IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Imbruvica®

ibrutinibe cápsulas duras

APRESENTAÇÃO

Cápsulas duras com 140 mg de ibrutinibe em frasco com 90 ou 120 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém 140 mg de ibrutinibe.

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, gelatina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Linfoma de célula do manto (LCM)

Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)

Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior.

Imbruvica® em combinação com rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior.

Linfoma de zona marginal (LZM)

Imbruvica® é indicado para tratamento de pacientes com Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc)

Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Linfoma de célula do manto**

A segurança e a eficácia de **Imbruvica®** em pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior foram avaliadas em um único estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico (PCYC-1104-CA) de 111 pacientes. A idade mediana foi de 68 anos (variação, 40 a 84 anos), 77% eram do sexo masculino e 92% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi 42 meses, e o número mediano de tratamentos anteriores foi 3 (variação, 1 a 5 tratamentos), incluindo 35% com uso prévio de quimioterapia de altas doses, 43% com uso prévio de bortezomibe, 24% com uso prévio de lenalidomida e 11% com transplante prévio de células estaminais (células tronco). Na linha de base, 39% dos pacientes apresentaram bulky disease (≥ 5 cm), 49% tinham pontuação de alto risco pelo Índice de Prognóstico Internacional simplificado para LCM (MIPI) e 72% tinham doença avançada (envolvimento extranodal e/ou de medula óssea) na triagem.

Imbruvica® foi administrado por via oral a 560 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A resposta do tumor foi avaliada de acordo com os critérios revisados do Grupo Internacional (IWG) de linfoma não Hodgkin (LNH). O desfecho primário neste estudo foi a taxa de resposta global avaliada pelo investigador (TRG). As respostas de **Imbruvica®** estão demostradas na tabela a seguir:

Taxa de Resposta Global e Duração da Resposta Baseada na Avaliação do Investigador em Pacientes com Linfoma de Célula do Manto

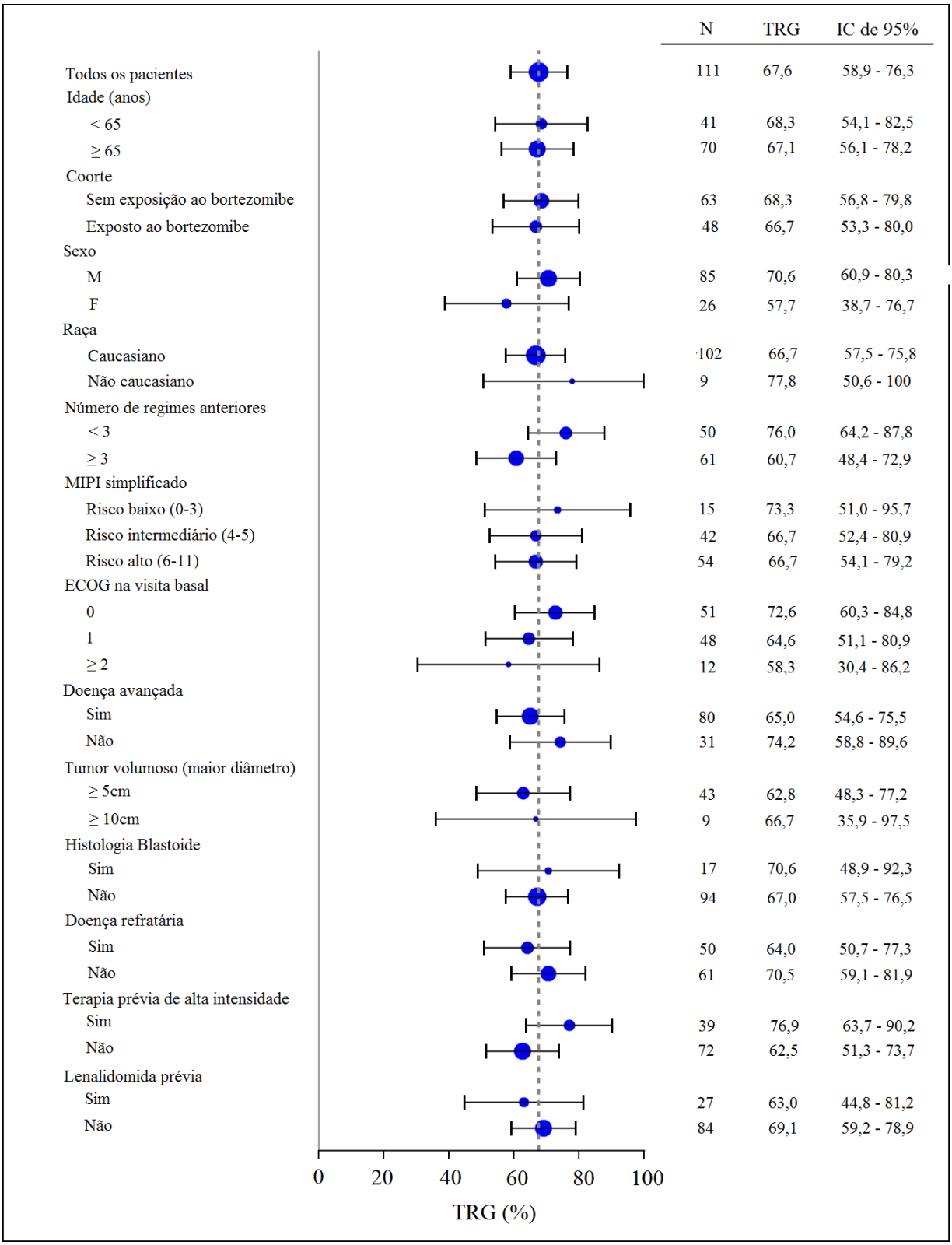
	Total N=111
Taxa de resposta global (%)	67,6
IC de 95%	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana da duração da resposta (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Tempo mediano para resposta inicial, meses (variação)	1,9 (1,4-13,7)
Tempo mediano para resposta completa, meses (variação)	5,5 (1,7-11,5)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; NA: não alcançado

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

A resposta global para **Imbruvica®** foi independente de tratamento prévio, incluindo bortezomibe e lenalidomida ou risco/prognóstico subjacente, doença volumosa, gênero ou idade (figura a seguir).

Análise de Subgrupo da Taxa de Resposta Global pela Avaliação do Investigador (Estudo PCYC-1104-CA; 560 mg)



A segurança e eficácia de **Imbruvica®** foi demonstrada em um estudo de Fase 3 randomizado, aberto, multicêntrico incluindo 280 pacientes com LCM que receberam pelo menos um tratamento prévio (Estudo MCL3001). Pacientes foram randomizados 1:1 para receber tanto **Imbruvica®** via oral, 560 mg uma vez ao dia em um ciclo de 21 dias ou temsirolimo por via intravenosa na dose de 175 mg dos dias 1, 8, 15 do

primeiro ciclo, seguido por 75 mg nos dias 1, 8, 15 de cada ciclo de 21 dias subsequente. O tratamento em ambos os braços continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A idade mediana foi de 68 anos (variação, 34 a 88 anos), 74% eram homens e 87% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 43 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi 2 (variação, 1 a 9 tratamentos), incluindo 51% com quimioterapia prévia de alta dose, 18% com bortezomibe prévio, 5% com lenalidomida prévia e 24% com transplante de células tronco prévio. Na base do estudo, 53% dos pacientes tiveram doença volumosa (≥ 5 cm), 21% tinham pontuação de alto risco pelo Índice de Prognóstico Internacional simplificado (MIPI), 60% tinham doença extranodal e 54% tinham envolvimento de medula óssea na triagem.

Sobrevida livre de progressão (SLP) conforme avaliado pelo CRI (Comitê de Revisão Independente) de acordo com os critérios revisados do IWG de linfoma não Hodgkin (LNH) demostraram uma redução estatisticamente significante de 57% no risco de morte ou progressão para pacientes no braço de **Imbruvica®**. Resultados de eficácia para o estudo MCL3001 são demonstrados na tabela a seguir e a curva de Kaplan Meier para SLP na figura a seguir.

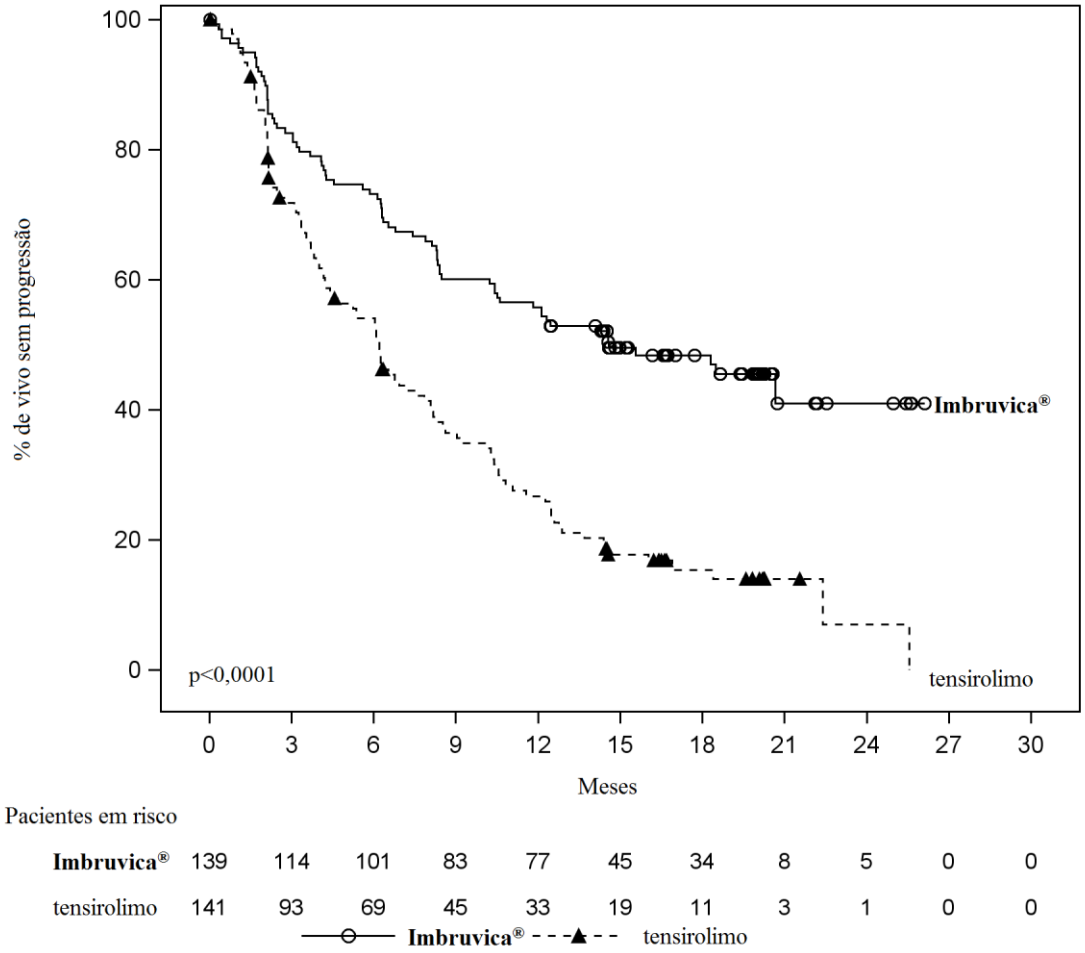
Resultados de Eficácia no Estudo MCL3001

Desfecho	**Imbruvica® N=139**	**tensirolimo N=141**
Sobrevida Livre de Progressão[a]		
Número de eventos (%)	73 (52,5)	111 (78,7)
Mediana de Sobrevida Livre de Progressão (IC de 95%), meses	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
HR (IC de 95%)	0,43 (0,32; 0,58)	
Taxa de Resposta Global (RC+RP)	71,9%	40,4%
valor de p	p<0,0001	

NE = Não estimável; HR = hazard ratio (Razão de risco); IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial.
[a] Avaliado pelo CRI.

Uma proporção menor de pacientes tratados com **Imbruvica®** experimentaram uma piora clinicamente significativa de sintomas do linfoma versus tensirolimo (27% versus 52%) e o tempo para piora dos sintomas ocorreram mais lentamente com **Imbruvica®** versus tensirolimo (HR 0,27; p < 0,0001).

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (População ITT) no Estudo MCL3001



- **Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células**

A segurança e a eficácia de **Imbruvica®** em pacientes com LLC/LLPC foram avaliadas em dois estudos não controlados e seis estudos controlados, randomizados.

Pacientes com LLC/LLPC sem tratamento prévio

Monoterapia

Estudo PCYC-1115-CA

Um estudo randomizado, multicêntrico, aberto de Fase 3 de **Imbruvica®** versus clorambucila foi realizado em pacientes com LLC/LLPC sem tratamento prévio, que tinham 65 anos de idade ou mais. Pacientes (n = 269) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica®** 420 mg por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou clorambucila 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, com uma permissão para aumento da dose intrapaciente de até 0,8 mg/kg com base na tolerabilidade. Após confirmação da progressão da doença, os pacientes em clorambucila foram capazes de passar para o ibrutinibe.

A idade mediana foi de 73 anos (variação de 65 a 90 anos), 63% eram do sexo masculino, e 91% eram caucasianos. Noventa e um por cento dos pacientes tinham um desempenho funcional "performance status" do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG) basal de 0 ou 1 e 9% tinham um desempenho funcional (ECOG) de 2. O estudo incluiu 269 pacientes com LLC ou LLPC. No início do estudo, 45% apresentaram estágio clínico avançado (classificação Rai estágio III ou IV), 35% dos pacientes tinham pelo menos um tumor ≥ 5 cm, 39% com anemia na avaliação basal, 23% com trombocitopenia na avaliação basal, 65% tinham β2 microglobulina elevada > 3500 mcg/L, 47% tinham um CLCr <

60 mL/min, e 20% dos pacientes apresentaram del 11q, 6% dos pacientes apresentaram deleção 17p e/ou mutação da proteína tumoral 53 (TP53) e 44% dos pacientes apresentaram região variável da cadeia pesada de imunoglobulina não mutada (IGHV).

A sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pela CRI de acordo com os critérios do Seminário Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) indicou uma redução estatisticamente significativa de 84% no risco de morte ou progressão no braço de **Imbruvica®**. Com um tempo mediano de acompanhamento de 18 meses, a SLP mediana não foi atingida no braço de ibrutinibe e foi de 19 meses no braço de clorambucila. Melhora significativa na taxa de resposta global foi observada no braço de ibrutinibe (82%) versus o braço de clorambucila (35%). Os resultados das avaliações do investigador e avaliação por CRI para SLP e TRG foram consistentes. Análise de sobrevida global (SG) também demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 84% no risco de morte para pacientes no braço de **Imbruvica®**. Os resultados de eficácia para o estudo PCYC CA 1115 são mostrados na tabela a seguir e as curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG são mostrados nas figuras seguintes.

Houve uma melhora de plaquetas ou hemoglobina sustentada e estatisticamente significativa na população ITT em favor de ibrutinibe vs clorambucila. Em pacientes com citopenias na avaliação basal, a melhora hematológica sustentada foi: plaquetas 77% versus 43%; hemoglobina 84% versus 45,5% para ibrutinibe e clorambucila, respectivamente.

Resultados de Eficácia no Estudo PCYC-1115-CA

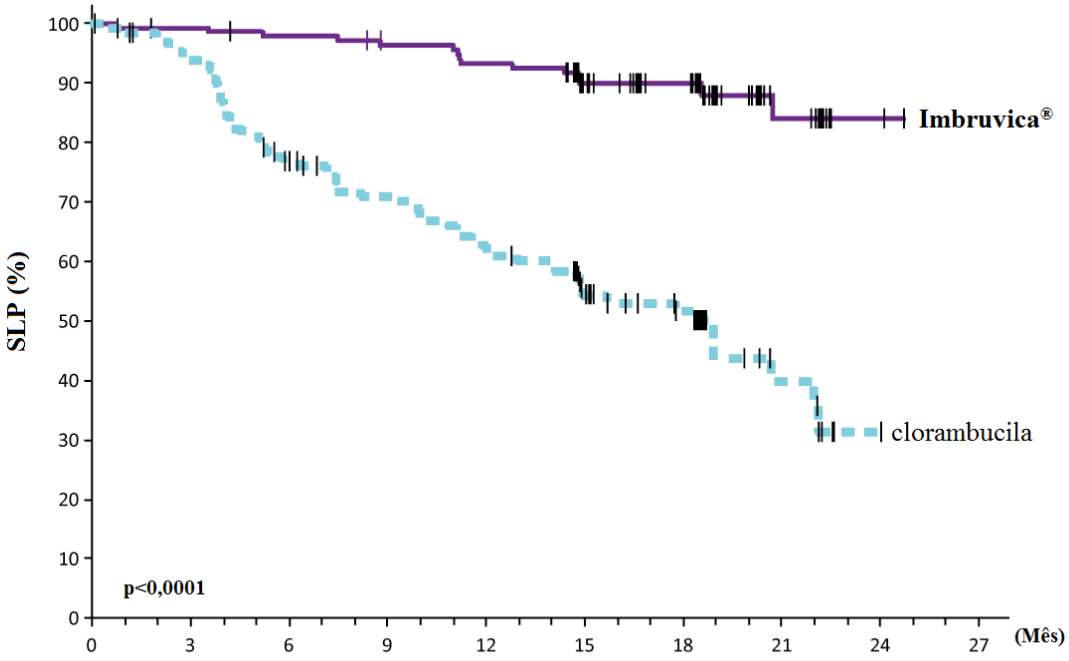
Desfecho	**Imbruvica® N=136**	**clorambucila N=133**
Sobrevida Livre de Progressão[a]		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% IC), meses	Não alcançado	18,9 (14,1; 22,0)
HR[b] (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
Taxa de Resposta Global[a] (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valor-P	< 0,0001	
Sobrevida Global (SG)[c]		
Número de mortes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% IC)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio (Razão de risco); RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

[a] Avaliado pelo CRI;

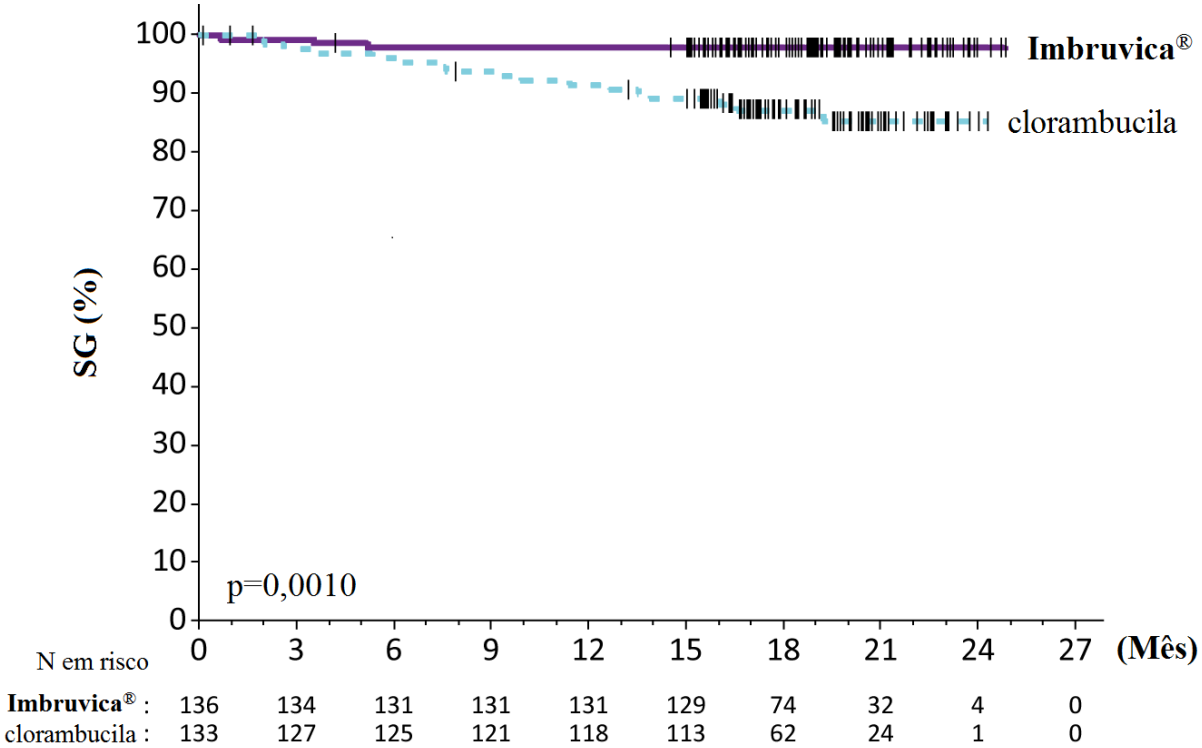
[b] SG mediana não alcançada em ambos os braços. p < 0,005 para SG.

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) no Estudo PCYC-1115-CA



N em risco										
Imbruvica® :	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
clorambucila:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global (População ITT) no Estudo PCYC-1115-CA



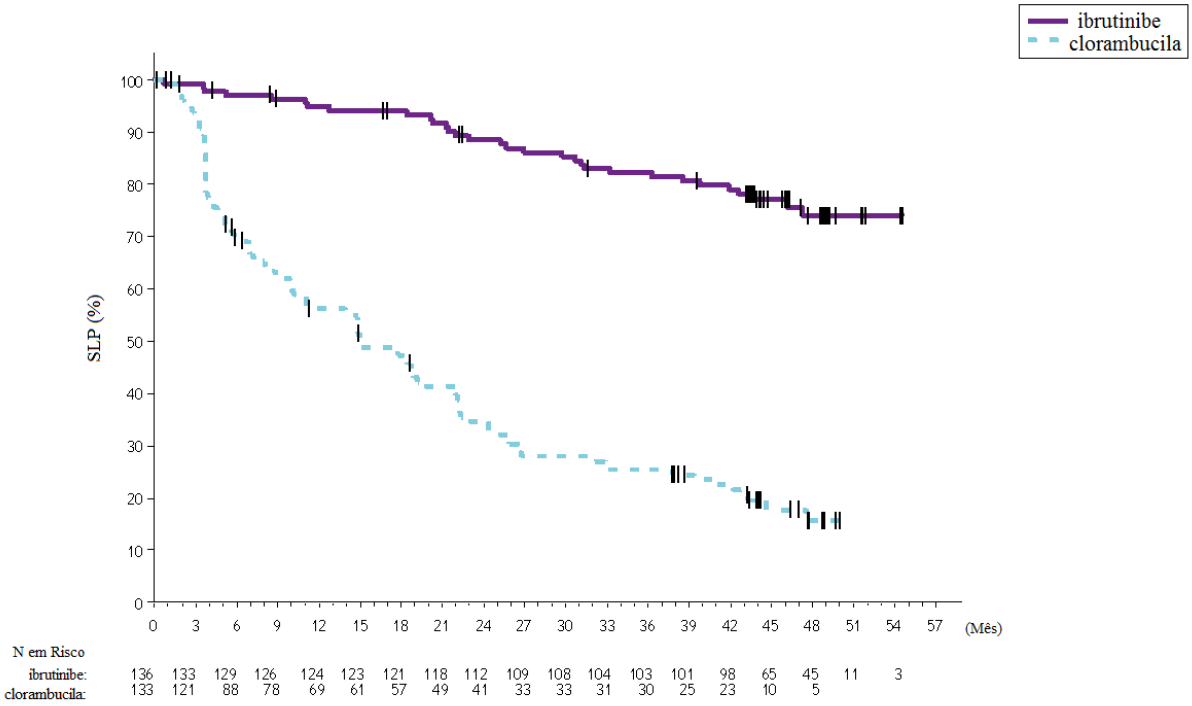
Acompanhamento geral de 55 meses (mediana de 48 meses)

Com um acompanhamento geral de 55 meses (mediana de 48 meses) no Estudo PCYC-1115-CA e seu estudo de extensão, uma redução de 86% no risco de morte ou progressão pela avaliação do investigador foi observada para pacientes no braço de **Imbruvica®**. A mediana da SLP avaliada pelo investigador não foi alcançada no braço de **Imbruvica®** e foi de 15 meses [IC de 95% (10,22; 19,35)] no braço de clorambucila; (HR = 0,14 [IC de 95% (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 clorambucila, respectivamente. A curva de Kaplan-Meier atualizada para SLP é mostrada na figura a seguir. A TRG avaliada pelo investigador foi de 91,2% no braço de **Imbruvica®** versus 36,8% no braço de clorambucila. A taxa de RC de acordo com os critérios da IWCLL foi de 16,2% no braço de **Imbruvica®** versus 3,0% no braço de clorambucila. No momento do acompanhamento de longo prazo, um total de 73 pacientes (54,9%)

originalmente randomizados para o braço de clorambucila receberam subsequentemente ibrutinibe como tratamento cruzado. A estimativa de referência de Kaplan-Meier para SG em 48 meses foi de 85,5% no braço de **Imbruvica®**.

O efeito do tratamento com ibrutinibe no Estudo PCYC-1115-CA foi consistente em pacientes de alto risco com deleção 17p/mutação do TP53, del 11q e/ou IGHV não mutado.

Figura: Curva de Sobrevivência Livre de Progressão (População ITT) de Kaplan-Meier pelo Investigador no Estudo PCYC-1115-CA com 55 Meses de Acompanhamento



Terapia combinada

Estudo PCYC-1130-CA

Um estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, aberto, de **Imbruvica®** em combinação com obinutuzumabe versus clorambucila em combinação com obinutuzumabe foi conduzido em pacientes com LLC/LLPC sem tratamento prévio. O estudo incluiu pacientes com 65 anos de idade ou mais ou com menos de 65 anos de idade com condições médicas coexistentes, função renal reduzida medida pelo clearance de creatinina < 70 mL/min ou presença da del 17p/mutação TP53. Os pacientes (n = 229) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica®** 420 mg por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou clorambucila na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias por 6 ciclos. Em ambos os braços, os pacientes receberam 1000 mg de obinutuzumabe 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 obinutuzumabe foi dividida entre o dia 1 (100 mg) e o dia 2 (900 mg).

A mediana de idade foi de 71 anos (variação, 40 a 87 anos), 64% eram do sexo masculino e 96% eram caucasianos. Todos os pacientes tinham um status de desempenho ECOG de 0 (48%) ou 1-2 (52%). No início do estudo, 52% tinham estágio clínico avançado (Rai Estágio III ou IV), 32% dos pacientes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 44% com anemia basal, 22% com trombocitopenia basal, 28% tinham um CLCr < 60 mL/min e a mediana do Índice de Avaliação da Doença Cumulativa para Geriatria (CIRS-G) foi de 4 (variação, 0 a 12). No início do estudo, 65% dos pacientes apresentavam LLC/LLPC com fatores de alto risco (del 17p/TP53 [18%], del 11q [15%] ou IGHV não mutado [54%]).

A sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo CRI, de acordo com os critérios do IWCLL, indicou uma redução estatisticamente significante de 77% no risco de morte ou progressão no braço de **Imbruvica®**. Com o tempo de seguimento mediano no estudo de 31 meses, a

mediana de SLP não foi alcançada no braço de **Imbruvica®** + obinutuzumabe e foi de 19 meses no braço de clorambucila + obinutuzumabe. Os resultados das avaliações do investigador e do CRI para SLP e taxa de resposta global (ORR) foram consistentes.

Os resultados de eficácia do Estudo PCYC-1130-CA são mostrados na tabela seguinte e a curva de Kaplan-Meier para SLP é mostrada na figura seguinte.

Resultados de Eficácia no Estudo PCYC-1130-CA

Desfecho	**Imbruvica® + obinutuzumabe N=113**	**clorambucila + obinutuzumabe N=116**
Sobrevida Livre de Progressão[a]		
Número de eventos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC de 95%)	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

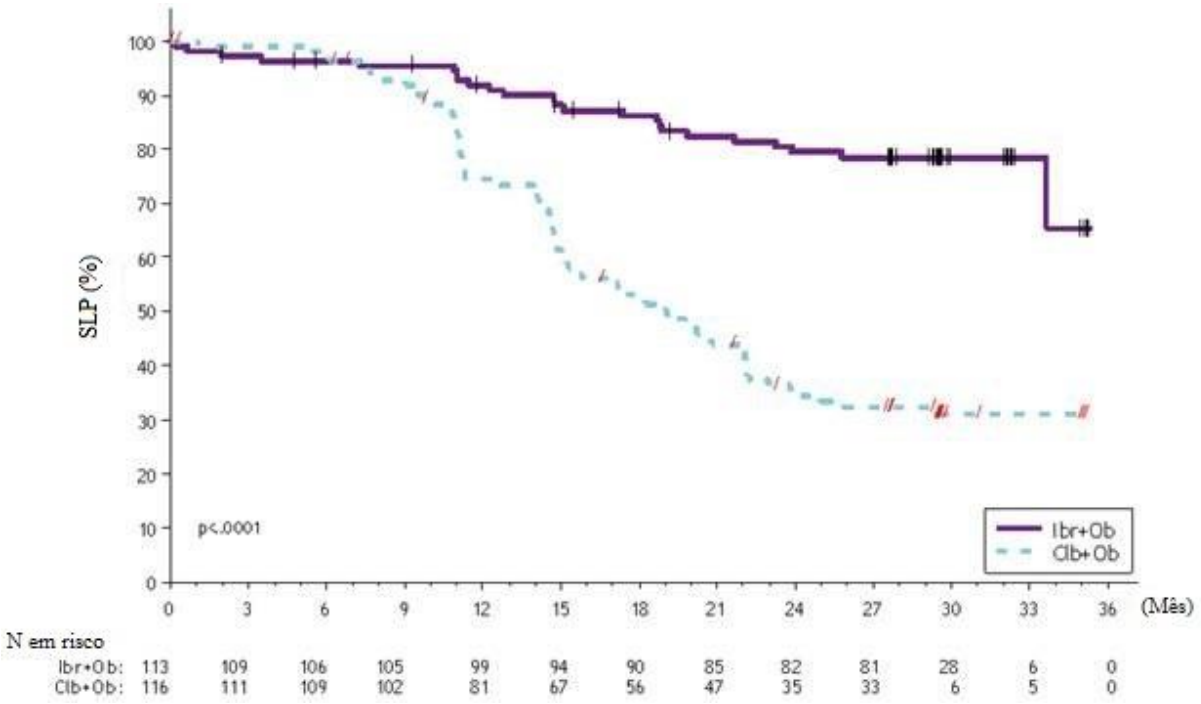
IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio (razão de risco); RC = resposta completa; RP = resposta parcial.

[a] Avaliado pelo CRI.

[b] Inclui 1 paciente no braço de **Imbruvica®** + obinutuzumabe com resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi).

[c] RP = RP + nRP.

Curva de Sobrevida Livre de Progressão de Kaplan-Meier (População ITT) no Estudo PCYC-1130-CA



O efeito do tratamento com o ibrutinibe foi consistente na população de LLC/LLPC de alto risco (mutação de del 17p/TP53, del 11q ou IGHV não mutado), com um HR de SLP de 0,15 [IC de 95% (0,09; 0,27)], como mostrado na tabela seguinte. A estimativa da taxa SLP de 2 anos para a população CLL/LLPC de alto risco foi 78,8% [IC de 95% (67,3; 86,7)] e 15,5% [IC de 95% (8,1; 25,2)] nos braços de **Imbruvica®** + obinutuzumabe e de clorambucila + obinutuzumabe, respectivamente.

Análise do Subgrupo de SLP (Estudo PCYC-1130-CA)

	N	**Razão de Risco**	**IC de 95%**
Todos os indivíduos	229	0,231	0,145; 0,367
Alto risco (del17p/TP53/del11q/IGHV não mutado)			
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 mutado			
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
Bulky disease			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Estágio 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

Razão de Risco baseado em análise não estratificada

Reações relacionadas à infusão de qualquer grau foram observadas em 25% dos pacientes tratados com **Imbruvica®** + obinutuzumabe e 58% dos pacientes tratados com clorambucila + obinutuzumabe. Grau 3 ou mais ou reações graves relacionadas à infusão foram observadas em 3% dos pacientes tratados com **Imbruvica®** + obinutuzumabe e 9% dos pacientes tratados com clorambucila + obinutuzumabe.

Estudo E1912

Estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, aberto, que compara a eficácia e segurança de **Imbruvica®** em combinação com rituximabe (IR) versus tratamento padrão de quimioimunoterapia fludarabina, ciclofosfamida, e rituximabe (FCR) conduzido em pacientes com LLC/LLPC sem tratamento prévio, com 70 anos de idade ou menos. Os pacientes (n = 529) foram randomizados 2:1 para receber IR ou FCR.

Imbruvica® foi administrado a uma dose diária de 420 mg até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A fludarabina foi administrada a uma dose de 25 mg/m², e a ciclofosfamida foi administrada a uma dose de 250 mg/m², ambas nos dias 1, 2 e 3 dos ciclos 1-6. O rituximabe foi iniciado no ciclo 2 para o braço IR e no ciclo 1 para o braço FCR e foi administrado a uma dose de 50 mg/m² no dia 1 do primeiro ciclo, 325 mg/m² no dia 2 do primeiro ciclo e 500 mg/m² nos dias 1 dos 5 ciclos subsequentes, por um total de 6 ciclos. Cada ciclo com duração de 28 dias.

A mediana de idade foi de 58 anos (variação, 28 a 70 anos), 67% eram homens, e 90% eram caucasianos. Todos os pacientes possuíam um valor basal de performance status ECOG de 0-1 (98%) ou 2 (2%). No início do estudo, 43% dos pacientes apresentavam estágio Rai III ou IV, e 59% dos pacientes apresentavam LLC/LLPC com fatores de alto risco [mutação TP53 (6%), del 11q (22%), ou IGHV não mutado (53%)].

Com uma duração mediana de acompanhamento de 37 meses de estudo, os resultados de eficácia para o estudo E1912 são demonstrados na tabela a seguir. A curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progresão (SLP), avaliada de acordo com os critérios do iwCLL, e Sobrevida Global são demonstradas nas figuras a seguir.

Resultados de Eficácia no Estudo E1912

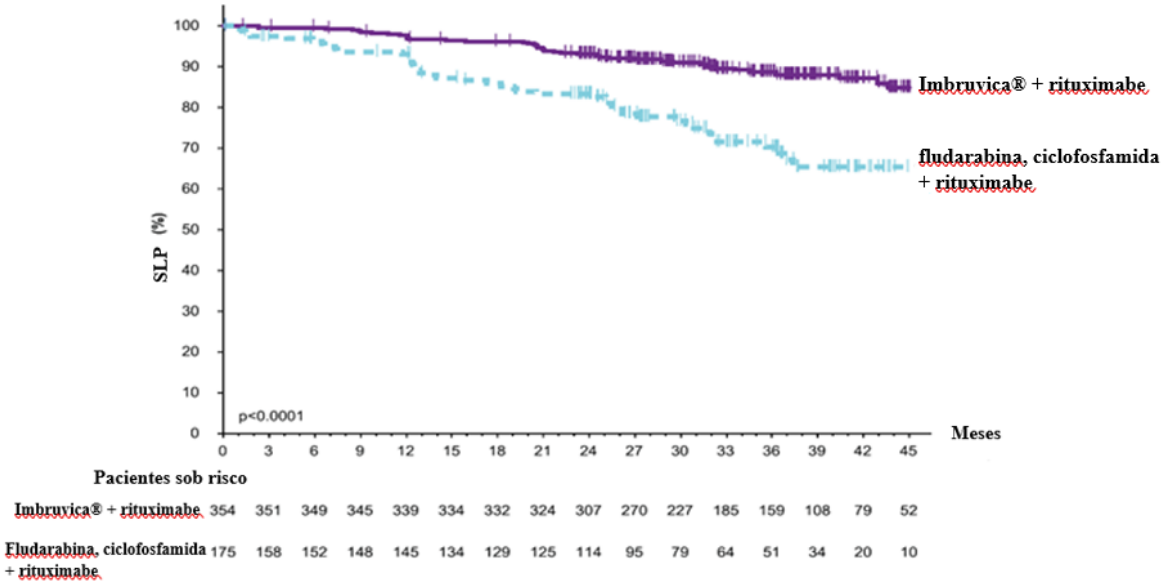
Desfecho	**ibrutinibe + rituximabe (IR)** **N=354**	**fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR)** **N=175**
Sobrevida Livre de Progressão		
Número de eventos (%)	41 (12)	44 (25)
Progressão da doença	39	38
Eventos de morte	2	6
Mediana (IC de 95%), meses	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (IC de 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valor de p[a]	<0,0001	
Sobrevida Global		
Número de mortes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC de 95%)	0,17 (0,05; 0,54)	
Valor de p[a]	0,0007	
Taxa de Resposta Global[b] (%)	96,9	85,7

[a] Valor de p é proveniente de test de log-rank não estratificado.

[b] Avaliação do Investigador

HR: Razão de risco; NE: Não avaliável.

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (População ITT) em Pacientes com LLC/LLPC no Estudo E1912



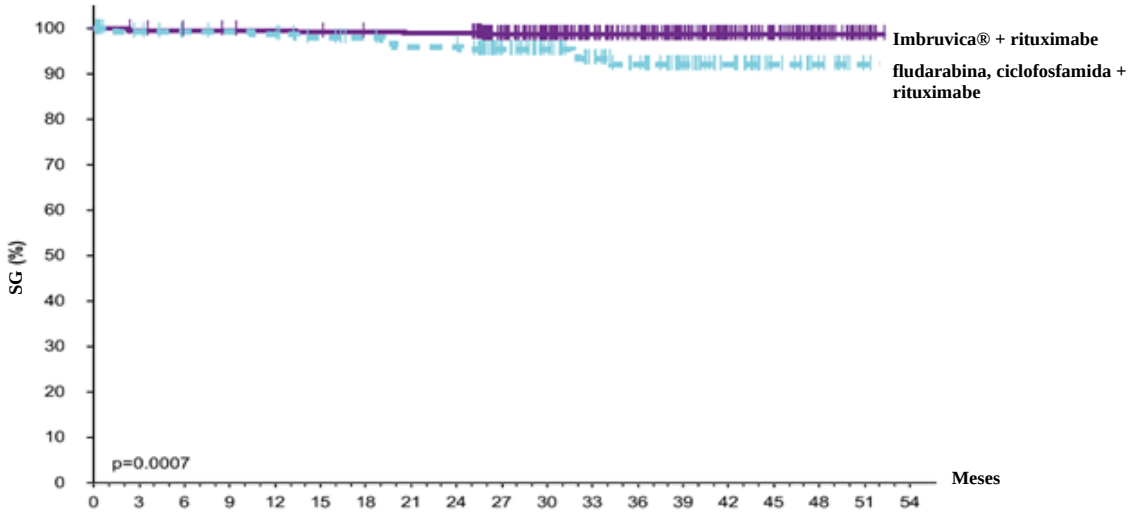
A eficácia do tratamento com ibrutinibe foi consistente na população com LLC/LLPC de alto risco (del 17p/ mutação TP53, del 11q, ou IGHV não mutado), com um HR de SLP de 0,23 [IC de 95% (0,13; 0,40)], p < 0,0001, conforme demonstrado na tabela a seguir. A taxa estimada de SLP aos 3 anos para população com LLC/LLPC de alto risco foi de 90,4% [IC de 95% (85,4; 93,7)] e 60,3% [IC de 95% (46,2; 71,8)] nos braços IR e FCR, respectivamente.

Análise do Subgrupo de SLP (Estudo E1912)

	N	Razão de Risco (HR)	IC de 95%
Todos os indivíduos	529	0,340	0,222; 0,522
Alto risco (TP53/ del11q/ IGHV não mutado)			
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 mutado			
Sim	281	0,233	0,129; 0,421
Não	112	0,741	0,276; 1,993
Doença Bulky			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Estágio 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

Razão de risco baseda em análise não estratificada

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global (SG) (População ITT) em Pacientes com LLC/LLPC no Estudo E1912



Pacientes sob risco																		
Imbruvica® + rituximabe	354	351	349	348	347	346	344	343	343	308	263	225	195	152	100	73	39	8	0
fludarabina, ciclofosfamida + rituximabe	175	163	158	157	155	151	148	144	143	123	102	86	72	53	37	21	10	1	0

Terapia combinada de duração fixa

Estudo PCYC-1142-CA

Estudo Fase 2, multicêntrico, com duas coortes para avaliação da descontinuação do tratamento guiada por DRM (doença residual mínima) e terapia de duração fixa com **Imbruvica®** em combinação com venetoclax. O estudo foi conduzido em pacientes adultos com 70 anos de idade ou menos com LLC/LLPC sem tratamento prévio. Foram incluídos 323 pacientes, sendo que 159 pacientes foram selecionados para terapia de duração fixa, que consistiu em 3 ciclos de **Imbruvica®** monoterapia seguidos pela combinação de **Imbruvica®** com venetoclax por 12 ciclos (incluindo o escalonamento de dose de cinco semanas). Cada ciclo teve duração de 28 dias. **Imbruvica®** foi administrado na dose de 420 mg diariamente. O venetoclax foi administrado diariamente, com dose inicial de 20 mg na primeira semana, seguido com doses semanais de 50 mg, 100 mg e 200 mg, alcançando a dose recomendada de 400 mg por dia na quinta semana. Os pacientes com progressão da doença confirmada pelos critérios do IWCLL após a conclusão do tratamento de duração fixa, poderiam ser tratados novamente com **Imbruvica®** em monoterapia.

A mediana de idade foi de 60 anos (variação, 33 a 71 anos), 67% eram homens e 92% caucasianos. Todos os pacientes possuíam um valor basal de status de desempecho funcional ECOG de 0 (69%) ou 1 (31%). O estudo envolveu 146 pacientes com LLC e 13 pacientes com LLPC. No início do estudo, 13% dos pacientes apresentavam LLC /LLPC com del 17p, 18% com del 11q, 17% com del 17p/mutação TP53, 56% com IGHV não mutado e 19% com cariótipo complexo. As razões mais comuns para iniciar a terapia incluíram: linfadenopatia (65%), linfocitose progressiva (51%), esplenomegalia (30%), fadiga (24%), falência progressiva da medula demonstrada por anemia e/ou trombocitopenia (23%) e sudorese noturna (21%). Na avaliação inicial de risco de síndrome de lise tumoral, 21% dos pacientes apresentaram carga tumoral alta. Após 3 ciclos da terapia inicial com **Imbruvica®** monoterapia, 1% dos pacientes apresentaram carga tumoral alta. Carga tumoral alta foi definida como qualquer linfonodo ≥ 10 cm, ou qualquer linfonodo ≥ 5 cm e contagem de linfócitos total de ≥ 25 $x10^9$/L.

Com uma duração média de acompanhamento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia do estudo PCYC 1142-CA avaliada pelo CRI, de acordo com critérios do IWCLL são demonstrados na tabela "Resultados de Eficácia no Estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)" e taxas de doença residual mínima negativa (DRM) são apresentadas na tabela "Taxas de Doença Residual Mínima Negativa no Estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)".

Resultados de Eficácia no Estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)

Desfecho[a]	**Imbruvica® + venetoclax**	
	Sem Del 17p (N=136)	**Todos (N=159)**
Taxa de Resposta Global, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
IC de 95% (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Taxa de Resposta Completa, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
IC de 95% (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Duração mediana de RC, meses (intervalo)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Baseado na avaliação do CRI.
[b] Resposta Global = RC + RCi + RPn + RP
[c] Inclui 3 pacientes com uma resposta completa com recuperação medular incompleta (RCi).
[d] O sinal '+' indica uma observação censurada

RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação medular incompleta; RPn = resposta nodular parcial; RP = resposta parcial; NE = Não avaliável.

Taxas de Doença Residual Mínima Negativa no Estudo PCYC 1142-CA (Coorte de Duração Fixa)

Desfecho	**Imbruvica® + venetoclax**	
	Sem del 17p (N=136)	**Todos (N=159)**
Taxa de DRM Negativa		
Medula Óssea, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC de 95%	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Sangue Periférico, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC de 95%	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Taxa de DRM Negativa 3 meses Após a Conclusão do Tratamento		
Medula Óssea, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC de 95%	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Sangue Periférico, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC de 95%	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

DRM foi avaliado por citometria de fluxo de sangue periférico ou medula óssea por laboratório central. A definição de status negativo foi de < 1 célula com LLC a cada 10.000 leucócitos ($< 1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confiança

Nessa avaliação, 84 pacientes com DRM negativa no sangue periférico tinham amostras de medula óssea correspondentes; destes, 76 pacientes (90%) foram DRM negativos tanto no sangue periférico quanto na medula óssea.

Na coorte de duração fixa, nenhum caso de síndrome de lise tumoral foi reportado em pacientes tratados com **Imbruvica®** em combinação com venetoclax.

LLC/LLPC com del 17p/TP53 no estudo PCYC 1142-CA

Em pacientes com del 17p/mutação TP53 (n = 27), a taxa de resposta global baseada na avaliação de CRI foi de 96,3%; a taxa de resposta completa foi de 55,6% e a mediana de duração da resposta completa não foi alcançada (intervalo de 4,3 a 22,6 meses). Após três meses da conclusão do tratamento, a taxa de DRM negativa em pacientes com del 17p/mutação TP53 foi de 40,7% na medula óssea e 59,3% no sangue periférico.

Estudo CLL3011

Estudo randomizado, aberto, de Fase 3 de **Imbruvica®** em combinação com venetoclax versus clorambucila em combinação com obinutuzumabe foi conduzido em pacientes com LLC ou LLPC sem tratamento prévio com 65 anos ou mais e pacientes adultos < 65 anos de idade com uma pontuação CIRS > 6 ou CLCr ≥ 30 a < 70 mL/min. Os pacientes com del 17p ou mutação TP53 conhecidas foram excluídos. Os pacientes (n = 211) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica®** em combinação com venetoclax ou clorambucila em combinação

com obinutuzumabe. Os pacientes no braço de **Imbruvica®** em combinação com venetoclax receberam 3 ciclos de **Imbruvica®** monoterapia, seguidos pela combinação de **Imbruvica®** com venetoclax por 12 ciclos (incluindo o escalonamento de dose de cinco semanas). Cada ciclo teve duração de 28 dias. **Imbruvica®** foi administrado na dose de 420 mg diariamente. O venetoclax foi administrado diariamente, com dose inicial de 20 mg na primeira semana, seguido com doses semanais de 50 mg, 100 mg e 200 mg, alcançando a dose recomendada de 400 mg por dia na quinta semana. Os pacientes randomizados para o braço de clorambucila mais obinutuzumabe receberam tratamento por 6 ciclos. O obinutuzumabe foi administrado em uma dose de 1000 mg nos dias 1, 8 e 15 no ciclo 1. Nos ciclos 2 a 6, 1000 mg de obinutuzumabe foi administrada no dia 1. A clorambucila foi administrada em uma dose de 0,5 mg/kg de peso corporal nos dias 1 e 15 dos ciclos 1 a 6. Pacientes com progressão confirmada pelos critérios do IWCLL após a conclusão de qualquer um dos regimes de duração fixa poderiam ser tratados com **Imbruvica®** monoterapia.

A mediana de idade foi de 71 anos (variação, 47 a 93 anos), 58% do sexo masculino e 96% caucasianos. Todos os pacientes possuíam um valor basal de status de desempenho funcional ECOG de 0 (35%), 1 (53%) ou 2 (12%). O estudo envolveu 197 pacientes com LLC e 14 pacientes com LLPC. No início do estudo, 18% dos pacientes apresentavam LLC/LLPC com del 11q e 52% com IGHV não mutado. As razões mais comuns para o início da terapia para LLC incluíram: sintomas constitucionais (59%), insuficiência medular progressiva (48%), linfadenopatia (36%), esplenomegalia (28%) e linfocitose progressiva (19%). Na avaliação inicial para risco de síndrome de lise tumoral, 25% dos pacientes apresentaram alta carga tumoral. Após 3 ciclos de terapia inicial com **Imbruvica®** monoterapia, 2% dos pacientes apresentaram alta carga tumoral. Alta carga tumoral foi definida como qualquer linfonodo ≥ 10 cm; ou qualquer linfonodo ≥ 5 cm e contagem absoluta de linfócitos ≥ 25 x 10^9 / L.

Com um tempo mediano de acompanhamento do estudo de 28 meses, os resultados de eficácia para o Estudo CLL3011 avaliados por um CRI de acordo com os critérios do IWCLL, são mostrados na tabela "Resultados de Eficácia no Estudo CLL3011", a curva de sobrevida livre de progressão Kaplan-Meier é mostrada na figura "Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de progressão (População ITT) em Pacientes com LLC/LLPC no Estudo CLL3011" e as taxas de doença residual mínima (DRM) negativas são mostradas na tabela "Taxas de Doença Mínima Residual (DRM) Negativa no estudo CLL3011".

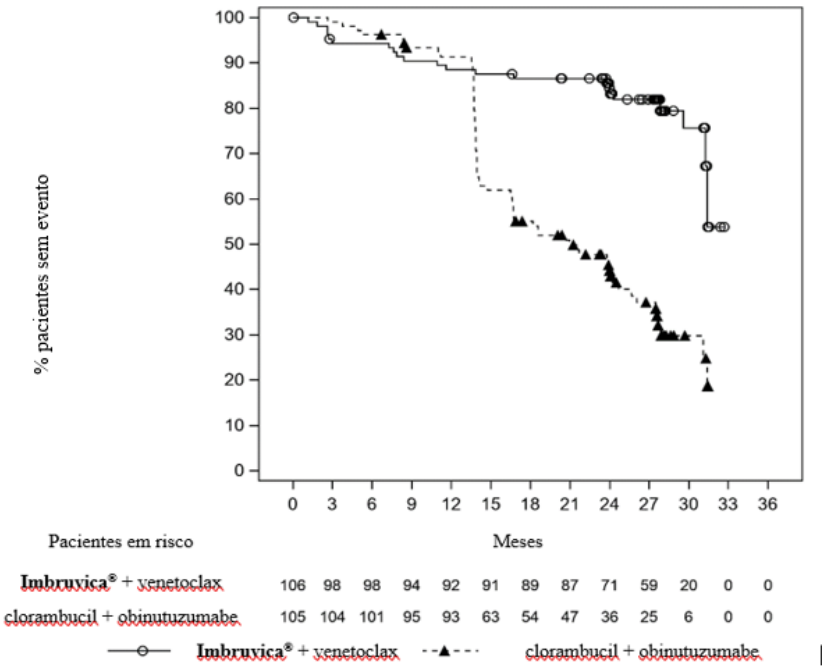
Resultados de Eficácia no Estudo CLL3011

Desfecho[a]	**Imbruvica® + venetoclax N=106**	**clorambucila+ obinutuzumabe N=105**
Sobrevida Livre de Progressão		
Número de Eventos (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (IC de 95%), meses	NE (31,2; NE)	21.0 (16,6; 24,7)
HR (IC de 95%)	0,22 (0,13; 0,36)	
Valor de p[b]	< 0.0001	
Taxa de Resposta Global (%)[c]	86,8	84,8
IC de 95%	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)
Taxa de Resposta Completa (%)[d]	38,7	11,4
IC de 95%	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Valor de p[e]	< 0,0001	

[a] Baseado na avaliação CRI
[b] Valor de p é proveniente do teste log-rank estratificado
[c] Resposta Global = RC + RCi+ RPn + RP
[d] Inclui 3 pacientes do braço de **Imbruvica® + venetoclax** com uma resposta completa com recuperação incompleta da medula (RCi)
[e] O valor de P é oriundo do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel

CR = resposta completa; RCi = resposta completa com uma recuperação incompleta da medula; HR = hazard ratio (razão de risco); NE = não avaliável; RPn = Resposta Nodular parcial ; RP = resposta parcial

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) em Pacientes com LLC / LLPC no Estudo CLL3011



A eficácia do tratamento de **Imbruvica®** em combinação com venetoclax foi consistente na população com LLC/LLPC de alto risco (mutação TP53, del 11q, ou IGHV não mutado), com um HR de SLP de 0,23 [IC de 95% (0,13; 0,41)].

Com um acompanhamento mediano de 28 meses, os dados de sobrevida global não estavam maduros com um total de 23 mortes: 11 (10,4%) no braço de **Imbruvica®** mais venetoclax e 12 (11,4%) no braço de clorambucila mais obintuzumabe.

Taxas de Doença Residual Mínima (DRM) Negativa no Estudo CLL3011

	Ensaio NGS[a]		**Citometria de Fluxo[b]**	
	Imbruvica® + venetoclax N=106	**clorambucila + obinutuzumabe N=105**	**Imbruvica® + venetoclax N=106**	**clorambucila + obinutuzumabe N=105**
Taxa de DRM Negativa				
Medula Óssea, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC de 95%	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Sangue Periférico, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC de 95%	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Valor de p	0,0055		<0,0001	
Taxa de DRM negativa três meses após a conclusão do tratamento				
Medula Óssea, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC de 95%	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Sangue Periférico, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC de 95%	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)
Valor de p	0,0259		0,0038	

O valor de p é oriundo do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel . Exceto o valor de p para a taxa de DRM negativa na medula óssea por NGS, que é a análise de DRM primária, todos os outros valores de p são nominais.

[a] Com base no limite de 10^{-4} usando um ensaio de sequenciamento de próxima geração (clonoSEQ)

[b] DRM foi avaliada por citometria de fluxo do sangue periférico ou medula óssea por laboratório central. Aa definição de status negativo foi de < 1 célula de LLC a cada 10000 leucócitos (< 1×10^4).
IC = interval de confiança; NGS = Sequênciamento de próxima geração

Três meses após a conclusão do tratamento, 56 pacientes no braço de **Imbruvica®** mais venetoclax que tinham DRM negativa no sangue periférico pelo ensaio NGS, tinham amostras de medula óssea correspondentes; destes, 52 pacientes (92,9%) tinham DRM negativa tanto no sangue periférico quanto na medula óssea.

Doze meses após o término do tratamento, as taxas de DRM negativa no sangue periférico foram de 49,1% (52/106) pelo ensaio NGS e 54,7% (58/106) pela citometria de fluxo em pacientes tratados com a combinação de **Imbruvica®** com venetoclax e, no momento correspondente, foi de 12,4% (13/105) pelo ensaio NGS e 16,2% (17/105) pela citometria de fluxo em pacientes tratados com clorambucil em combinação com obinutuzumabe. A síndrome da lise tumoral foi relatada em 6 pacientes tratados com clorambucil em combinação com obinutuzumabe e nenhum caso foi relatado em pacientes tratados com **Imbruvica®** em combinação com venetoclax.

Pacientes com LLC/LLPC que receberam pelo menos uma terapia anterior

Monoterapia

PCYC-1102-CA

No estudo aberto multicêntrico, 51 pacientes que apresentavam LLC/LLPC foram tratados com **Imbruvica®**, 420 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. A idade mediana dos pacientes foi de 68 anos (variação, 37 a 82 anos), tempo mediano desde o diagnóstico de 80 meses e número mediano de tratamentos anteriores de 4 (variação, 1 a 12 tratamentos), incluindo 92% com uso prévio de análogo de nucleosídeo, 98% com uso prévio de rituximabe, 86% com uso prévio de alquilante, 39% com uso prévio de bendamustina e 20% com uso prévio de ofatumumabe. Na linha de base, 39% dos pacientes apresentaram estágio IV da classificação de Rai, 45% apresentaram bulky disease (≥ 5 cm), 35% tiveram del 17p, 31% tiveram del 11q.

A taxa de resposta global foi avaliada pelo investigador de acordo com os critérios do Seminário Internacional de 2008 para LLC (IWCLL). Com duração mediana de acompanhamento de 16 meses, as respostas a **Imbruvica®** para os 51 pacientes são ilustradas na tabela a seguir.

Taxa de Resposta Global em Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Tratados com 420 mg de Imbruvica® - Estudo PCYC-1102-CA (N=51)

Taxa de resposta global (RC+RP) (IC de 95%) (%)	78,4 (64,7; 88,7)
RC (%)	3,9
RP (%)	74,5
Taxa de resposta global incluindo Resposta Parcial com linfocitose (RPL) (%)	92,2
Mediana da duração da resposta (RC+RP)	NA[1]
Tempo mediano para resposta inicial, meses (variação)	1,8 (1,4-12,2)

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial
[1] 92,5% dos pacientes responsivos foram censurados (isto é, sem progressão e vivos) com acompanhamento mediano de 16,4 meses.
NA: não alcançado

Os dados de eficácia foram adicionalmente avaliados por um Comitê de Revisão Independente (CRI) usando o critério IWCLL e a taxa de resposta global obtida foi de 65% (IC de 95%: 50%, 78%), sendo todas respostas parciais. A duração da resposta variou de 4 a mais de 24 meses. A mediana da duração da resposta não foi alcançada.

PCYC-1112-CA

Um estudo Fase 3 aberto, multicêntrico, randomizado de **Imbruvica®** versus ofatumumabe foi conduzido em pacientes com LLC/LLPC. Pacientes (n = 391) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica®** 420 mg por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou ofatumumabe por até 12 doses (300/2000 mg). Cinquenta e sete pacientes randomizados para ofatumumabe, após a progressão da doença, cruzaram para receber **Imbruvica®**. A idade mediana dos pacientes foi de 67 anos (variação, 30 a 88 anos), 68% eram homens e 90% eram caucasianos. Todos os pacientes apresentaram um desempenho funcional "performance status" (ECOG), na linha de base, de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi 91 meses e o número mediano de tratamentos anteriores foram dois (variação, 1 a 13 tratamentos). No início

do estudo, 58% dos pacientes tinham no mínimo um tumor ≥ 5 cm. Trinta e dois porcento dos pacientes tinham deleção 17p (com 50% dos pacientes com deleção de 17p/mutação do TP53), 24% tinham deleção 11q e 47% dos pacientes tinham IGHV não mutado.

A sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) de acordo com os critérios do IWCLL indicaram uma redução estatisticamente significativa de 78% no risco de morte ou progressão para pacientes no braço de **Imbruvica®**. Os resultados das avaliações do investigador e do CRI para SLP foram consistentes. Análise de sobrevida global (SG) demostrou uma redução estatisticamente significativa de 57% no risco de morte para pacientes no braço de **Imbruvica®**. Os resultados de eficácia para o estudo PCYC-1112-CA estão demonstrados na tabela a seguir:

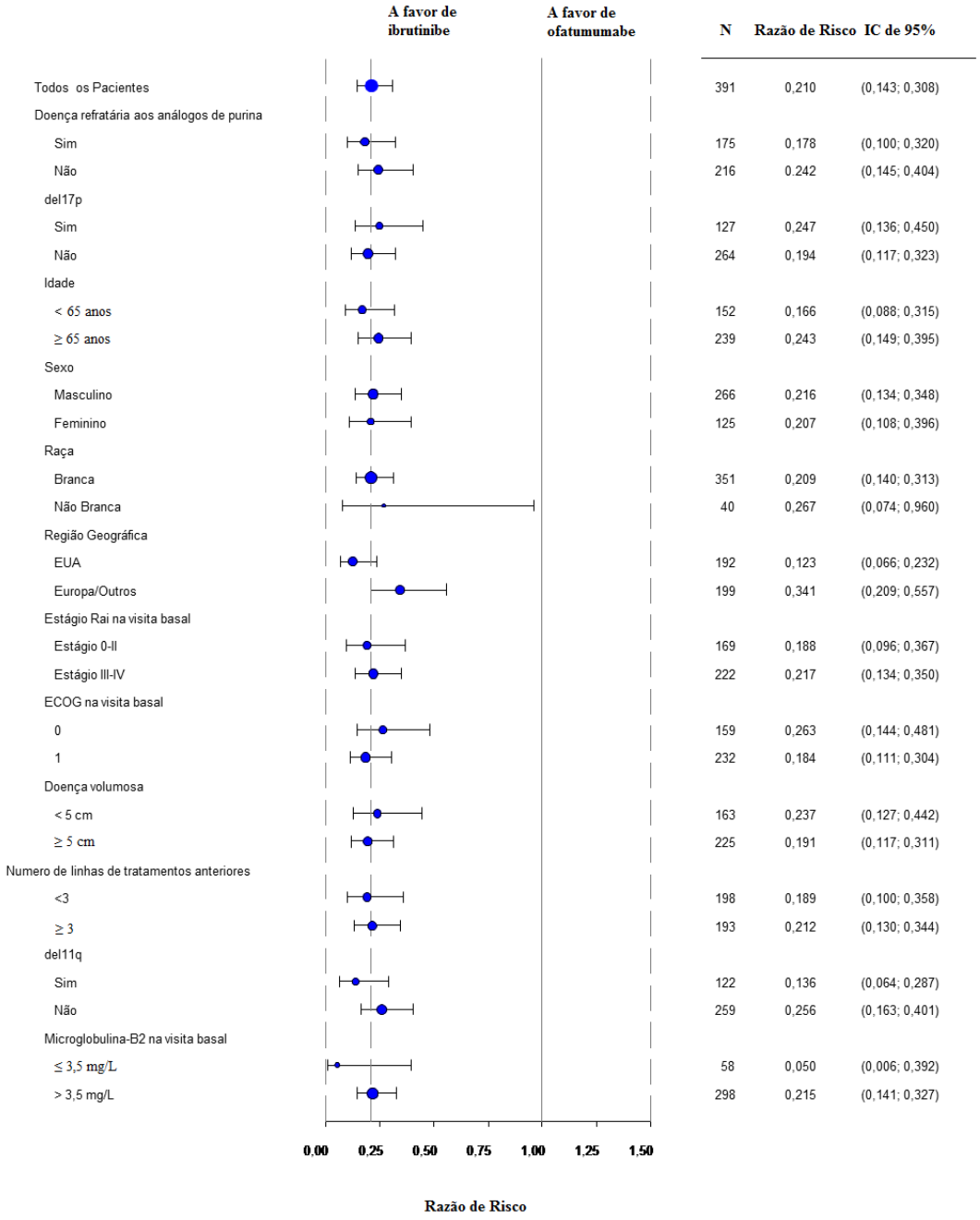
Resultados de Eficácia em Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (Estudo PCYC-1112-CA)

Desfecho	**Imbruvica®** **N=195**	**ofatumumabe** **N=196**
Sobrevida Livre de Progressão		
Mediana de Sobrevida Livre de Progressão, meses	Não alcançada	8,1
HR (IC de 95%)	0,215 (0,146;0,317)	
Sobrevida Global[a]		
HR (IC de 95%)	0,434 (0,238;0,789)[b]	
HR (IC de 95%)	0,387 (0,216;0,695)[c]	
Taxa de Resposta Global[d,e] (%)	42,6	4,1
Taxa de Resposta Global incluindo Resposta Parcial com Linfocitose (RPL)[d](%)	62,6	4,1

HR = Hazard Ratio (Razão de risco); IC = intervalo de confiança, RP = Resposta parcial
[a] Sobrevida Global (SG) mediana não alcançada por ambos os braços.
[b] Pacientes randomizados para ofatumumabe que progrediram foram censurados ao iniciar ibrutinibe se aplicável.
[c] Análise de sensibilidade na qual pacientes que cruzaram do braço de ofatumumabe não foram censurados na data da primeira dose de **Imbruvica®**.
[d] Por CRI (Comitê de revisão independente). Necessária repetição de exame de tomografia computadorizada para confirmar resposta.
[e] Todas as respostas parciais (RP) alcançadas. $p < 0,0001$ para taxa de resposta global.
Tempo mediano de acompanhamento no estudo = 9 meses

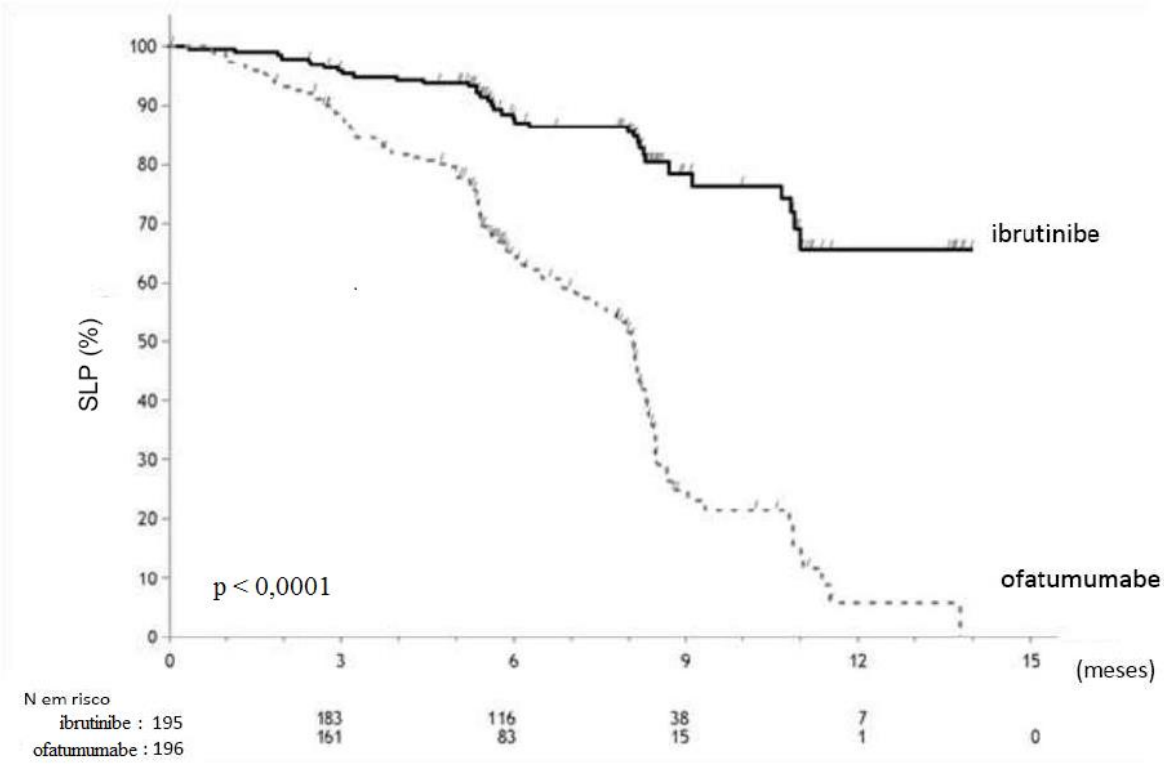
A eficácia foi semelhante em todos os subgrupos examinados, incluindo pacientes com e sem deleção 17p, um fator de estratificação pré-especificado (figura a seguir).

Análise de Subgrupo de Sobrevida Livre de Progressão pelo CRI (Estudo PCYC-1112-CA; 420 mg)



As curvas Kaplan Meier para Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) são demonstradas respectivamente nas figuras abaixo.

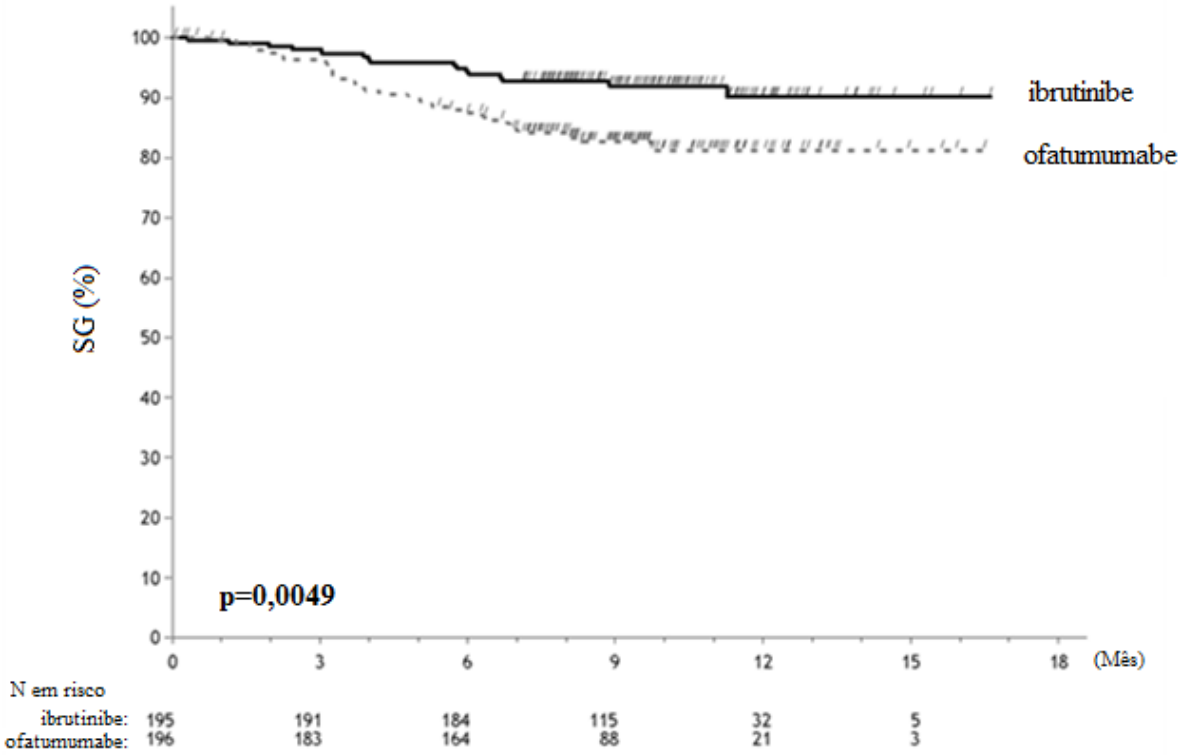
Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (População ITT) no Estudo PCYC-1112-CA



N: número de pacientes.

ITT: População com Intenção de Tratamento

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Global (SG) (População ITT) no Estudo PCYC-1112-CA



N: número de pacientes.

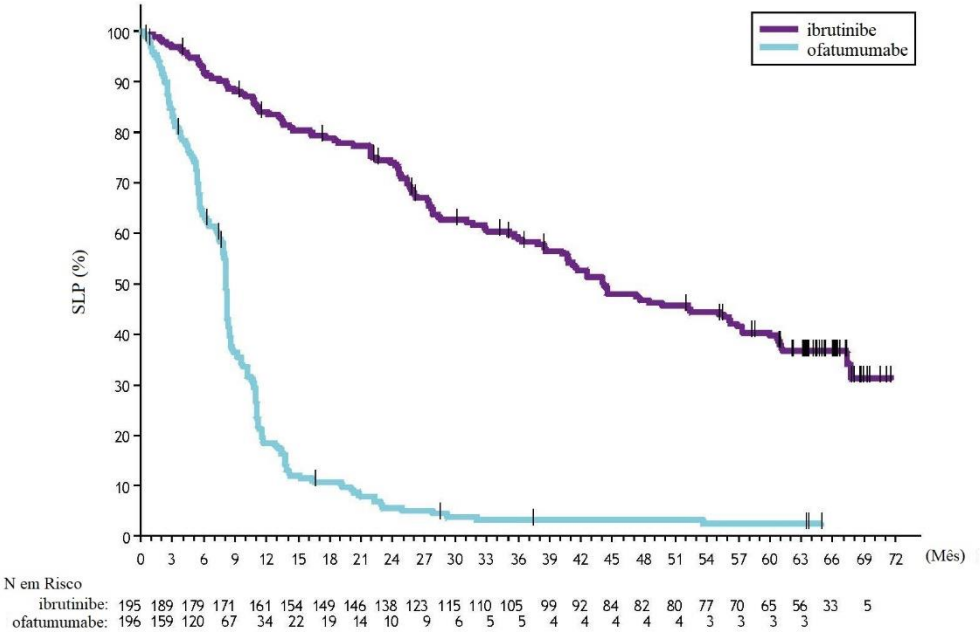
ITT: População com Intenção de Tratar

Análise final de acompanhamento de 65 meses

Com um tempo mediano de acompanhamento no estudo de 65 meses no Estudo PCYC-1112-CA, observou-se uma redução de 85% no risco de morte ou progressão pela avaliação do investigador nos pacientes do braço de **Imbruvica®**. A mediana da SLP avaliada pelo investigador de acordo com os critérios do IWCLL foi de 44,1 meses [IC de 95% (38,47; 56,18)] no braço de **Imbruvica®** e 8,1 meses [IC de 95% (7,79; 8,25)] no braço de ofatumumabe, respectivamente; HR = 0,15 [IC de 95% (0,11; 0,20)]. A curva de Kaplan-Meier SLP atualizada é mostrada na figura a seguir. A TRG avaliada pelo investigador no braço de **Imbruvica®** foi de 87,7% versus 22,4% no braço de ofatumumabe. No momento da análise final, 133 (67,9%) dos 196 pacientes originalmente randomizados para o braço do ofatumumabe tinham iniciado o tratamento com ibrutinibe. A mediana de SLP2 avaliada pelo investigador (tempo desde a randomização até o evento de SLP após a primeira terapia antineoplásica subsequente) de acordo com os critérios do IWCLL foi de 65,4 meses [IC de 95% (51,61, não estimada)] no braço de **Imbruvica®** e 38,5 meses [IC de 95% (19,98; 47,24)] no braço de ofatumumabe, respectivamente; HR = 0,54 [IC de 95% (0,41; 0,71)]. A mediana de SG foi de 67,7 meses [IC 95% (61,0, não estimável)] no braço de **Imbruvica®**.

O efeito do tratamento com ibrutinibe no Estudo PCYC-1112-CA foi consistente em pacientes de alto risco com del 17p/mutação TP53, del 11q e/ou IGHV não mutado.

Figura: Curva Kaplan Meier de Sobrevivência Livre de Progressão (População ITT) pelo Investigador no Estudo PCYC- 1112-CA na Análise Final de Acompanhamento de 65 meses



LLC/LLPC com deleção 17p

O estudo PCYC-1112-CA incluiu 127 pacientes com LLC/LLPC com deleção 17p. A idade mediana foi de 67 anos (variação 30 a 84 anos), 62% eram homens, e 88% eram caucasianos. Todos os pacientes tiveram classificação de desempenho ECOG na avaliação basal de 0 ou 1. SLP e TRG foram mensuradas por CRI. Os resultados de eficácia para paciente com LLC/LLPC com deleção 17p são apresentados na tabela a seguir.

Resultados de Eficácia em Pacientes com LLC/LLPC com Deleção 17p

Desfechos	Imbruvica® N=63	ofatumumabe N=64
Sobrevida Livre de Progressão[a]		
Número de eventos (%)	16 (25,4)	38 (59,4)
Progressão da doença	12	31
Mortes	4	7
Mediana (IC de 95%), meses	NA	5,8 (5,3; 7,9)
HR (IC de 95%)	0,25 (0,14; 0,45)	
Taxa de Resposta Global	47,6%	4,7%

[a] Avaliado por CRI. Todas as respostas parciais foram atingidas.; nenhum paciente atingiu resposta completa.

IC = intervalo de confiança; HR = Hazard Ratio (Razão de risco); NA = não alcançado

Acompanhamento geral de 63 meses (mediana de 56 meses)

Com um acompanhamento geral de 63 meses (mediana de 56 meses) no Estudo PCYC-1112-CA, a SLP mediana avaliada pelo investigador em pacientes com del 17p de acordo com os critérios do IWCLL foi de 40,6 meses [IC de 95% (25,36; 44,55)] no braço de **Imbruvica®** e 6,2 meses [IC de 95% (4,63; 8,11)] no braço de ofatumumabe, respectivamente; HR = 0,12 [IC de 95% (0,07; 0,21)]. A TRG avaliada pelo investigador em pacientes com del 17p no braço de **Imbruvica®** foi de 88,9% versus 18,8% no braço de ofatumumabe.

Terapia combinada

A segurança e eficácia de **Imbruvica®** em pacientes previamente tratados para LLC/LLPC foram ainda avaliados em um estudo de Fase 3, randomizado, multicêntrico e duplo-cego de **Imbruvica®** em combinação com BR (bendamustina + rituximabe) versus placebo + BR (Estudo CLL3001). Pacientes (n= 578) foram randomizados de 1:1 para receber **Imbruvica®** 420 mg ao dia ou placebo em combinação com BR até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Todos os pacientes receberam no máximo 6 ciclos de BR a cada 28 dias. A bendamustina foi administrada na dose de 70 mg/m² por infusão intravenosa por 30 minutos nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e nos ciclos 2 a 6, nos dias 1 e 2 por no máximo 6 ciclos. O rituximabe foi administrado na dose de 375 mg/m² no primeiro ciclo, no dia 1, e na dose de 500 mg/m² nos ciclos 2 a 6, no dia 1. Noventa pacientes do braço placebo + BR passaram a receber **Imbruvica®** após confirmação da progressão de CRI. A mediana da idade dos pacientes era de 64 anos (entre 31 e 86 anos), 66% eram do sexo masculino e 91% eram caucasianos. Todos os pacientes tinham status de desempenho de ECOG da linha de 0 a 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico era de 5,9 anos e o número mediano de tratamentos anteriores era de 2 (variando entre 1 e 11 tratamentos). No início do estudo, 56% dos pacientes tiveram pelo menos um tumor ≥ 5 cm, 26% apresentaram del 11q e 72% tinham IGHV não mutado.

A sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado pelo CRI de acordo com o critério de IWCLL indicou uma redução estatisticamente significativa de 80% no risco de morte ou progressão. Os resultados de eficácia do Estudo CLL3001 são mostrados na tabela a seguir e a curva Kaplan-Meier para SLP é mostrada na figura abaixo.

Resultados de Eficácia no Estudo CLL3001

Desfecho	Imbruvica® + BR N=289	Placebo + BR N=289
Sobrevida livre de progressão[a]		
Número de eventos (%)	56 (19,4)	183 (63,3)
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	13,3 (11,3; 13,9)
HR (IC de 95%)	0,20 (0,15; 0,28)	
Taxa de resposta global[b] **(%)**	82,7	67,8
RC/RCi	10,4	2,8
Sobrevida Global[c] HR (IC de 95%)	0,68 (0,385; 1,024)	
Doença residual mínima – Status negativo[d] **(%)**	12,8	4,8

IC = intervalo de confiança; HR = relação de risco; RC = resposta completa; RCi = resposta completa com recuperação incompleta da medula

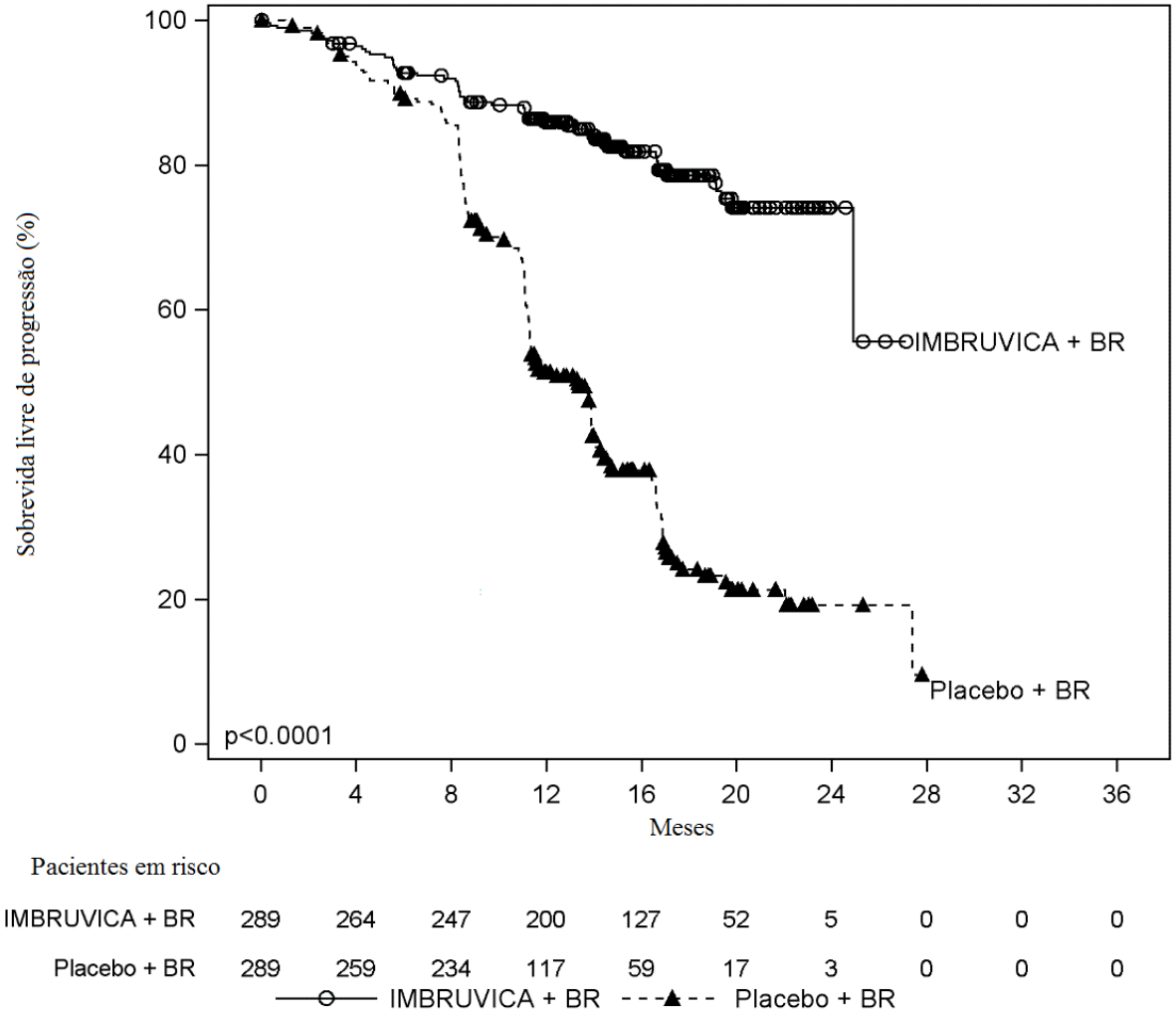
[a] Avaliado pelo CRI

[b] Avaliado pelo CRI, TRG (RC, Rci, resposta nodular parcial, resposta parcial)

[c] Mediana de Sobrevida Global não foi atingida para ambos braços

[d] DRM foi avaliado em pacientes com suspeita de resposta completa; 120 pacientes para **Imbruvica®**, 57 pacientes para placebo tiveram amostras obtidas para avaliação de DRM

Figura: Curva Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) no Estudo CLL3001



- **Macroglobulinemia de Waldenström (MW)**

A segurança e eficácia de **Imbruvica®** em MW (linfoma linfoplasmocítico excretor de IgM) foram avaliados em um estudo controlado de braço único e em um estudo controlado randomizado.

Estudo PCYC-1118E

O estudo aberto, multicêntrico, braço único (PCYC-1118E) foi conduzido com 63 pacientes previamente tratados. A idade mediana foi de 63 anos (variação, 44 a 86 anos), 76% eram homens, e 95% eram caucasianos. Todos os pacientes tiveram classificação basal de desempenho ECOG de 0 ou 1. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 74 meses e o número mediano de tratamentos anteriores foi 2 (variação, 1 a 11 tratamentos). Na avaliação basal, o valor mediano de IgM sérica foi 3,5 g/dL (variação, 0,7 a 8,4 g/dL) e 60% dos pacientes estavam anêmicos (hemoglobina ≤ 11g/dL).

Imbruvica® foi administrado oralmente 420 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário neste estudo foi a taxa de resposta global avaliada pelo investigador. A taxa de resposta global (TRG) e a duração da resposta (DR) foram avaliadas usando critério adotado do Terceiro Seminário Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström. As respostas de **Imbruvica®** são demonstradas na tabela a seguir:

Taxa de Resposta Global (TRG) e Duração da Resposta (DR) Baseado na Avaliação do Investigador em Pacientes com MW

	Total (N=63)
TRG (%)	87,3
IC de 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Duração da resposta mediana em meses (variação)	NA (0,03+; 18,8+)

IC = intervalo de confiança; NA = não alcançado; RM = resposta menor; RP = resposta parcial; RPMB = resposta parcial muito boa; TRG = RM+RP+RPMB.
Tempo mediano de acompanhamento no estudo = 14,8 meses.

O tempo mediano para resposta foi 1,0 mês (variação, 0,7 a 13,4 meses).

Os resultados de eficácia também foram avaliados por um CRI, demostrando uma taxa de resposta global de 82,5%, com uma taxa de resposta parcial muito boa de 11% e uma taxa de resposta parcial de 51%.

Estudo PCYC-1127-CA

Um estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego de **Imbruvica®** em combinação com rituximabe versus placebo em combinação com rituximabe (PCYC-1127-CA) foi conduzido em pacientes com MW sem tratamento prévio ou previamente tratados. Os pacientes (n = 150) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica®** 420 mg por dia ou placebo em combinação com rituximabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O rituximabe foi administrado semanalmente a uma dose de 375 mg/m^2 durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguidas de um segundo ciclo de rituximabe semanal durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20).

A idade mediana foi de 69 anos (variação de 36 a 89 anos), 66% eram do sexo masculino e 79% eram caucasianos. Noventa e três por cento dos pacientes tinham classificação basal de desempenho ECOG de 0 ou 1, e 7% dos pacientes tinham classificação basal de desempenho ECOG de 2. Quarenta e cinco por cento dos pacientes não haviam recebido nenhum tratamento prévio e 55% dos pacientes foram tratados anteriormente. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 52,6 meses (pacientes sem tratamento prévio = 6,5 meses e pacientes previamente tratados = 94,3 meses). Entre os pacientes previamente tratados, o número mediano de tratamentos anteriores foi de 2 (variação, 1 a 6 tratamentos). No início do estudo, a mediana do valor sérico de IgM foi de 3,2 g/dL (variação, 0,6 a 8,3 g/dL), 63% dos pacientes estavam anêmicos (hemoglobina ≤ 11 g/dL) e as mutações MYD88 e L265P estavam presentes em 77% dos pacientes, ausentes em 13% dos pacientes e 9% dos pacientes não foram avaliados para essas mutações.

A Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliada pelo CRI indicou uma redução estatisticamente significante de 80% no risco de morte ou progressão. Os resultados de eficácia do Estudo PCYC-1127-CA são mostrados na tabela a seguir e a curva de Kaplan-Meier para SLP é mostrada na figura abaixo. As razões de risco para SLP para pacientes sem tratamento prévio, pacientes previamente tratados e pacientes com ou sem mutações MYD88 e L265P foram consistentes com a razão de risco para SLP para a população ITT.

Resultado de Eficácia do Estudo PCYC-1127-CA

Desfechos	**Imbruvica® + R N=75**	**Placebo + R N=75**
Sobrevida Livre de Progressão[a]		
Número de eventos (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	20,3 (13,7; 27,6)
HR (IC de 95%)	0,20 (0,11; 0,38)	
TTnT		
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	18,1 (11,1; NE)
HR (IC de 95%)	0,1 (0,04; 0,23)	
Melhor Resposta Geral (%)		

RC	2,7	1,3
RPMB	22,7	4,0
RP	46,7	26,7
RM	20,0	14,7
Taxa de Resposta Geral (RC, RPMB, RP, RM)[b] (%)	92,0	46,7
Duração mediana da resposta geral, meses (variação)	Não alcançado (1,9+; 36,4+)	24,8 (1,9; 30,3+)
Taxa de Resposta (RC, RPMB, RP)[b] (%)	72,0	32,0
Duração mediana da resposta, meses (variação)	Não alcançado (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)
Taxa de Melhora sustentada de hemoglobina[b, c] (%)	73,3	41,3

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; HR = *hazard ratio* (razão de risco); MR = menor resposta; NE = não estimável; PR = resposta parcial; R = rituximabe; TTnT = tempo para próximo tratamento (sigla do inglês, *time to next treatment*); RPMB = resposta parcial muito boa

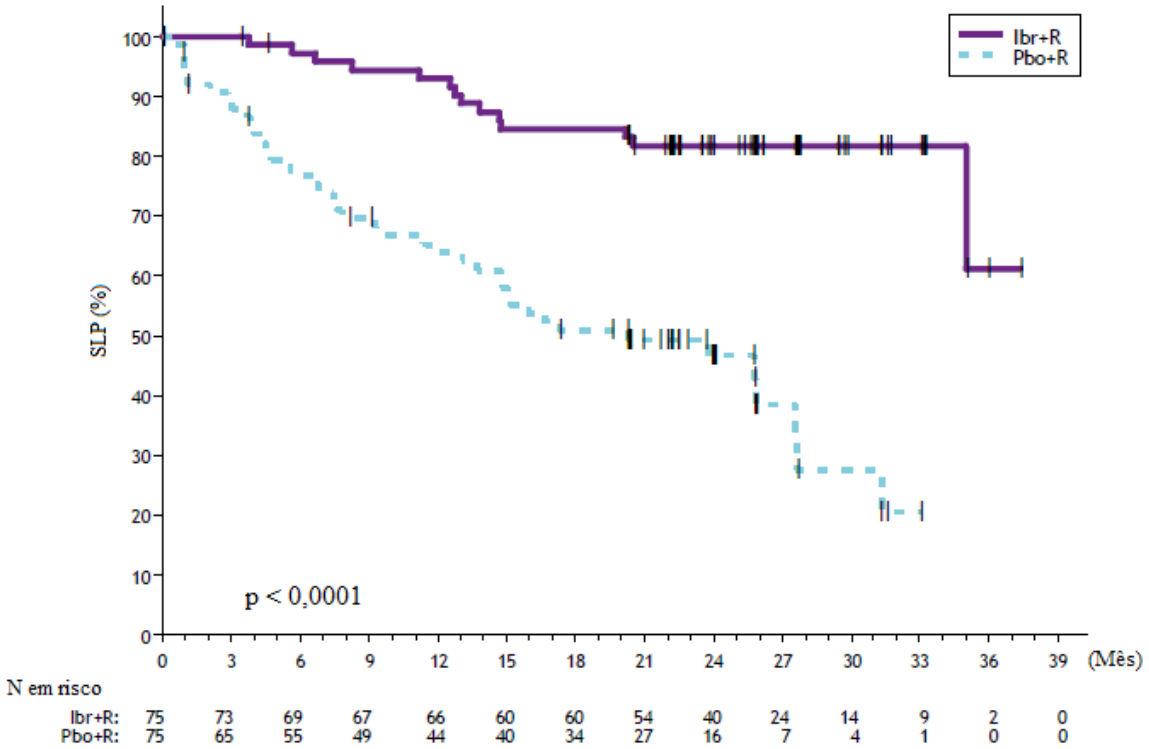
[a] avaliação do CRI.

[b] p-valor associado com a taxa de resposta < 0,0001.

[c] Definido como aumento de ≥ 2 g/dL em relação ao valor basal, independentemente do valor de referência, ou um aumento para > 11 g/dL com uma melhoria ≥ 0,5 g/dL, se o valor basal fosse ≤ 11 g/dL.

Tempo médio de acompanhamento no estudo = 26,5 meses.

Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (População ITT) no Estudo PCYC-1127-CA



A piora tumoral na forma de aumento de IgM ocorreu em 8,0% dos indivíduos no braço de **Imbruvica®** + rituximabe e 46,7% dos indivíduos no braço de placebo + rituximabe.

Acompanhamento de 63 meses (Análise Final)

Com um acompanhamento geral de 63 meses, os resultados de eficácia, conforme avaliados por um CRI no momento da análise final do PCYC-1127-CA são apresentados na tabela a seguir. As razões de risco para SLP para pacientes sem tratamento prévio (0,31 [IC de 95% (0,14-0,69)]) e pacientes previamente tratados (0,22 [IC de 95% (0,11;0,43)]) foram consistentes com a razão de risco para SLP para a população ITT.

Resultados de Eficácia no Estudo PCYC-1127-CA (Análise Final*)

Desfecho	Imbruvica® + R N=75	Placebo + R N=75
Sobrevida Livre de Progressão[a, b]		
Número de eventos (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	20,3 (13,0; 27,6)
HR (IC de 95%)	0,25 (0,15; 0,42)	
Valor de p	< 0,0001	
TTnT		
Mediana (IC de 95%), meses	Não alcançado	18,1 (11,1; 33,1)
HR (IC de 95%)	0,1 (0,05; 0,21)	
Melhor Resposta Geral (%)		
RC	1,3	1,3
RPMB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Taxa de Resposta Geral[c] (RC, RPMB, RP, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Duração mediana da resposta geral, meses (variação)	Não alcançado (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 (variação)	Não alcançado (1,9+; 58,9+)	Não alcançado (4,6; 49,7+)
Taxa de Melhora sustentada de hemoglobina[c,e] (%)	77,3	42,7

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; HR = *hazard ratio* (razão de risco); MR = menor resposta; RP = resposta parcial; R = rituximabe; TTnT = tempo para o próximo tratamento (sigla do inglês, *time to next treatment*); RPMB = resposta parcial muito boa.

* Tempo médio de acompanhamento no estudo = 49,7 meses.

[a] Avaliado pelo CRI.

[b] Estimativas da SLP de 4 anos foram 70,6% [IC de 95% (58,1; 80,0)] no braço de **Imbruvica®** + R *versus* 25,3% [IC de 95% (15,3; 36,6)] no braço de placebo + R.

[c] O valor de p associado com a taxa de resposta foi <0,0001

[d] A taxa de resposta foi de 76% *versus* 41% nos pacientes sem tratamento prévio e 76% *versus* 22% nos pacientes com tratamento prévio para o braço de **Imbruvica®** + R *versus* o braço de placebo + R, respectivamente.

[e] Definido como aumento de ≥ 2 g/dL em relação à linha de base, independentemente do valor de referência, ou um aumento para > 11 g/dL com uma melhoria de ≥ 0,5 g/dL, se a linha de base fosse ≤ 11 g/dL.

O estudo PCYC-1127-CA teve um braço separado de monoterapia com 31 pacientes com MW previamente tratados que falharam com a terapia prévia com rituximabe e receberam **Imbruvica®** como agente único. A idade mediana foi de 67 anos (variação de 47 a 90 anos). Oitenta e um por cento dos pacientes tiveram uma classificação basal de desempenho ECOG de 0 ou 1, e 19% tiveram uma classificação basal de desempenho ECOG de 2. O número mediano de tratamentos anteriores foi de 4 (variação, 1 a 7 tratamentos). A taxa de resposta pelo CRI observada no braço de monoterapia foi de 71% (0% RC, 29% RPMB, 42% RP). A taxa de resposta global pelo CRI observada no braço de monoterapia foi de 87% (0% RC, 29% RPMB, 42% RP, 16% RM). Com um tempo médio de acompanhamento no estudo de 34 meses (variação, 8,6+ a 37,7 meses), a mediana da duração da resposta não foi alcançada.

Acompanhamento de 61 meses (Análise Final)

Com um acompanhamento geral de 61 meses, a taxa de resposta observada no braço da monoterapia do Estudo PCYC-1127-CA, por avaliação do CRI, foi de 77% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP). A duração mediana da resposta foi de 33 meses (variação: 2,4 a 60,2+ meses). A taxa de resposta geral pelo CRI observada no braço da monoterapia foi de 87% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP, 10% RM). A duração mediana da resposta geral foi de 39 meses (variação, 2,07 a 60,2+ meses).

- **Linfoma de Zona Marginal (LZM)**

A segurança e eficácia de **Imbruvica®** em LZM foram avaliadas em um estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico de braço único (PCYC-1121) em pacientes que haviam recebido pelo menos uma terapia prévia. A terapia prévia incluía no mínimo 1 regime direcionado a CD20 (rituximabe), seja como monoterapia ou como quimioimunoterapia e que o paciente teve progressão da doença ou falha da resposta relatadas após o regime de tratamento sistêmico mais recente. As análises de eficácia incluíram 60 pacientes de 3 subtipos de LZM: tecido linfoide associado à mucosa (MALT, n = 30), nodal (n = 17) e esplênico (n = 13). A idade mediana era de 66 anos (variação, 30 a 92 anos), 57% eram mulheres e 85% caucasianos. Noventa e dois porcento dos pacientes tinha uma classificação de desempenho ECOG na avaliação basal de 0 ou 1 e 8% tinha uma classificação de desempenho ECOG na avaliação basal de 2. A mediana de tempo desde o diagnóstico era de 3,7 anos e a mediana de número de tratamentos prévios era de 2 (variação, 1 a 9 tratamentos).

Imbruvica® foi administrado via oral em uma dose de 560 mg, uma vez ao dia, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário neste estudo foi TRG por avaliação do CRI (Comitê de Revisão Independente) de acordo com os critérios revisados do IWG para linfoma não Hodgkin (LNH). As respostas ao **Imbruvica®** são apresentadas na tabela a seguir.

Taxa de Resposta Global (TRG) e Duração da Resposta (DR) Baseados na Avaliação do CRI em Pacientes com LZM	
	Total (N=60)
TRG (RC +RP) (%)	48,3
IC de 95% (%)	(35,3; 61,7)
Resposta Completa (RC) (%)	3,3
Resposta Parcial (RP) (%)	45,0
DR Mediana, meses (variação)	NA (16,7; NA)

IC = intervalo de confiança; NA = não alcançada.
Mediana de acompanhamento de 19,4 meses.

A mediana de tempo para reposta inicial foi de 4,5 meses (variação de 2,3 a 16,4 meses).

A eficácia foi considerada consistente entre os 3 subtipos de LZM.

- **Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc)**

A segurança e eficácia de **Imbruvica®** na DECHc foram avaliadas em um estudo clínico aberto, multicêntrico, com braço único de 42 pacientes com DECHc após falha terapêutica com corticosteroides de primeira linha e que necessitaram de terapêutica adicional. Os pacientes eram dependentes de esteroides ou clássicos DECHc refratários, definidos a qualquer momento após HCT, recebendo terapia basal de glicocorticoides sistêmica com ou sem terapias imunossupressoras adicionais. A idade mediana foi de 56 anos (variação, 19 a 74 anos), 52% eram homens e 93% eram caucasianos. Os tumores malignos subjacentes mais comuns que levaram ao transplante foram leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda e LLC. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 14 meses e o número mediano de tratamentos anteriores de DECHc foi de 2 (variação, 1 a 3 tratamentos). A maioria dos pacientes (88%) apresentavam pelo menos dois órgãos envolvidos no início, sendo que os órgãos mais comumente envolvidos foram a boca (86%), pele (81%) e trato gastrintestinal (33%). A dose mediana diária de esteroide por peso corporal no início do estudo foi de 0,3 mg/kg/dia. Além dos glicocorticoides, alguns pacientes receberam imunossupressores concomitantes adicionais durante o estudo, como ciclosporina, micofenolato mofetil, sirolimus e tacrolimus.

Imbruvica® foi administrado na dose de 420 mg, uma vez ao dia, por via oral até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou recorrência de malignidade subjacente. O desfecho primário neste estudo foi a melhor taxa de resposta global por avaliação do investigador utilizando os critérios do "National Institutes of Health Consensus Panel Response Criteria" de 2005 modificados. As respostas foram observadas através dos órgãos envolvidos para DECHc (pele, boca, trato gastrintestinal e fígado). Os resultados de eficácia são apresentados na tabela a seguir.

Melhor Taxa de Resposta Global e Taxa de Resposta Sustentada Baseada na Avaliação do Investigador em Pacientes com DECHc

	Total (N=42)
Taxa de resposta global (%)	66,7
IC de 95% (%)	(50,5; 80,4)
Resposta Completa (RC) (%)	21,4
Resposta Parcial (RP) (%)	45,2
Taxa de Resposta Sustentada* (%)	71,4

IC=intervalo de confiança.
* Taxa de Resposta Sustentada é definida como a proporção de pacientes que atingiram RC ou RP (N=28) que foi mantida por pelo menos 20 semanas.

Os resultados do TGR foram suportados por análises exploratórias do problema dos sintomas relatados pelo paciente, que apresentaram pelo menos uma diminuição de 7 pontos no escore de resumo global de Lee Symptom Scale em 24% (10/42) de pacientes em pelo menos 2 visitas consecutivas.

Referências bibliográficas

1. Byrd JC. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leucemia. N Engl J Med. 2013; 369(1): 32-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.

2. Byrd JC. et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.

3. Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220.

4. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6:380-383.

5. Ariela Noy, MD. A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 2016

6. De Jong J, Hellemans P, De Wilde S, Patricia D, Masterson T, Manikhas G, Myasnikov A, Osmanov D, Córdoba R, Panizo C, de Zwart L, Snoeys J, Chauhan V, Jiao J, Sukbuntherng J, Ouellet D. A Drug-Drug Interaction Study of Ibrutinib with Moderate/Strong CYP3A Inhibitors in Patients with B-Cell Malignancies. Leuk Lymphona. 2018 Dec; 59(12):2888-2895.

7. Miklos D; Arora M; Cutler C; Nakamura R; Juretic M; Li Y; Styles L; James D; Jaglowski S. Multicenter Open-Label Phase 1b/2 Study of Ibrutinib in Steroid-Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). Bone Marrow Transplantation.2016;51(1S):S176-S177.

8. Shanafelt TD. et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432-43.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevida de células B malignas *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão ao substrato *in vitro*.

A inibição de BTK pelo ibrutinibe aumenta a dependência de células da LLC pelo BCL-2, uma via de sobrevivência celular, enquanto o venetoclax inibe a BCL-2, levando à apoptose. Em modelos pré-clínicos de tumor, a combinação de ibrutinibe e venetoclax resultou em aumento da apoptose celular e atividade antitumoral em comparação com qualquer um dos agentes isoladamente.

De acordo com o estudo PCYC-1102-CA o tempo mediano para a resposta inicial ao ibrutinibe foi de 1,8 meses, variando de 1,4 meses a 12,2 meses.

Linfocitose

Após o início da monoterapia com **Imbruvica®**, foi observado um aumento reversível nas contagens de linfócitos (isto é, aumento de ≥ 50% em relação ao valor basal e uma contagem absoluta > 5000/mcL), frequentemente associado à redução da linfoadenopatia, na maior parte dos pacientes (66%) que apresentavam LLC/LLPC. Este efeito também foi observado em alguns pacientes (35%) com LCM tratados com **Imbruvica®**. Esta linfocitose observada é um efeito farmacodinâmico e não deve ser considerado como progressão da doença na ausência de outros achados clínicos. Em ambos os tipos de doença, a linfocitose ocorre tipicamente durante o primeiro mês de terapia com **Imbruvica®** e tipicamente apresenta resolução no período mediano de 8 semanas em pacientes com LCM e de 14 semanas em pacientes com LLC/LLPC (variação 0,1 a 104 semanas).

Quando **Imbruvica®** foi administrado em combinação com BR ou com obinutuzumabe em pacientes com LLC/LLPC, linfocitose não foi frequente (7% com **Imbruvica®** + BR versus 6% com placebo + BR e 7% com **Imbruvica®** + obinutuzumabe versus 1% com clorambucil + obinutuzumabe).

Linfocitose não foi observada em pacientes com MW tratados com **Imbruvica®**.

Agregação plaquetária *in vitro*

Em um estudo *in vitro*, o ibrutinibe demonstrou inibição na agregação plaquetária induzida por colágeno em amostras de coortes de indivíduos com disfunção renal usando varfarina, ou com indivíduos sadios. A magnitude da inibição da agregação plaquetária induzida pelo colágeno no coorte de indivíduos com aspirina foi menos pronunciada uma vez que a agregação plaquetária induzida pelo colágeno já estava reduzida sem o ibrutinibe. O ibrutinibe não mostrou inibição significativa da agregação plaquetária para os 4 agonistas adenosina difosfato (ADP), ácido araquidônico, ristocetina e do peptídeo-6 ativador do receptor de trombina (TRAP-6) em qualquer uma destes coortes de indivíduos ou indivíduos sadios.

Efeito no intervalo QT/QTc e eletrofisiologia cardíaca

O efeito do ibrutinibe no intervalo QTc foi avaliado em 20 homens e mulheres saudáveis em um estudo de QT minucioso randomizado, duplo cego, com placebo e controles positivos. Numa dose supraterapêutica de 1680 mg, ibrutinibe não prolongou o intervalo QTc a nenhuma extensão clinicamente relevante. O limite superior mais alto do IC de 90% bicaudal para as diferenças médias ajustadas em relação ao basal entre ibrutinibe e placebo foi inferior a 10 ms. Observou-se no mesmo estudo, um encurtamento no intervalo QTc dependente da concentração [-5,3 ms (IC de 90%: -9,4;-1,1) em um $C_{máx}$ de 719 ng/mL seguido de uma dose supraterapêutica de 1680 mg] que foi considerada clinicamente não relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

O ibrutinibe é rapidamente absorvido após a administração oral, com $T_{máx}$ mediano de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta em condições de jejum (n = 8) foi 2,9% (IC de 90% = 2,1 – 3,9) e duplicou quando combinado com uma refeição. A farmacocinética de ibrutinibe não difere significativamente em pacientes que apresentam diferentes malignidades de células B. A exposição ao ibrutinibe aumenta com doses até 840 mg. A ASC no estado de equilíbrio observada em pacientes com 560 mg é (média ± desvio) 953 ± 705 ng·h/mL e em pacientes com 420 mg com LLC/LLPC é 732 ± 521 ng·h/mL (680 ± 517 ng·h/mL em um subconjunto de pacientes R/R) e com DECHc é 1159 ± 583 ng·h/mL. A administração de ibrutinibe em condições de jejum resulta em aproximadamente 60% da exposição ($ASC_{última}$) quando comparado com 30 minutos antes, 30 minutos depois (condição de alimentação) ou duas horas após um café da manhã hiperlipídico. Em um estudo clínico (Estudo CLL1001) em indivíduos saudáveis, a média da exposição em 3 diferentes condições de alimentação (ibrutinibe 30 minutos após ou 30 minutos antes ou 2 horas após um café da manhã hiperlipídico), foram similares àquelas observadas em pacientes com LLC no estudo 1102 (ibrutinibe foi administrado pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após a refeição). Neste mesmo estudo, os dados disponíveis de segurança permitem o uso seguro de ibrutinibe em qualquer condição de alimentação.

- Distribuição

A ligação reversível de ibrutinibe às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 97,3%, sem dependência da concentração na variação de 50 a 1000 ng/mL. O volume de distribuição (V_d) foi 683 L e o volume de distribuição aparente em estado de equilíbrio ($V_{d,ss}/F$) é de aproximadamente 10000 L.

- Metabolismo

O ibrutinibe é metabolizado primariamente pelo citocromo P450, CYP3A4/5, para produzir um metabólito di-hidrodiol proeminente com atividade inibidora de BTK aproximadamente 15 vezes inferior à de ibrutinibe. A exposição sistêmica em estado de equilíbrio ao metabólito di-hidrodiol é comparável à do medicamento precursor.

Estudos *in vitro* indicaram que o envolvimento de CYP2D6 no metabolismo oxidante de ibrutinibe é < 2%. Além disso, como parte do estudo de equilíbrio de massa em humanos, os indivíduos genotipados como metabolizadores fracos para CYP2D6 apresentaram perfil farmacocinético semelhante ao dos metabolizadores intensos. Portanto, não são necessárias precauções em pacientes com diferentes genótipos de CYP2D6.

- Eliminação

A depuração intravenosa foi 62 e 76 L/h em condições de jejum e de alimentação, respectivamente. Em linha com o alto efeito de primeira passagem, a depuração aparente oral é aproximadamente 2000 e 1000 L/h em condições de jejum e de alimentação, respectivamente. A meia-vida de ibrutinibe é de 4 a 6 horas.

Após uma administração oral única de [^{14}C]-ibrutinibe radiomarcado em indivíduos saudáveis, aproximadamente 90% da radioatividade foram excretados no período de 168 horas, com a maior parte (80%) excretada nas fezes e menos de 10% na urina. O ibrutinibe não metabolizado totalizou aproximadamente 1% do produto de excreção radiomarcado nas fezes e nada na urina, com o restante da dose sendo metabólitos.

Populações especiais

- Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)

A farmacocinética da população indicou que em pacientes mais idosos (67 a 81 anos), é previsto um aumento 14% maior na exposição ao ibrutinibe. Não se justifica ajuste de dose por idade.

- Pacientes pediátricos (≤ 18 anos de idade)

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com **Imbruvica®** em pacientes com menos de 18 anos de idade.

- Sexo

Os dados de farmacocinética da população indicaram que o sexo não influencia significativamente a eliminação de ibrutinibe da circulação.

- Insuficiência renal

O ibrutinibe possui depuração renal mínima; a excreção urinária dos metabólitos é < 10% da dose. Não foram realizados estudos clínicos específicos até o momento em indivíduos com insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina maior do que 30 mL/min). Não há dados em pacientes com insuficiência renal grave ou pacientes em diálise.

- Insuficiência hepática

O ibrutinibe é metabolizado no fígado. Um ensaio de insuficiência hepática foi realizado em indivíduos sem câncer, administrada uma única dose de 140 mg de **Imbruvica®**, em condições de jejum. A $ASC_{última}$ de ibrutinibe aumentou 2,7; 8,2 e 9,8 vezes em indivíduos com insuficiência

hepática leve (n = 6; Child-Pugh classe A), moderada (n = 10; Child-Pugh classe B) e severa (n = 8; Child-Pugh classe C), respectivamente. As frações livres de ibrutinibe também aumentaram com o grau de insuficiência, com 3,0; 3,8 e 4,8% em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e severa, respectivamente, em comparação a 3,3% no plasma proveniente de controles saudáveis pareados dentro deste estudo. O aumento correspondente na exposição ao ibrutinibe não ligado ($ASC_{não\ ligado,\ última}$) é estimado para ser 4,1; 9,8 e 13 vezes em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e severa, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Imbruvica® é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida (por exemplo, reações anafiláticas e anafilactoides) ao ibrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos relacionados a sangramento

Houve relatos de eventos hemorrágicos em pacientes tratados com **Imbruvica®**, com e sem trombocitopenia. Estes incluem eventos hemorrágicos menores como equimoses, epistaxe e petéquias; e eventos hemorrágicos importantes, alguns fatais, incluindo sangramento gastrintestinal, hemorragia intracraniana e hematúria.

Os pacientes foram excluídos da participação nos estudos de Fases 2 e 3 com **Imbruvica®** caso necessitassem de varfarina ou outros antagonistas da vitamina K. A varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não deverão ser administrados concomitantemente com **Imbruvica®**.

Em um estudo *in vitro* de função plaquetária, foram observados efeitos inibitórios de ibrutinibe sobre a agregação plaquetária induzida por colágeno (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

O uso de agentes anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários concomitantemente com **Imbruvica®** aumenta o risco de hemorragia grave. Foi observado maior risco de hemorragia grave com anticoagulante do que com agentes antiplaquetários. Considere os riscos e os benefícios do anticoagulante ou da terapia antiplaquetária quando coadministrados com **Imbruvica®**. Monitore sinais e sintomas de sangramento.

Suplementos como óleo de peixe e preparações com vitamina E devem ser evitados.

Imbruvica® deverá ser suspenso no mínimo 3 a 7 dias antes e após cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e risco de sangramento.

Pacientes que apresentam diátese hemorrágica congênita não foram estudados.

Leucostase

Houve casos isolados de leucostase relatados em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Um maior número de linfócitos circulantes (> 400000/mcL) pode trazer maior risco. Considerar a suspensão temporária de **Imbruvica®**. Os pacientes deverão ser monitorados atentamente. Administrar tratamento de suporte, incluindo hidratação e/ou citorredução, conforme indicado.

Infecções

Foram observadas infecções (incluindo sepse, infecções bacterianas, virais ou fúngicas) em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Algumas destas infecções foram associadas à hospitalização e morte. Considerar profilaxia de acordo com o padrão de cuidados em pacientes que estão sob maior risco de infecções oportunistas. Embora a casualidade não tenha sido estabelecida, casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal (LPM) e de reativação de hepatite B ocorreram em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Casos de hepatite E, os quais podem ser crônicos, ocorreram em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Os pacientes deverão ser monitorados para sinais e sintomas (tais como febre, calafrios, fraqueza, confusão, vômito, icterícia e provas de função hepática anormais) e a terapia adequada deverá ser instituída conforme indicado.

Reativação viral

Casos de reativação da hepatite B, incluindo eventos fatais, foram relatados em pacientes que receberam **Imbruvica®.** O status do vírus da hepatite B (VHB) deve ser estabelecido antes de iniciar o tratamento com **Imbruvica®**. Para os pacientes que são positivos para a infecção por VHB, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Se os pacientes tiverem sorologia positiva de hepatite B, um especialista em doenças do fígado deve ser consultado antes do início do tratamento e o paciente deve ser monitorado e gerenciado de acordo com os padrões médicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Citopenias

Citopenias Grau 3 ou 4 (neutropenia, trombocitopenia e anemia) decorrentes do tratamento foram reportadas em pacientes tratados com **Imbruvica®**. O hemograma completo deve ser monitorado mensalmente.

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Casos de DPI foram relatados em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI. Se os sintomas se desenvolverem, o uso de **Imbruvica®** deve ser interrompido e a DPI deve ser controlada adequadamente. Se os sintomas persistirem, os riscos e benefícios envolvidos do tratamento de **Imbruvica®** devem ser considerados e as orientações de modificação de dose seguidas.

Arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca

Arritmias cardíacas sérias ou fatais ou insuficiência cardíaca têm ocorrido em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Pacientes com comorbidades cardíacas significantes podem estar em maior risco de eventos, incluindo eventos cardíacos súbitos fatais. Fibrilação atrial, 'flutter' atrial, taquiarritmia ventricular e insuficiência cardíaca foram relatados, especialmente em pacientes com infeções agudas ou fatores de risco cardíaco, incluindo hipertensão, *diabetes mellitus* e histórico anterior de arritmias cardíacas. Avaliação clínica apropriada do histórico e da função cardíaca deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com **Imbruvica®**. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento para sinais de deterioração clínica da função cardíaca e ser manejados clinicamente. Considere uma avaliação adicional (por exemplo: ECG, ecocardiograma), como indicado para pacientes que possuem problemas cardiovasculares. Considerar os riscos e benefícios do tratamento de **Imbruvica®** e seguir as diretrizes de modificação de dose.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral foi reportada com o tratamento de **Imbruvica®**. Pacientes com risco da síndrome de lise tumoral são aqueles com alta carga tumoral antes do tratamento. Os pacientes devem ser monitorados atentamente e precauções apropriadas devem ser tomadas.

Efeitos no Intervalo QT

Em um estudo de Fase 2, avaliações de ECG mostraram que **Imbruvica®** produz uma leve diminuição no intervalo QTcF (média 7,5 ms). Embora o mecanismo subjacente e a importância para segurança deste achado sejam desconhecidos, os médicos devem usar avaliação clínica, analisando a prescrição de ibrutinibe para pacientes em risco de encurtar ainda mais seus períodos de duração QTc (exemplo: Sindrome congênita do QT curto ou pacientes com um histórico familiar de tal síndrome).

Câncer de pele não melanoma

Cânceres de pele não melanoma ocorreram em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Os pacientes devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele não melanoma.

Hipertensão

Hipertensão ocorreu em pacientes tratados com **Imbruvica®**. Monitorar regularmente a pressão arterial em pacientes tratados com **Imbruvica®** e iniciar ou ajustar a medicação anti-hipertensiva durante todo o tratamento com **Imbruvica®**, conforme apropriado.

Informações não clínicas

Os seguintes efeitos adversos foram observados em estudos até 13 semanas de duração em ratos e cães. Verificou-se que ibrutinibe induz efeitos gastrointestinais (fezes moles/diarreia e/ou inflamação) em ratos com doses equivalentes de humanos ≥ 16 mg/kg/dia e em cães com HED ≥ 32 mg/kg/dia. Os efeitos no tecido linfoide (depleção linfoide) também foram induzidos em HEDs ≥ 28 mg/kg/dia em ratos e ≥ 32 mg/kg/dia em cães. Em ratos, observou-se atrofia de células acinares pancreáticas moderadas em HEDs ≥ 6 mg/kg/dia. Diminuiu ligeiramente o osso trabecular e cortical em ratos que administraram HEDs ≥ 16 mg/kg/dia durante 13 semanas. Todas as descobertas notáveis em ratos e cães foram revertidas total ou parcialmente após períodos de recuperação de 6 a 13 semanas.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O ibrutinibe não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos (Tg.rasH2) em doses orais de até 2000 mg/kg/dia, resultando em exposições de aproximadamente 23 (machos) a 37 (fêmeas) vezes superiores à exposição em humanos numa dose de 560 mg por dia. O ibrutinibe não tem propriedades genotóxicas quando testado em bactéria, células de mamíferos ou em camundongos.

Fertilidade

Nenhum efeito na fertilidade ou capacidade reprodutiva foram observadas em machos e fêmeas de ratos até a dose máxima testada, 100 mg/kg/dia (dose equivalente em humano 16 mg/kg/dia).

Gravidez (Categoria D)

Não há estudos adequados e bem controlados de **Imbruvica®** em gestantes. Com base nos achados em animais, **Imbruvica®** poderá causar lesão fetal quando administrado a gestantes.

Imbruvica® não deverá ser utilizado durante a gestação. Mulheres férteis devem usar medidas contraceptivas altamente eficazes enquanto estiverem sob tratamento com **Imbruvica®**. Aqueles que utilizam métodos hormonais de controle de natalidade, devem adicionar um método de barreira. Mulheres devem evitar engravidar durante a administração de **Imbruvica®** e por um mês após encerrar o tratamento. Caso este medicamento seja utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante a administração deste medicamento, a paciente deverá ser informada sobre a possível lesão fetal. O período após tratamento com **Imbruvica®** no qual é seguro engravidar é desconhecido.

Os homens deverão ser aconselhados a não conceberem filhos ou doar esperma durante o tratamento com **Imbruvica®** e por 3 meses após a conclusão do tratamento (veja "Fertilidade").

O ibrutinibe foi estudado para os efeitos no desenvolvimento embrio-fetal em ratas grávidas recebendo doses orais de 10, 40 e 80 mg/kg/dia. O ibrutinibe na dose de 80 mg/kg/dia (aproximadamente 14 vezes a ASC de ibrutinibe e 9,5 vezes a ASC do metabólito di-hidrodiol comparado a pacientes na dose de 560 mg diários) foi associado com aumento da perda pós implantação e aumento de malformações viscerais (coração e vasos maiores). O ibrutinibe na dose de ≥ 40 mg/kg/dia (≥ aproximadamente 5,6 vezes a ASC de ibrutinibe 4,0 vezes a ASC do metabólito di-hidrodiol comparado a pacientes na dose de 560 mg diários) foi associado com a diminuição do peso fetal.

O ibrutinibe também foi administrado oralmente a coelhas grávidas durante o período de organogênese em doses orais de 5, 15, e 45 mg/kg/dia. O ibrutinibe a uma dose de 15 mg/kg/dia ou superior foi associada a malformações ósseas (esterno fundido) e ibrutinibe a uma dose de 45 mg/kg/dia foi associada ao aumento da perda pós-implantação. O ibrutinibe causou malformações em coelhos numa dose de 15 mg/kg/dia [aproximadamente 2,0 vezes a exposição (ASC) em pacientes com LCM ou LZM recebendo ibrutinibe a uma dose de 560 mg por dia e 2,8 vezes a exposição em pacientes com LLC ou MW recebendo ibrutinibe a uma dose de 420 mg por dia].

Amamentação

Não se sabe se ibrutinibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves decorrentes de **Imbruvica®** em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **Imbruvica®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Fadiga, tontura e astenia foram reportados em alguns pacientes tomando **Imbruvica®** e devem ser considerados quando avaliar a capacidade do paciente para dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ibrutinibe é metabolizado primariamente pelo citocromo P450 enzima 3A4 (CYP3A4).

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ibrutinibe

O uso concomitante de **Imbruvica®** e medicamentos que inibem de modo potente ou moderado a CYP3A pode aumentar a exposição ao ibrutinibe, devendo ser evitado os inibidores potentes da CYP3A.

Inibidores potentes da CYP3A

A administração concomitante de cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A, em 18 indivíduos saudáveis, aumentou a exposição ($C_{máx}$ e $ASC_{0\text{-última}}$) ao ibrutinibe em 29 e 24 vezes, respectivamente. Num estudo dedicado de interação droga-droga em pacientes com neoplasias malignas de célula B, a coadministração de voriconazol aumentou a $C_{máx}$ e ASC em 6,7 vezes e 5,7 vezes, respectivamente. Em estudos clínicos, a exposição máxima observada ao ibrutinibe (ASC) foi $\leq$ 2 vezes em 37 pacientes tratados com inibidores leves e/ou moderados da CYP3A em comparação à exposição a ibrutinibe em 76 pacientes não tratados concomitantemente com inibidores da CYP3A. Os dados de segurança clínica em 66 pacientes tratados com inibidores moderados (n = 47) ou potentes da CYP3A (n = 19) não revelaram aumentos significativos nas toxicidades. O voriconazol e posaconazol podem ser utilizados concomitantemente com **Imbruvica®** conforme recomendações de dose na tabela abaixo. Todos os outros inibidores potentes do CYP3A (por exemplo, cetoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona e cobicistate) deverão ser evitados e uma alternativa com potencial inibidor de CYP3A menor deve ser considerada. Caso o benefício supere o risco e um inibidor potente da CYP3A deva ser utilizado, consulte as modificações de dose recomendadas na tabela abaixo.

Inibidores moderados e leves da CYP3A

Em pacientes com neoplasias malignas de célula B, a coadministração de inibidor da CYP3A, eritromicina, aumentou a $C_{máx}$ e a ASC em 3,4 vezes e 3,0 vezes, respectivamente. Caso um inibidor moderado da CYP3A (por exemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitanto, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinibe, diltiazem, fosamprenavir, imatinibe, verapamil, amiodarona, dronedarona) seja indicado, reduzir a dose de **Imbruvica®** conforme modificações de dose recomendadas na tabela abaixo.

Não é requerido ajuste de dose em combinação com inibidores leves. Monitorar o paciente rigorosamente quanto à toxicidade e seguir a orientação de modificação de dose conforme necessário. Evitar toranja ('grapefruit') e laranjas de Sevilha durante o tratamento com **Imbruvica®**, uma vez que estas contêm inibidores moderados da CYP3A (vide "Posologia e Modo de usar" e "Propriedades farmacocinéticas").

Modificações de dose recomendadas baseadas no uso do inibidor de CYP3A:

População de pacientes	Medicamento coadministrado	Dose de Imbruvica® recomendada para a duração de uso do inibidor
Malignidades de célula B	• Inibidores leves de CYP3A	420 mg ou 560 mg uma vez ao dia por indicação. Não é necessário ajustar a dose.
	• Inibidores moderados de CYP3A	280 mg uma vez ao dia.
	• O voriconazol • O posaconazol em doses inferiores ou iguais à suspensão 200 mg duas vezes ao dia	140 mg uma vez ao dia.
	• Outros inibidores potentes de CYP3A • O posaconazol em altas doses[b]	Evite usar concomitantemente e considere alternativas com menor potencial inibidor de CYP3A. Se estes inibidores serão usados a curto prazo (como anti-infecciosos por sete dias ou menos), interrompa **Imbruvica®**. Se o benefício supera o risco e é necessária uma dosagem a longo prazo com um inibidor de CYP3A (mais de sete dias), reduza a dose de **Imbruvica®** a 140 mg uma vez por dia durante o uso do inibidor.
Doença do Enxerto contra hospedeiro crônica	Inibidores leves de CYP3A	420 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose.
	Inibidores moderados de CYP3A	420 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose.
	• O voriconazol; • O posaconazol em doses inferiores ou iguais à suspensão 200 mg duas vezes ao dia.	280 mg uma vez ao dia.
	• O posaconazol em doses superiores[b]	140 mg uma vez ao dia.
	• Inibidores potentes de CYP3A	Evite usar concomitantemente e considere alternativas com menor potencial inibitório de CYP3A. Se estes inibidores serão usados a curto prazo (como anti-infecciosos por sete dias ou menos), interrompa **Imbruvica®**. Se o benefício supera o risco e é necessária uma dosagem a longo prazo (mais de sete dias) com inibidor da CYP3A4, reduza a dose de **Imbruvica®** a 140 mg uma vez por dia durante o uso do inibidor.

[a] Monitorar para reações adversas com o uso de **Imbruvica®** e interromper ou modificar a dose conforme recomendado (vide "Posologia e Modo de Usar").

[b] o posaconazol em doses mais elevadas (suspensão de posaconazol 200 mg três vezes ao dia ou 400 mg duas vezes ao dia, injeção de posaconazol IV 300 mg uma vez por dia, comprimidos de libertação tardia de posaconazol 300 mg uma vez por dia).

Após descontinuação do inibidor de CYP3A, retome a dose anterior de **Imbruvica®** (vide "Posologia e Modo de Usar")

Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de ibrutinibe

A administração de **Imbruvica®** com indutores potentes da CYP3A reduz as concentrações plasmáticas de ibrutinibe em até 90%.

Evitar o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A (por exemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína e erva de São João). Considerar agentes alternativos com menor indução de CYP3A.

Medicamentos que podem ter suas concentrações plasmáticas alteradas pelo ibrutinibe

Estudos *in vitro* indicaram que o ibrutinibe é um inibidor fraco reversível de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 e não revela inibição dependente de tempo para CYP450. O metabólito di-hidrodiol de ibrutinibe é um inibidor fraco de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2D6. O ibrutinibe e o metabólito di-hidrodiol são no máximo indutores fracos das isoenzimas CYP450 *in vitro*. No entanto, em um estudo de interação medicamentosa em pacientes com malignidades de células B, uma dose única de 560 mg de ibrutinibe não teve um efeito clinicamente significativo na exposição do substrato do CYP3A4 midazolam. No mesmo estudo, 2 semanas de tratamento com ibrutinibe com uma dose diária de 560 mg não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), no substrato CYP3A4 midazolam, nem no substrato do CYP2B6 bupropiona.

Estudos *in vitro* indicaram que o ibrutinibe não é substrato da P-gp nem de outros transportadores importantes, exceto OCT2. O metabólito di-hidrodiol e outros metabólitos são substratos de P-gp. O ibrutinibe é um inibidor leve de P-gp e da proteína de resistência ao câncer de mama (PRCM). Não se espera que ibrutinibe possua interações medicamentosas sistêmicas com substratos da P-gp. Entretanto, não se pode excluir que ibrutinibe possa inibir a P-gp intestinal e a PRCM após uma dose terapêutica. Não há dados clínicos disponíveis. Para minimizar o potencial de uma interação no trato gastrintestinal, substratos da P-gp ou PRCM com intervalo terapêutico estreito, como a digoxina ou metrotrexato, devem ser administrados pelo menos 6 horas antes ou depois de **Imbruvica®**. O ibrutinibe também pode inibir sistematicamente a PRCM e aumentar a exposição de medicamentos que são submetidos ao efluxo hepático mediado pela PRCM, como a rosuvastatina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 45 dias.

Aspecto físico

Cápsula de gelatina dura, branca e opaca, com “ibr 140mg” gravado em preto, contendo pó branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Imbruvica® deverá ser administrado via oral uma vez ao dia com um copo de água, no mesmo horário a cada dia. As cápsulas deverão ser deglutidas inteiras com água e não deverão ser abertas, quebradas ou mastigadas.

Imbruvica® não deverá ser administrado com suco de toranja ('grapefruit') ou Laranjas de Sevilha.

Imbruvica® pode ser tomado antes ou após uma refeição.

Imbruvica® deverá ser continuado até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Linfoma de célula do manto (LCM) e linfoma de zona marginal (LZM)

A dose recomendada de **Imbruvica®** para LCM e LZM é 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)

Monoterapia

A dose recomendada de **Imbruvica®** para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Combinação

A dose recomendada de **Imbruvica®** para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente. **Imbruvica®** pode ser utilizado em combinação com terapia anti-CD20 (rituximabe ou obinutuzumabe), ou em combinação com bendamustina e rituximabe. Em combinação com venetoclax, **Imbruvica®** deve ser administrado em monoterapia por 3 ciclos (1 ciclo sendo 28 dias), seguido por 12 ciclos da combinação de **Imbruvica®** com venetoclax. Para mais informações referentes ao rituximabe, bendamustina,obinutuzumabe ou venetoclax veja a bula destes produtos.

Quando utilizar **Imbruvica®** em combinação com terapia anti-CD20, recomenda-se a administração de **Imbruvica®** antes da terapia anti-CD20 quando administrado no mesmo dia.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Monoterapia

A dose recomendada de **Imbruvica®** para MW é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Combinação

A dose recomendada de **Imbruvica®** para MW é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente em combinação com rituximabe em uma dose de 375 mg/m^2 administrado por via intravenosa semanalmente por 4 semanas consecutivas (semanas 1-4), seguido por um segundo ciclo de rituximabe semanalmente por 4 semanas consecutivas (semanas 17-20) após um intervalo de 3 meses (vide "Resultados de Eficácia"). Para mais informações referentes ao rituximabe, veja a bula deste produto.

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc)

A dose recomendada de **Imbruvica®** para DECHc é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia até a progressão da DECHc, recorrência de uma doença maligna subjacente ou até não ser mais tolerada pelo paciente. Quando um paciente já não necessitar de terapia para o tratamento da DECHc, **Imbruvica®** deve ser descontinuado considerando a avaliação médica individual do paciente.

Diretrizes de modificação de dose

Modificações de dose são necessárias para o uso concomitante de inibidores moderados e potentes de CYP3A, uma vez que estes podem aumentar a exposição ao ibrutinibe (Vide item Interações Medicamentosas).

O tratamento com **Imbruvica®** deverá ser suspenso no caso de qualquer novo início ou piora da insuficiência cardíaca Grau 2, arritmias cardíacas de Grau 3, de toxicidades não hematológicas Grau ≥ 3, neutropenia Grau ≥ 3 com infecção ou febre ou toxicidades hematológicas Grau 4.

Após a resolução dos sintomas de toxicidade para Grau 1 ou valor basal (recuperação), retomar o tratamento com **Imbruvica®** na dose recomendada de acordo com as tabelas abaixo.

As modificações de dose recomendadas para eventos não cardíacos são descritas abaixo:

Eventos	**Ocorrência da toxicidade**	**Modificação de dose para LCM/LZM após recuperação**	**Modificação de dose para LLC/LLPC/MW/DECHc após recuperação**
Toxicidades não hematológicas Graus 3 ou 4 Neutropenia Graus 3 ou 4 com infecção ou febre Toxicidades hematológicas Grau 4	Primeira*	reiniciar em 560 mg ao dia	reiniciar em 420 mg ao dia
	Segunda	reiniciar em 420 mg ao dia	reiniciar em 280 mg ao dia
	Terceira	reiniciar em 280 mg ao dia	reiniciar em 140 mg ao dia
	Quarta	descontinuar **Imbruvica®**	
* Ao retomar o tratamento, reiniciar na mesma ou em menor dose de acordo com a avaliação de risco-benefício. Na recorrência da toxicidade, reduzir a dose diária em 140 mg.			

As modificações de dose recomendadas para eventos de insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca são descritas abaixo:

Eventos	**Ocorrência da toxicidade**	**Modificação de dose para LCM/LZM após recuperação**	**Modificação de dose para LLC/LLPC/MW/DECHc após recuperação**
Insuficiência cardíaca Grau 2	Primeira	reiniciar em 420 mg ao dia	reiniciar em 280 mg ao dia
	Segunda	reiniciar em 280 mg ao dia	reiniciar em 140 mg ao dia
	Terceira	descontinuar **Imbruvica®**	
Arritmia cardíaca Grau 3	Primeira	reiniciar em 420 mg ao dia†	reiniciar em 280 mg ao dia†
	Segunda	descontinuar **Imbruvica®**	
Insuficiência cardíaca Graus 3 ou 4 Arritmia cardíaca Grau 4	Primeira	descontinuar **Imbruvica®**	
† Avaliar o risco-benefício antes de retomar o tratamento			

Dose omitida

Caso uma dose de **Imbruvica®** não seja administrada no horário programado, esta poderá ser administrada o quanto antes possível no mesmo dia, com retorno ao regime normal no dia seguinte. O paciente não deverá administrar doses adicionais para compensar a dose omitida.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (≤ 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **Imbruvica®** não foram avaliadas em crianças.

Insuficiência renal

O ibrutinibe possui depuração renal mínima. Não foram realizados estudos clínicos específicos em pacientes que apresentam insuficiência renal. Pacientes com insuficiência renal leve ou moderada foram tratados em estudos clínicos de **Imbruvica®**. Não é necessário ajuste de dose para pacientes que apresentam insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min). Deve ser mantida a hidratação e monitoração periódica dos níveis séricos de creatinina. Não há dados em pacientes que apresentam insuficiência renal grave ou em diálise (vide "Propriedades farmacocinéticas").

Insuficiência hepática

O ibrutinibe é metabolizado pelo fígado. Em um estudo de insuficiência hepática, os dados demostraram um aumento na exposição ao ibrutinibe (vide "Propriedades farmacocinéticas"). Para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A), a dose recomendada é 280 mg ao dia (duas cápsulas). Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B), a dose recomendada é 140 mg ao dia (uma cápsula). Os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade ao **Imbruvica®** e seguindo o guia de modificação de dose conforme necessário. Não é recomendado administrar **Imbruvica®** em pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh classe C).

Doença cardíaca severa

Pacientes com doença cardiovascular severa foram excluídos do estudo clinico de **Imbruvica®.**

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas (RA) serão apresentadas. Reações adversas são eventos adversos que têm sido considerados de causa razoavelmente associada ao uso de ibrutinibe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com ibrutinibe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, uma vez que os estudos clínicos são realizados sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento, podendo não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança baseou-se em na análise compilada de 1981 pacientes tratados com **Imbruvica®** em quatro estudos clínicos de Fase 2 e oito estudos clínicos de Fase 3 randomizados, além de dados de experiência pós comercialização.

Pacientes tratados para LCM em estudos clínicos receberam **Imbruvica®** a 560 mg uma vez por dia e pacientes tratados para LLC ou MW em estudos clínicos receberam **Imbruvica®** em 420 mg uma vez por dia. Todos os pacientes em estudos clínicos receberam **Imbruvica®** até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente, exceto para estudos com **Imbruvica®** em combinação com venetoclax nos quais os pacientes receberam tratamento de duração fixa (Estudos CLL3011 e PCYC-1142-CA). A duração média do tratamento com **Imbruvica®**, a partir dos dados coletados, foi de 14,7 meses. A duração mediana do tratamento para LLC / LLPC foi de 14,7 meses (até 52 meses); para LCM foi de 11,7 meses (até 28 meses); e para MW foi de 21,6 meses (até 37 meses).

As reações adversas mais comumente apresentadas (≥ 20%) foram: diarreia, neutropenia, dor musculoesquelética, hemorragia (ex.: hematomas), erupção cutânea, náusea, trombocitopenia, artralgia e infecção no trato respiratório superior. As reações adversas de Graus 3 e 4 mais comuns apresentadas (≥ 5%) foram: neutropenia, linfocitose, trombocitopenia, hipertensão e pneumonia. Fadiga e dor abdominal também foram reportadas durante os estudos clínicos.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas em pacientes tratados com ibrutinibe para malignidades de células B e reações adversas pós comercialização estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. As frequências estão definidas como:

Reação muito comum (≥ 1/10)

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (≥1/10,000 e <1/1,000)

Desconhecido (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de acordo com a gravidade.

Reações adversas notificadas nos estudos clínicos ou durante a pós-comercialização do produto em pacientes com malignidades de células B[†]

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência	Todos os graus (%)	Frequência	Grau 3-4 (%)
Infecções e infestações	Pneumonia[*#]	Muito comum	12	Comum	7
	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	21	Comum	1
	Infecção de pele[*]	Muito comum	15	Comum	2
	Sepses*[#]	Comum	3	Comum	3
	Infecção do trato urinário	Comum	9	Comum	1
	Sinusite[*]	Comum	9	Comum	1
	Infecções criptocócicas[*]	Incomum	<1	Desconhecido	0
	Infecções por *Pneumocystis*[*#]	Incomum	<1	Incomum	<1
	Infecções por *Aspergillus*[*]	Incomum	<1	Incomum	<1
	Reativação de Hepatite B[@#]	Incomum	<1	Incomum	<1
Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos)	Câncer de pele não melanoma[*]	Comum	5	Comum	1
	Carcinoma de células basais	Comum	3	Incomum	<1
	Carcinoma de células escamosas	Comum	1	Incomum	<1
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia	Muito comum	39	Muito comum	31
	Trombocitopenia	Muito comum	29	Comum	8
	Linfocitose[*]	Muito comum	15	Muito comum	11
	Neutropenia febril	Comum	4	Comum	4
	Leucocitose	Comum	4	Comum	4
	Síndrome Leucostase	Rara	<1	Incomum	<1
Distúrbios do sistema imune	Doença pulmonar intersticial[*#]	Comum	2	Incomum	<1
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hiperuricemia	Comum	9	Comum	1
	Síndrome de lise tumoral[a]	Incomum	1	Comum	1
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum	12	Incomum	<1
	Cefaleia	Muito comum	19	Comum	1
	Neuropatia periférica[*]	Comum	7	Incomum	<1
	Acidente cerebrovascular[#]	Incomum	<1	Incomum	<1

	Ataque isquêmico transitório	Incomum	<1	Incomum	<1
	Acidente vascular encefálico isquêmico[#]	Incomum	<1	Incomum	<1
Distúrbios oculares	Visão turva	Comum	6	Desconhecido	0
	Hemorragia ocular[‡]	Incomum	<1	Desconhecido	0
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca[*#]	Comum	2	Comum	1
	Fibrilação atrial	Comum	8	Comum	4
	Taquiarritmia ventricular[*#]	Incomum	1	Incomum	<1
	Parada cardíaca[#]	Incomum	<1	Incomum	<1
Distúrbios vasculares	Hemorragia[*#]	Muito comum	35	Comum	1
	Hematomas[*]	Muito comum	27	Incomum	<1
	Hipertensão[*]	Muito comum	18	Comum	8
	Epistaxe	Comum	9	Incomum	<1
	Petéquia	Comum	7	Desconhecido	0
	Hematoma subdural[#]	Incomum	1	Incomum	<1
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	47	Muito comum	4
	Vômito	Muito comum	15	Comum	1
	Estomatite[*]	Muito comum	17	Comum	1
	Náusea	Muito comum	31	Comum	1
	Constipação	Muito comum	16	Incomum	<1
	Dispepsia	Muito comum	11	Incomum	<1
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática[*#]	Incomum	<1	Incomum	<1
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea[*]	Muito comum	34	Comum	3
	Urticária	Comum	1	Incomum	<1
	Eritema	Comum	3	Incomum	<1
	Onicólise	Comum	4	Desconhecido	0
	Angiodema	Incomum	<1	Incomum	<1
	Paniculite[*]	Incomum	<1	Incomum	<1
	Dermatose neutrofílica[*]	Incomum	<1	Incomum	<1
	Granuloma piogênico	Incomum	<1	Desconhecido	0
	Síndrome de Stevens-Johnson[a]	Rara	<1	Incomum	<1
Distúrbios do musculo esquelético e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito comum	24	Muito comum	2
	Espasmos musculares	Muito comum	15	Incomum	<1
	Dor musculoesquelética[*]	Muito comum	36	Comum	3
Distúrbios renais e urinários	Lesão renal aguda[#]	Comum	<2	Incomum	<1
Distúrbios gerais e condições do site de administração	Febre	Muito comum	19	Comum	1
	Edema periférico	Muito comum	16	Comum	1
Investigacionais	Aumento da creatinina sanguínea	Muito comum	10	Incomum	<1

† As frequências foram arredondadas para os números inteiros mais próximos.

* Inclui múltiplos termos de reações adversas.

‡ Em alguns casos associado com perda de visão

Inclui eventos com resultados fatais.

@ Termo de nível inferior (LLT) utilizado para seleção.

Segurança a longo prazo

Os dados de segurança de tratamento a longo prazo com **Imbruvica®** ao longo de 5 anos de 1284 pacientes (LLC/LLPC sem tratamento prévio n = 162, LLC/LLPC recidivada/refratária n = 646, LCM recidivado/refratário n = 370 e MW n = 106) foram analisados. A duração mediana do tratamento para LLC/LLPC foi de 51 meses (variação de 0,2 a 98 meses), com 70% e 52% dos pacientes recebendo tratamento por mais de 2 anos e 4 anos, respectivamente. A duração mediana do tratamento para LCM foi de 11 meses (variação de 0 a 87 meses), com 31% e 17% dos pacientes recebendo tratamento por mais de 2 anos e 4 anos, respectivamente. A duração mediana do tratamento para MW foi de 47 meses (variação de 0,3 a 61 meses), com 78% e 46% dos pacientes recebendo tratamento por mais de 2 anos e 4 anos, respectivamente. O perfil de segurança globalmente conhecido dos pacientes expostos à **Imbruvica®** permaneceu consistente, exceto por um aumento crescente na prevalência de hipertensão, não foram identificadas novas preocupações de segurança. A prevalência de hipertensão grau 3 ou maior 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%.

Descontinuação e redução de dose devido a reações adversas

Dos 1981 pacientes tratados com **Imbruvica®** para malignidades de células B, 6% descontinuaram o tratamento principalmente devido a reações adversas. Incluindo pneumonia, fibrilação atrial, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia e erupção cutânea. Reações adversas que levaram a redução de dose ocorreram em aproximadamente 8% dos pacientes.

Pacientes idosos

Dos 1981 pacientes tratados com **Imbruvica®**, 50% tinham 65 anos de idade ou mais. Pneumonia Grau 3 ou mais (11% dos pacientes com ≥ 65 anos de idade contra 4% dos pacientes < 65 anos de idade) e trombocitopenia (11% dos pacientes com ≥ 65 anos de idade contra 5% dos pacientes com < 65 anos de idade) ocorreram com maior frequência (≥ 5%) entre os pacientes idosos tratados com **Imbruvica®**.

Leucostase

Foram observados casos isolados de leucostase (veja “Advertências e Precauções”).

- Linfoma de zona marginal

Os dados descritos a seguir refletem a exposição à **Imbruvica®** em um estudo clínico aberto que incluiu 63 pacientes com LZM, os quais receberam pelo menos uma terapia prévia.

As reações adversas com ocorrência mais comum no estudo de LZM (≥ 20%) foram fadiga, diarreia, equimose, dor musculoesquelética, anemia, hemorragia, erupção cutânea, náusea, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tosse, dispneia e infecção do trato respiratório superior.

Descontinuação e redução de dose devido a Reações Adversas

Treze porcento dos pacientes recebendo **Imbruvica®** no estudo de LZM descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. As reações adversas que levaram a redução de dose ocorreram em aproximadamente 10% dos pacientes.

As reações adversas descritas na tabela a seguir refletem a exposição ao **Imbruvica®** com uma duração mediana de 11,6 meses no estudo de LZM.

As reações adversas estão listadas abaixo por Classe de sistemas de órgãos e frequência. A frequência está definida como:

Reação muito comum (≥ 1/10)

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações adversas relatadas em ≥ 10% dos pacientes com LZM tratados com uma dose de 560 mg de Imbruvica® - Estudo 1121 (N=63)					
Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência	Todos os graus (%)	Frequência	Graus 3-4 (%)
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	21	Desconhecido	0
	Sinusite*	Muito comum	19	Desconhecido	0
	Bronquite	Muito comum	11	Desconhecido	0
	Pneumonia*	Muito comum	11	Muito comum	10
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum	33	Muito comum	14
	Trombocitopenia*	Muito comum	25	Comum	2
	Neutropenia*	Comum	8	Comum	8
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Diminuição de apetite	Muito comum	16	Comum	2
	Hiperuricemia	Muito comum	16	Desconhecido	0
	Hipoalbuminemia	Muito comum	14	Desconhecido	0
	Hipocalemia	Muito comum	13	Desconhecido	0
Distúrbios psquiátricos	Ansiedade	Muito comum	16	Comum	2
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum	19	Desconhecido	0
	Cefaleia	Muito comum	13	Desconhecido	0
Distúrbios vasculares	Hemorragia*	Muito comum	30	Desconhecido	0
	Hipertensão*	Muito comum	14	Comum	5
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Muito comum	22	Comum	2
	Dispneia	Muito comum	21	Comum	2
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	43	Comum	5
	Náusea	Muito comum	25	Desconhecido	0
	Dispepsia	Muito comum	19	Desconhecido	0
	Estomatite*	Muito comum	17	Comum	2
	Dor abdominal	Muito comum	16	Comum	2
	Constipação	Muito comum	14	Desconhecido	0
	Dor abdominal superior	Muito comum	13	Desconhecido	0
	Vômito	Muito comum	11	Comum	2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Equimose*	Muito comum	41	Desconhecido	0

	Erupção cutânea*	Muito comum	29	Comum	5
	Coceira	Muito comum	14	Desconhecido	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética*	Muito comum	40	Comum	3
	Artralgia	Muito comum	24	Comum	2
	Espasmos musculares	Muito comum	19	Comum	3
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Muito comum	44	Comum	6
	Edema periférico	Muito comum	24	Comum	2
	Pirexia	Muito comum	17	Comum	2

*Inclui múltiplos termos de reação adversa.

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao **Imbruvica®** em um estudo clínico aberto, que incluiu 42 pacientes com DECHc após falha na terapia com corticosteroide de primeira linha e necessitando de terapia adicional.

As reações adversas mais frequentes no estudo da DECHc (≥ 20%) foram fadiga, contusões, diarreia, estomatite, espasmos musculares, náuseas, hemorragias e pneumonia. A fibrilação atrial ocorreu em um paciente (2%), que foi de Grau 3.

Descontinuação e redução de dose devido a reações adversas

Vinte e quatro por cento dos pacientes que receberam **Imbruvica®** no estudo da DECHc interromperam o tratamento devido a reações adversas. As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 26% dos pacientes.

As reações adversas descritas na tabela abaixo refletem a exposição à **Imbruvica®** com uma duração mediana de 4,4 meses no estudo da DECHc.

Reações adversas relatadas em ≥ 10% dos pacientes com DECHc tratados com 420 mg de Imbruvica® - Estudo 1129 (N=42)					
Classe de sistema de órgãos	Reação Adversa	Frequência	Todos os graus (%)	Frequência	Grau 3-4 (%)
Infecções e infestações	Pneumonia*	Muito comum	21	Muito comum	10
	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	19	Desconhecido	0
	Sepse*	Muito comum	10	Muito comum	10
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipocalemia	Muito comum	12	Comum	7
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum	17	Comum	5
Distúrbios vasculares	Hemorragia*	Muito comum	26	Desconhecido	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Muito comum	14	Desconhecido	0
	Dispneia	Muito comum	12	Comum	2
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	36	Muito comum	10
	Estomatite*	Muito comum	29	Comum	2
	Náusea	Muito comum	26	Desconhecido	0
	Constipação	Muito comum	12	Desconhecido	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Equimose*	Muito comum	41	Desconhecido	0
	Erupção cutânea*	Muito comum	12	Desconhecido	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Muito comum	29	Comum	2
	Dor musculoesquelética*	Muito comum	14	Comum	5

Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Muito comum	57	Muito comum	12
	Pirexia	Muito comum	17	Comum	5
	Edema periférico	Muito comum	12	Desconhecido	0
Ferimento, envenenamento e complicações de procedimento	Queda	Muito comum	17	Desconhecido	0
*Inclui múltiplos termos de reação adversa.					

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Há dados limitados sobre os efeitos da superdosagem de **Imbruvica®**. Não foi atingida dose máxima tolerada no estudo de Fase 1 no qual os pacientes receberam até 12,5 mg/kg/dia (1400 mg/dia). Em um estudo separado, um sujeito saudável que recebeu a dose de 1680 mg experimentou aumentos reversíveis de enzimas hepáticas Grau 4 [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)]. Não há antídoto específico para **Imbruvica®**. Pacientes que ingeriram mais que a dose recomendada deverão ser monitorados atentamente e receber o tratamento de suporte adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3412

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Catalent Clinical Trials Supplies LLC – Kansas City – EUA

Embalado (emb. primária) por:

AndersonBrecon, Inc. – Rockford – EUA

Embalado (emb. secundária) por:

AndersonBrecon, Inc. – Rockford – EUA

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira.

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

® Marca Registrada

Codesenvolvido pela Pharmacyclics Switzerland GmbH

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/10/2023.

CCDS 2301

VPS TV 15.0