacterianas - claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina ou rifampicina
- medicamentos para infeções por fungos - posaconazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol ou voriconazol
- medicamentos para a infeção por VIH - ritonavir, cobicistate, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir ou fosamprenavir
- medicamentos para prevenir as náuseas e vômitos associados à quimioterapia - aprepitant
- medicamentos para a depressão - nefazodona
- medicamentos chamados inibidores da cinase, usados no tratamento de outros cancros - crizotinib, imatinib
- medicamentos chamados bloqueadores dos canais de cálcio, usados para a tensão arterial elevada ou dor no peito - diltiazem, verapamilo
- medicamentos chamados estatinas, usados para tratar o colesterol elevado - rosuvastatina

- medicamentos para o coração/antiarrítmicos - amiodarona e dronedarona
- medicamentos para prevenir convulsões ou para tratar a epilepsia ou medicamentos para tratar uma condição dolorosa da face chamada nevralgia do trigêmio - carbamazepina ou fenitoína.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA.

Se está a tomar digoxina, um medicamento utilizado para problemas cardíacos, ou metotrexato, um medicamento utilizado no tratamento de outros cânceres e para reduzir a atividade do sistema imunitário (p.e., para a artrite reumatoide ou psoríase), estes devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA.

IMBRUVICA com alimentos

Não tome IMBRUVICA com toranjas ou laranjas de Sevilha (laranjas amargas) – isto inclui comê-las, beber o sumo ou tomar um suplemento que possa contê-las, visto que pode aumentar a quantidade de IMBRUVICA no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Não fique grávida enquanto estiver a tomar este medicamento. IMBRUVICA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existe informação sobre a segurança de IMBRUVICA em mulheres grávidas.

As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com IMBRUVICA e até três meses após a sua finalização, de modo a evitarem ficar grávidas enquanto estão a ser tratadas com este medicamento.

- Se ficar grávida, informe imediatamente o seu médico.
- Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou com tonturas após tomar IMBRUVICA, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas.

IMBRUVICA contém sódio

IMBRUVICA contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como tomar IMBRUVICA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

Linfoma de células do manto (LCM)

A dose recomendada de IMBRUVICA é de quatro cápsulas (560 mg), uma vez por dia.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)/macroglobulinemia de Waldenström (MW)

A dose recomendada de IMBRUVICA é de três cápsulas (420 mg), uma vez por dia.

O seu médico poderá ajustar a sua dose.

Tomar este medicamento

- Tome as cápsulas oralmente (pela boca), com um copo de água.
- Tome as cápsulas à mesma hora todos os dias.
- Engula as cápsulas inteiras. Não abra, parta ou mastigue as cápsulas.

Se tomar mais IMBRUVICA do que deveria

Se tomar mais IMBRUVICA do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital. Leve as cápsulas e o folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar IMBRUVICA

- Se falhar uma dose, o medicamento pode ser tomado assim que possível nesse mesmo dia. Pode regressar ao horário normal no dia seguinte.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se tem dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre quando tomar a sua próxima dose.

Se parar de tomar IMBRUVICA

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

Pare de tomar IMBRUVICA e fale imediatamente com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Erupção na pele com inchaços e comichão, dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta – pode estar a ter uma reação alérgica ao medicamento.

Fale imediatamente com o médico se tiver um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- febre, arrepios, dores no corpo, cansaço, sintomas de constipação ou gripe, falta de ar – estes podem ser sinais de uma infeção (viral, bacteriana ou fúngica). Podem incluir infeções no nariz, seios nasais ou garganta (infeção do trato respiratório superior), ou pulmão, ou pele
- nódoas negras ou tendência aumentada para fazer nódoas negras
- aftas na boca
- sentir-se tonto
- dor de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de mal-estar (náuseas ou vômitos)
- indigestão
- diarreia, o seu médico poderá ter de lhe dar um substituto de fluidos e sal ou outro medicamento
- erupção da pele
- dores nos braços ou pernas
- dor nas costas ou nas articulações
- câibras, dores ou espasmos musculares
- número reduzido de células que ajudam a coagular o sangue (plaquetas), número muito reduzido de glóbulos brancos – aparece nas análises ao sangue
- aumento do número ou proporção de glóbulos brancos nos resultados das análises ao sangue
- mãos, tornozelos ou pés inchados
- pressão sanguínea elevada
- nível aumentado de “creatinina” no sangue.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções graves em todo o corpo (sépsis)
- infeções do trato urinário

- hemorragias nasais, pequenas manchas vermelhas ou roxas provocadas por hemorragias sob a pele
- sangue no estômago, intestino, fezes ou urina, menstruação mais acentuada ou hemorragia de uma lesão que não consegue parar
- insuficiência cardíaca
- falha nos batimentos cardíacos, pulso fraco ou irregular, sensação de desmaio, falta de ar, desconforto no peito (sintomas de alterações no ritmo do coração)
- diminuição da contagem de glóbulos brancos acompanhada de febre (neutropenia febril)
- cancro de pele não-melanoma, mais frequentemente cancro de pele de células escamosas e de células basais
- visão turva
- vermelhidão da pele
- inflamação nos pulmões que pode levar a danos permanentes
- nível elevado de “ácido úrico” no sangue (aparece nas análises ao sangue) o que pode causar gota
- unhas quebradiças
- lesão renal súbita
- fraqueza, dormência, sensação de formiguelo ou dor nas suas mãos ou pés ou outras partes do corpo (neuropatia periférica).

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- insuficiência hepática, incluindo acontecimentos com resultado fatal
- infeções fúngicas graves
- confusão, dor de cabeça com discurso desarticulado ou tonturas - estes podem ser sinais de hemorragias internas graves no cérebro
- níveis pouco comuns de substâncias químicas no sangue causados pela rápida destruição das células cancerígenas que ocorreram durante o tratamento do cancro e, por vezes, mesmo sem o tratamento (síndrome de lise tumoral)
- reação alérgica, por vezes grave, que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade em engolir ou respirar, erupção da pele com comichão (urticária)
- inflamação do tecido adiposo por baixo da pele
- episódio transitório de função diminuída do cérebro ou dos nervos causada pela perda de fluxo sanguíneo, acidente vascular cerebral
- hemorragia no olho (em alguns casos está associada a perda de visão)
- paragem cardíaca (o coração pára de bater)
- batimentos cardíacos anormalmente acelerados
- ulceração dolorosa da pele (*pyoderma gangrenosum*) ou placas vermelhas, altas e dolorosas na pele, febre e um aumento dos glóbulos brancos (estes sinais podem indicar dermatose neutrofílica febril aguda ou síndrome de Sweet)
- inchaço pequeno, vermelho na pele que pode sangrar facilmente (granuloma piogénico)
- inflamação dos vasos sanguíneos na pele, que pode provocar erupção cutânea (vasculite cutânea).

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- aumento grave do número de glóbulos brancos no sangue que pode provocar a agregação das células
- erupção cutânea grave com bolhas e descamação da pele, particularmente em torno da boca, nariz, olhos e genitais (síndrome de Stevens-Johnson).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMBRUVICA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem exterior e no rótulo do frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMBRUVICA

- A substância ativa é ibrutinib. Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina e laurilsulfato de sódio (E487)
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
 - tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto (E172) e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de IMBRUVICA e conteúdo da embalagem

IMBRUVICA apresenta-se na forma de cápsulas brancas opacas, com a gravação “ibr 140 mg” impressa em tinta preta numa das faces.

As cápsulas são fornecidas num frasco de plástico com um fecho de polipropileno de abertura resistente a crianças. Cada frasco contém 90 ou 120 cápsulas. Cada embalagem contém um frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película
IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película
ibrutinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é IMBRUVICA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar IMBRUVICA
3. Como tomar IMBRUVICA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMBRUVICA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMBRUVICA e para que é utilizado

O que é IMBRUVICA

IMBRUVICA é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa ibrutinib, que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da proteína cinase.

Para que é utilizado IMBRUVICA

É utilizado para tratar os seguintes cancros do sangue em adultos:

- Linfoma de células do manto (LCM), um tipo de cancro que afeta os gânglios linfáticos, quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC), que é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos, e também envolve os gânglios linfáticos. IMBRUVICA é utilizado em doentes com LLC não tratados previamente ou quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento anterior.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos. É utilizado em doentes com MW não tratados previamente ou quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento ou em doentes para os quais a quimioterapia administrada com um anticorpo não é uma terapêutica adequada.

Como funciona IMBRUVICA

No LCM, na LLC e na MW, IMBRUVICA funciona ao bloquear uma proteína do corpo que ajuda as células do cancro a viver e a crescer, a proteína tirosina cinase de Bruton. Ao bloquear esta proteína, IMBRUVICA ajuda a matar e a reduzir o número de células cancerígenas. Isto também atrasa o agravamento do cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar IMBRUVICA

Não tome IMBRUVICA

- se tem alergia a ibrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se está a tomar algum medicamento derivado de plantas utilizado para a depressão contendo Erva de S. João (hipericão). Em caso de dúvida, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA:

- se alguma vez teve nódoas negras ou hemorragias pouco habituais ou se está a tomar algum medicamento ou suplemento que possa aumentar o risco de hemorragia (ver secção “**Outros medicamentos e IMBRUVICA**”)
- se tem batimento cardíaco irregular ou historial de batimento cardíaco irregular ou insuficiência cardíaca grave, ou se sentir algum dos seguintes: falta de ar, fraqueza, tonturas, atordoamento, desmaio ou quase desmaio, dor torácica ou inchaço nas pernas
- se tem problemas de fígado, incluindo se alguma vez teve ou agora tem uma infeção por hepatite B (infeção do fígado)
- se tem pressão sanguínea elevada
- se foi recentemente submetido a uma cirurgia, especialmente se tal puder afetar a forma como absorve alimentos ou medicamentos a partir do estômago ou intestino
- se está a planear ser submetido a alguma cirurgia - o seu médico pode pedir que pare de tomar IMBRUVICA durante um curto espaço de tempo (3 a 7 dias) antes e após a sua cirurgia
- se tem problemas de rins.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de ou enquanto tomar este medicamento (ver secção “**Efeitos indesejáveis possíveis**”).

Ao tomar IMBRUVICA, informe o seu médico imediatamente se notar ou alguém notar que você sofre de: perda de memória, dificuldade em pensar, dificuldade a caminhar ou perda de visão - estes podem ser devido a uma infeção cerebral muito rara mas grave que pode ser fatal (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva ou LMP).

Informe o seu médico imediatamente se sofre de: dormência súbita ou fraqueza dos membros (especialmente num dos lados do corpo), confusão súbita, dificuldade em falar ou compreender o que é dito, perda de visão, dificuldade em andar, perda de equilíbrio ou falta de coordenação, dor de cabeça forte e súbita sem causa aparente. Estes sinais e sintomas podem indicar um acidente vascular cerebral.

Informe o seu médico imediatamente se desenvolver dor de barriga (abdominal) superior esquerda, dor abaixo da caixa torácica esquerda ou na ponta do ombro esquerdo (estes sintomas podem indicar uma rutura do baço) depois de parar de tomar IMBRUVICA.

Efeitos no coração

O tratamento com IMBRUVICA pode afetar o coração, especialmente se já tiver doenças cardíacas como problemas de ritmo, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea elevada, diabetes ou tiver uma idade avançada. Os efeitos podem ser graves e poderão resultar em morte, incluindo, por vezes, morte súbita. A sua função cardíaca será verificada antes e durante o tratamento com IMBRUVICA. Informe o seu médico imediatamente se sentir falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado, inchaço dos pés, tornozelos ou pernas e fraqueza/fadiga durante o tratamento com IMBRUVICA – estes sinais podem indicar insuficiência cardíaca.

Pode experienciar infeções virais, bacterianas ou fúngicas durante o tratamento com IMBRUVICA. Contacte o seu médico se tiver febre, arrepios, fraqueza, confusão, dores no corpo, sintomas de constipação ou gripe, se sentir cansaço ou falta de ar, se ficar com a pele ou os olhos amarelados (icterícia). Estes podem ser sinais de uma infeção.

Linfocitose hemofagocítica (LHF)

Foram notificados raramente casos de ativação excessiva dos glóbulos brancos (células brancas do sangue) associada a inflamação (linfocitose hemofagocítica), que pode ser fatal se não for

diagnosticada e tratada inicialmente. Se ocorrerem múltiplos sintomas tais como febre, gânglios inchados, nódos negros ou erupção da pele, contacte o seu médico imediatamente.

Testes e consultas regulares antes e durante o tratamento

Síndrome de lise tumoral (SLT): Por vezes, durante o tratamento do cancro, e mesmo sem o tratamento, são detetados níveis pouco comuns de substâncias químicas no sangue causados pela rápida desagregação das células cancerígenas. Isto pode levar a alterações na função renal, a ritmo cardíaco anormal ou a convulsões. O seu médico ou outro profissional de saúde pode realizar análises ao sangue para verificar a presença de SLT.

Linfocitose: Nas primeiras semanas de tratamento, as análises laboratoriais podem mostrar um aumento de glóbulos brancos (chamados “linfócitos”) no seu sangue. Isto é esperado e pode durar alguns meses. Isto não significa necessariamente que o seu cancro esteja a piorar. O seu médico irá verificar a contagem das suas células sanguíneas antes ou durante o tratamento e, em casos raros, poderá ser necessário dar-lhe outro medicamento. Fale com o seu médico sobre o que significam os resultados das suas análises.

Acontecimentos relacionados com o fígado: O seu médico realizará algumas análises ao sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar bem ou que não tem uma infeção do fígado, conhecida como hepatite viral, ou se a hepatite B voltou a ficar ativa, o que pode ser fatal.

Crianças e adolescentes

IMBRUVICA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e IMBRUVICA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica, medicamentos à base de plantas e suplementos. Tal deve-se ao facto de IMBRUVICA poder afetar a forma como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como IMBRUVICA funciona.

IMBRUVICA poderá fazer com que sangue mais facilmente. Isto significa que deve dizer ao seu médico se está a tomar outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia. Estes incluem:

- ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tais como ibuprofeno ou naproxeno
- anticoagulantes, tais como varfarina, heparina ou outros medicamentos utilizados em coágulos do sangue
- suplementos que podem aumentar o seu risco de hemorragia, tais como óleo de peixe, vitamina E ou semente de linho.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA.

Informe também o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos – Os efeitos de IMBRUVICA ou de outros medicamentos podem ser influenciados se tomar IMBRUVICA juntamente com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos chamados antibióticos, usados para tratar infeções bacterianas - claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina ou rifampicina
- medicamentos para infeções por fungos - posaconazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol ou voriconazol
- medicamentos para a infeção por VIH - ritonavir, cobicistate, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir ou fosamprenavir
- medicamentos para prevenir as náuseas e vômitos associados à quimioterapia - aprepitant
- medicamentos para a depressão - nefazodona
- medicamentos chamados inibidores da cinase, usados no tratamento de outros cancros - crizotinib, imatinib

- medicamentos chamados bloqueadores dos canais de cálcio, usados para a tensão arterial elevada ou dor no peito - diltiazem, verapamilo
- medicamentos chamados estatinas, usados para tratar o colesterol elevado - rosuvastatina
- medicamentos para o coração/antiarrítmicos - amiodarona e dronedarona
- medicamentos para prevenir convulsões ou para tratar a epilepsia ou medicamentos para tratar uma condição dolorosa da face chamada nevralgia do trigémio - carbamazepina ou fenitoína.

Se alguma das situações acima apresentadas se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IMBRUVICA.

Se está a tomar digoxina, um medicamento utilizado para problemas cardíacos, ou metotrexato, um medicamento utilizado no tratamento de outros cancros e para reduzir a atividade do sistema imunitário (p.e., para a artrite reumatoide ou psoríase), estes devem ser tomados pelo menos 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA.

IMBRUVICA com alimentos

Não tome IMBRUVICA com toranjas ou laranjas de Sevilha (laranjas amargas) – isto inclui comê-las, beber o sumo ou tomar um suplemento que possa contê-las, visto que pode aumentar a quantidade de IMBRUVICA no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Não fique grávida enquanto estiver a tomar este medicamento. IMBRUVICA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existe informação sobre a segurança de IMBRUVICA em mulheres grávidas.

As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com IMBRUVICA e até três meses após a sua finalização, de modo a evitarem ficar grávidas enquanto estão a ser tratadas com este medicamento.

- Se ficar grávida, informe imediatamente o seu médico.
- Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou com tonturas após tomar IMBRUVICA, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas.

IMBRUVICA contém lactose

IMBRUVICA contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

IMBRUVICA contém sódio

IMBRUVICA contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como tomar IMBRUVICA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

Linfoma de células do manto (LCM)

A dose recomendada de IMBRUVICA é de 560 mg, uma vez por dia.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)/macroglobulinemia de Waldenström (MW)

A dose recomendada de IMBRUVICA é de 420 mg, uma vez por dia.

O seu médico poderá ajustar a sua dose.

Tomar este medicamento

- Tome os comprimidos oralmente (pela boca), com um copo de água.
- Tome os comprimidos à mesma hora todos os dias.
- Engula os comprimidos inteiros. Não parta, nem mastigue os comprimidos.

Se tomar mais IMBRUVICA do que deveria

Se tomar mais IMBRUVICA do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital. Leve os comprimidos e o folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar IMBRUVICA

- Se falhar uma dose, o medicamento pode ser tomado assim que possível nesse mesmo dia. Pode regressar ao horário normal no dia seguinte.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- Se tem dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre quando tomar a sua próxima dose.

Se parar de tomar IMBRUVICA

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

Pare de tomar IMBRUVICA e fale imediatamente com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Erupção na pele com inchaços e comichão, dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta – pode estar a ter uma reação alérgica ao medicamento.

Fale imediatamente com o médico se tiver um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- febre, arrepios, dores no corpo, cansaço, sintomas de constipação ou gripe, falta de ar – estes podem ser sinais de uma infeção (viral, bacteriana ou fúngica). Podem incluir infeções no nariz, seios nasais ou garganta (infeção do trato respiratório superior), ou pulmão, ou pele
- nódoas negras ou tendência aumentada para fazer nódoas negras
- aftas na boca
- sentir-se tonto
- dor de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de mal-estar (náuseas ou vômitos)
- indigestão
- diarreia, o seu médico poderá ter de lhe dar um substituto de fluidos e sal ou outro medicamento
- erupção da pele
- dores nos braços ou pernas
- dor nas costas ou nas articulações
- câibras, dores ou espasmos musculares
- número reduzido de células que ajudam a coagular o sangue (plaquetas), número muito reduzido de glóbulos brancos – aparece nas análises ao sangue
- aumento do número ou proporção de glóbulos brancos nos resultados das análises ao sangue
- mãos, tornozelos ou pés inchados

- pressão sanguínea elevada
- nível aumentado de “creatinina” no sangue.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecções graves em todo o corpo (sépsis)
- infecções do trato urinário
- hemorragias nasais, pequenas manchas vermelhas ou roxas provocadas por hemorragias sob a pele
- sangue no estômago, intestino, fezes ou urina, menstruação mais acentuada ou hemorragia de uma lesão que não consegue parar
- insuficiência cardíaca
- falha nos batimentos cardíacos, pulso fraco ou irregular, sensação de desmaio, falta de ar, desconforto no peito (sintomas de alterações no ritmo do coração)
- diminuição da contagem de glóbulos brancos acompanhada de febre (neutropenia febril)
- cancro de pele não-melanoma, mais frequentemente cancro de pele de células escamosas e de células basais
- visão turva
- vermelhidão da pele
- inflamação nos pulmões que pode levar a danos permanentes
- nível elevado de “ácido úrico” no sangue – aparece nas análises ao sangue - o que pode causar gota
- unhas quebradiças
- lesão renal súbita
- fraqueza, dormência, sensação de formiguelo ou dor nas suas mãos ou pés ou outras partes do corpo (neuropatia periférica).

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- insuficiência hepática, incluindo acontecimentos com resultado fatal
- infecções fúngicas graves
- confusão, dor de cabeça com discurso desarticulado ou tonturas - estes podem ser sinais de hemorragias internas graves no cérebro
- níveis pouco comuns de substâncias químicas no sangue causados pela rápida destruição das células cancerígenas que ocorreram durante o tratamento do cancro e por vezes, mesmo sem o tratamento (síndrome de lise tumoral)
- reação alérgica, por vezes grave, que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta, dificuldade em engolir ou respirar, erupção da pele com comichão (urticária)
- inflamação do tecido adiposo por baixo da pele
- episódio transitório de função diminuída do cérebro ou dos nervos causada pela perda de fluxo sanguíneo, acidente vascular cerebral
- hemorragia no olho (em alguns casos está associada a perda de visão)
- paragem cardíaca (o coração pára de bater)
- batimentos cardíacos anormalmente acelerados
- ulceração dolorosa da pele (*pyoderma gangrenosum*) ou placas vermelhas, altas e dolorosas na pele, febre e um aumento dos glóbulos brancos (estes sinais podem indicar dermatose neutrofílica febril aguda ou síndrome de Sweet)
- inchaço pequeno, vermelho na pele que pode sangrar facilmente (granuloma piogénico)
- inflamação dos vasos sanguíneos na pele, que pode provocar erupção cutânea (vasculite cutânea).

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- aumento grave do número de glóbulos brancos no sangue que pode provocar a agregação das células
- erupção cutânea grave com bolhas e descamação da pele, particularmente em torno da boca, nariz, olhos e genitais (síndrome de Stevens-Johnson).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMBRUVICA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMBRUVICA

- A substância ativa é ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém 140 mg de ibrutinib.
 - IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém 280 mg de ibrutinib.
 - IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém 420 mg de ibrutinib.
 - IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido contém 560 mg de ibrutinib.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, lactose monohidratada (ver secção 2 “**IMBRUVICA contém lactose**”), estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona, laurilsulfato de sódio (E487).
 - Revestimento por película: álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio (E171); IMBRUVICA 140 mg e IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película também contêm óxido de ferro preto (E172) e óxido de ferro amarelo (E172); IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro preto (E172) e óxido de ferro vermelho (E172); IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de IMBRUVICA e conteúdo da embalagem

IMBRUVICA 140 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos amarelo esverdeados a verdes (9 mm), com a gravação “ibr” num dos lados e “140” no outro lado. Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão com 14 comprimidos revestidos por película cada. Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão com 10 comprimidos revestidos por película cada.

IMBRUVICA 280 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos roxos (15 mm de comprimento e 7 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “280” no outro lado. Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão com 14 comprimidos revestidos por película cada. Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão com 10 comprimidos revestidos por película cada.

IMBRUVICA 420 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos amarelo esverdeados a verdes (17,5 mm de comprimento e 7,4 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “420” no outro lado. Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão com 14 comprimidos revestidos por película cada. Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão com 10 comprimidos revestidos por película cada.

IMBRUVICA 560 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos amarelos a cor de laranja (19 mm de comprimento e 8,1 mm de largura), com a gravação “ibr” num dos lados e “560” no outro lado. Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão com 14 comprimidos revestidos por película cada. Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão com 10 comprimidos revestidos por película cada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para ibrutinib, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre vasculite cutânea na literatura e notificações espontâneas, incluindo casos com resolução perante suspensão (*de-challenge*) e reaparecimento perante reintrodução (*re-challenge*), o Relator do PRAC considera que existe, pelo menos, uma possibilidade razoável de relação causal entre ibrutinib e vasculite cutânea.

O Relator do PRAC concluiu que a informação do medicamento para os medicamentos que contêm ibrutinib deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a ibrutinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ibrutinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.