

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou em primeira linha na presença de deleção 17p ou mutação TP53, em doentes inadequados para quimio-imunoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Linfoma das células do manto

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

Leucemia linfocítica crónica

A dose recomendada para o tratamento de LLC é de 420 mg (três cápsulas), uma vez por dia.

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente.

Ajuste da dose

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

A dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 140 mg, uma vez por dia (uma cápsula), quando utilizado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4.

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

A terapêutica com IMBRUVICA deve ser interrompida em caso de qualquer novo aparecimento ou agravamento de grau ≥ 3 da toxicidade não hematológica, neutropenia de grau igual ou superior a 3 com infecção ou febre ou toxicidade hematológica de grau 4. Assim que os sintomas de toxicidade diminuam para grau 1 ou para o nível basal (recuperação), a terapêutica com IMBRUVICA pode ser reiniciada com a dose inicial. Se a toxicidade reaparecer, a dose única diária deve ser reduzida em uma cápsula (140 mg). Se necessário, pode ser considerada uma segunda redução de dose de 140 mg. Se estas toxicidades persistirem ou recorrerem após estas duas reduções, o medicamento deve ser descontinuado.

As modificações da dose recomendadas encontram-se descritas abaixo:

Ocorrência de toxicidade	Modificação da dose para LCM após recuperação	Modificação da dose para LLC após recuperação
Primeira	recomeçar com 560 mg por dia	recomeçar com 420 mg por dia
Segunda	recomeçar com 420 mg por dia	recomeçar com 280 mg por dia
Terceira	recomeçar com 280 mg por dia	recomeçar com 140 mg por dia
Quarta	descontinuar IMBRUVICA	descontinuar IMBRUVICA

Doses omitidas

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste específico da dose nos doentes idosos (≥ 65 anos).

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Os doentes com níveis de aspartato transaminase sérica (AST/SGOT) ou alanina transaminase (ALT/SGPT) $\geq 3,0$ vezes o limite superior normal (LSN) foram excluídos dos estudos clínicos com IMBRUVICA. Num ensaio dedicado ao compromisso hepático, realizado em doentes não-oncológicos, os dados preliminares demonstraram um aumento na exposição ao ibrutinib (ver secção 5.2). Para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A), a dose recomendada é de 280 mg por dia (duas cápsulas). Para doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B), a dose recomendada é de 140 mg por dia (uma cápsula). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade por IMBRUVICA e, se necessário, devem ser seguidas as orientações para a modificação da dose. A administração de IMBRUVICA em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) não é recomendada.

Doença cardíaca grave

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos hemorrágicos

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

Os doentes foram excluídos da participação nos estudos de fase 2 e 3 com IMBRUVICA caso necessitassem de varfarina ou outro antagonista da vitamina K. A varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não devem ser administrados concomitantemente com IMBRUVICA. Os suplementos, tais como o óleo de peixe e as formulações de vitamina E, devem ser evitados. A utilização de IMBRUVICA em doentes que necessitem de outros anticoagulantes ou de medicamentos que inibem a função plaquetária pode aumentar o risco de hemorragia, devendo ser tomados cuidados especiais se for utilizada terapêutica anticoagulante. Os doentes com diátese hemorrágica congénita não foram estudados.

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

Leucostase

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

Infeções

Foram observadas infeções (incluindo sépsis, sépsis neutropénica, infeções bacterianas, virais ou fúngicas) em doentes tratados com IMBRUVICA. Algumas destas infeções foram associadas a hospitalização e morte. A maioria dos doentes com infeções fatais apresentava igualmente neutropenia. Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de febre, neutropenia e infeções, devendo ser instituída uma terapêutica anti-infecciosa apropriada, conforme indicado.

Citopenias

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

Fibrilhação auricular/Palpitações

Foram observados casos de fibrilhação auricular e *flutter* auricular em doentes tratados com IMBRUVICA, particularmente em doentes com fatores de risco cardíacos, infeções agudas e história prévia de fibrilhação auricular. Deve ser realizada uma monitorização clínica periódica de fibrilhação auricular em todos os doentes. Os doentes que desenvolvem sintomas arrítmicos ou que têm aparecimento de dispneia devem ser avaliados clinicamente e, se indicado, devem realizar um eletrocardiograma (ECG).

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

Efeitos no intervalo QT

Num estudo de fase 2, as avaliações do ECG demonstraram que IMBRUVICA origina uma ligeira redução do intervalo QTcF (média de 7,5 ms). Apesar de o mecanismo subjacente e a relevância da segurança destas observações não ser conhecida, os médicos devem utilizar o seu julgamento clínico para decidir quanto à prescrição de ibrutinib em doentes em risco de sofrer uma maior redução do intervalo QTc (ex: Síndrome Congénita do Intervalo QT curto ou doentes com história familiar desta síndrome).

Interações farmacológicas

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

Mulheres com potencial para engravidar

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ibrutinib

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

Inibidores fortes do CYP3A4

A co-administração de cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A4, em 18 indivíduos saudáveis em condições de jejum, aumentou a exposição (C_{max} e AUC) a ibrutinib em 29 e 24 vezes, respetivamente. Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores fortes do CYP3A4, tais como a claritromicina, podem aumentar a AUC de ibrutinib num fator de 14. Os inibidores fortes do CYP3A4 (ex. cetoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol,

nefazadona e cobicistate) devem ser evitados. Se os benefícios superarem os riscos e for necessário utilizar um inibidor forte do CYP3A4, a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 140 mg (uma cápsula) ou o tratamento temporariamente suspenso (durante 7 dias ou menos). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário. (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores moderados do CYP3A4

Simulações que utilizam condições de jejum sugerem que inibidores moderados do CYP3A4, tais como o diltiazem, a eritromicina e o voriconazol, podem aumentar a AUC de ibrutinib num fator de 5-9. Os inibidores moderados do CYP3A4 (ex. voriconazol, eritromicina, amprenavir, apreptant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona) devem ser evitados. Se for necessário utilizar um inibidor moderado do CYP3A4, a dose de IMBRUVICA deve ser reduzida para 140 mg (uma cápsula) ao longo da duração do tratamento com o inibidor. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidade e as orientações para modificação da dose devem ser seguidas, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores fracos do CYP3A4

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

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

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de ibrutinib

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

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

Como a solubilidade de ibrutinib é dependente do pH, existe um risco teórico de que os medicamentos que aumentem o pH do estômago (ex: inibidores da bomba de prótons) possam reduzir a exposição a ibrutinib. Esta interação ainda não foi estudada *in vivo*.

Agentes que podem sofrer alteração das concentrações plasmáticas devido a ibrutinib

In vitro, o ibrutinib é um inibidor da P-gp. Como não estão disponíveis dados clínicos sobre esta interação, não se pode excluir o facto de o ibrutinib poder inibir a P-gp intestinal após uma dose terapêutica. De forma a evitar uma potencial interação no trato gastrointestinal, os substratos da P-gp com uma janela terapêutica estreita, tais como a digoxina, devem ser tomados, pelo menos, 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA.

Existe o risco de ibrutinib poder inibir o CYP3A4 intestinal e, como tal, aumentar a exposição dos substratos do CYP3A4 com uma elevada contribuição no metabolismo do CYP3A4 intestinal, na

extração de primeira passagem. Esta interação não foi estudada *in vivo* e a sua relevância clínica é, de momento, desconhecida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar /Contraceção nas mulheres

A utilização em animais revela que IMBRUVICA pode provocar lesões fetais quando administrado em mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com IMBRUVICA e durante três meses após o final do tratamento. Portanto, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com IMBRUVICA e três meses após suspenderem o tratamento. Atualmente desconhece-se se ibrutinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizem contraceptivos hormonais devem adicionar um segundo método de barreira.

Gravidez

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

Amamentação

Desconhece-se se ibrutinib ou os seus metabolitos são excretados ou não no leite materno. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/crianças. Deve-se suspender a amamentação durante o tratamento com IMBRUVICA.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é baseado em dados agregados obtidos a partir de 357 doentes tratados com IMBRUVICA em dois estudos clínicos de fase 2 e num estudo aleatorizado de fase 3. Os doentes tratados para o LCM receberam IMBRUVICA a 560 mg uma vez por dia, e os doentes tratados para LLC receberam IMBRUVICA a 420 mg uma vez por dia. Todos os doentes receberam IMBRUVICA até progressão da doença ou até deixar de ser tolerado.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$), foram diarreia, dor músculo-esquelética, infeção do trato respiratório superior, nódos negros, exantema, náuseas, febre, neutropenia e obstipação. As reações adversas de grau 3/4 ($\geq 5\%$) mais frequentes foram anemia, neutropenia, pneumonia e trombocitopenia.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas emergentes do tratamento para LCM ou LLC estão listadas abaixo, por classe de sistemas de órgãos e grupos de frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$). Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas emergentes do tratamento para LCM, LLC, em doentes tratados com ibrutinib (N=357)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência (Todos os graus)	Reação adversa medicamentosa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia*
		Infeção do trato respiratório superior
		Sinusite*
	Frequentes	Sépsis*
		Infeção do trato urinário
Infeções cutâneas*		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia
		Trombocitopenia
		Anemia
	Frequentes	Neutropenia febril
		Leucocitose
		Linfocitose
Pouco frequentes	Leucoestase	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Desidratação
		Hiperuricemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas
		Cefaleia
Afecções oculares	Frequentes	Visão turva
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilação auricular
Vasculopatias	Muito frequentes	Hemorragia*
		Contusão*
		Petéquias
	Frequentes	Hematoma subdural
		Epistaxe
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
		Vômito
		Estomatite*
		Náusea
		Obstipação
	Frequentes	Boca seca
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Exantema*
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
		Dor musculoesquelética*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia
		Edema periférico

* Inclui múltiplos termos de reações adversas.

Descontinuação e redução da dose devido a EAs

Aproximadamente 6% dos 357 doentes tratados com IMBRUVICA para LLC ou LCM descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. Estes incluem infeções e hematomas subdurais. Os acontecimentos adversos que conduziram a redução da dose ocorreram em, aproximadamente, 8% dos doentes.

Idosos

Dos 357 doentes tratados com IMBRUVICA, 60% tinham idade igual ou superior a 65 anos. Os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente nos doentes idosos tratados com IMBRUVICA foram pneumonia, anemia, tonturas, fibrilação auricular, infeção do trato urinário e obstipação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Os dados sobre os efeitos da sobredosagem com IMBRUVICA são limitados. Não se atingiu a dose máxima tolerada no estudo de fase 1, no qual os doentes receberam até 12,5 mg/kg/dia (1.400 mg). Não existe um antídoto específico para IMBRUVICA. Os doentes que ingerirem mais do que a dose recomendada devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber o tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01XE27.

Mecanismo de ação

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

Linfocitose

Ao iniciar o tratamento, foi observado um aumento reversível da contagem de linfócitos (i.e. aumento $\geq 50\%$ em relação aos valores basais e acima da contagem absoluta de 5.000/mcl), normalmente associado à redução da linfadenopatia, em cerca de três quartos dos doentes com LLC em recaída ou refratário tratados com IMBRUVICA. Este efeito também foi observado em cerca de um terço dos doentes com LCM em recaída ou refratário tratados com IMBRUVICA. A linfocitose observada é um efeito farmacodinâmico e não deve ser considerada como progressão da doença na ausência de outras observações clínicas. Em ambos os tipos de doença, a linfocitose ocorre tipicamente durante as primeiras semanas da terapêutica com IMBRUVICA (mediana de tempo de 1,1 semanas) e normalmente desaparece dentro de uma duração mediana de 8,0 semanas em doentes com LCM e 18,7 semanas em doentes com LLC. Em alguns doentes observou-se um grande aumento do número de linfócitos circulantes (ex. > 400.000/mcl).

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma de células do manto

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LCM em recaída ou refratário foram avaliadas num único estudo de fase 2, aberto e multicêntrico (PCYC-1104-CA), envolvendo 111 doentes. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 40 a 84 anos), sendo que 77% eram homens e 92% eram caucasianos. Os doentes com uma pontuação de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) igual ou superior a 3 foram excluídos do estudo. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 42 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 3

(intervalo de 1 a 5 tratamentos), incluindo 35% com quimioterapia de alta dose, 43% com bortezomib, 24% com lenalidomida e 11% com transplante autólogo ou alogénico de células estaminais. No nível basal, 39% dos doentes tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 49% tinham uma pontuação de risco elevado no *Simplified MCL International Prognostic Index (MIPI)* e 72% tinham doença avançada (envolvimento extranodal e/ou da medula óssea) aquando da triagem.

Foram administrados 560 mg de IMBRUVICA, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios revistos do Grupo de Trabalho Internacional (GTI) para o linfoma não-Hodgkin (LNH). O objetivo primário deste estudo foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador. As respostas a IMBRUVICA são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 2: Taxa de resposta global (TRG) e duração da resposta (DR) em doentes LCM em recaída ou refratário (Estudo PCYC-1104-CA)

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

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa;
RP = resposta parcial; NO = não obtido

Os dados de eficácia foram adicionalmente avaliados por um Comité de Revisão Independente (CRI), demonstrando uma TRG de 69%, com uma taxa de resposta completa (RC) de 21% e uma taxa de resposta parcial (RP) de 48%. A mediana de DR estimada pelo CRI foi de 19,6 meses. A resposta global a IMBRUVICA foi independente dos tratamentos prévios, incluindo bortezomib e lenalidomida, ou fatores de risco/prognóstico subjacentes, doença volumosa, género ou idade.

Leucemia linfocítica crónica

A segurança e eficácia de IMBRUVICA em doentes com LLC foram demonstradas num estudo não controlado e num estudo aleatorizado e controlado. O estudo aberto, multicêntrico (PCYC-1102-CA) incluiu 51 doentes com LLC em recaída ou refratário, que receberam 420 mg, uma vez por dia. IMBRUVICA foi administrado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi de 68 anos (intervalo de 37 a 82 anos), a mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 80 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 4 (intervalo de 1 a 12 tratamentos), incluindo 92,2% com um análogo de nucleósidos, 98,0% com rituximab, 86,3% com um alquilador, 39,2% com bendamustina e 19,6% com ofatumumab. Na avaliação basal, 39,2% dos doentes apresentavam um Estadio IV de Rai, 45,1% tinham doença volumosa (≥ 5 cm), 35,3% apresentavam deleção 17p e 31,4% apresentavam deleção 11q.

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

Foi realizado um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e aberto de IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) em doentes LLC em recaída ou refratária. Os doentes (n = 391) foram aleatorizados 1:1 para receberem 420 mg de IMBRUVICA, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou até receberem 12 doses de ofatumumab (300/2,000 mg). Cinquenta e sete doentes aleatorizados para receber ofatumumab foram transferidos para receber IMBRUVICA após progressão da doença. A mediana de idade foi de 67 anos (intervalo de 30 a 88 anos), 68% eram homens, e 90% eram caucasianos. Todos os doentes tinham uma pontuação de

desempenho na ECOG basal de 0 ou 1. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 91 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi de 2 (intervalo de 1 a 13 tratamentos). Na avaliação basal, 58% dos doentes tinham, pelo menos, um tumor ≥ 5 cm. Trinta e dois por cento dos doentes tinham uma deleção 17p e 31% tinham deleção 11q.

A Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) avaliada por um Comitê de Revisão Independente (CRI), de acordo com os critérios GTILLC, indicou uma redução estatisticamente significativa de 78% no risco de morte ou progressão para doentes no grupo de IMBRUVICA. A análise da Sobrevivência Global (SG) demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 57% no risco de morte no grupo de doentes a tomar IMBRUVICA. A Tabela 3 apresenta os resultados de eficácia para o Estudo PCYC-1112-CA.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com Leucemia linfocítica crônica (Estudo PCYC-1112-CA)

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

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

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

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

^d Por CRI, é necessário repetir TCs para confirmar resposta.

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

A eficácia foi semelhante entre todos os subgrupos analisados, incluindo em doentes com e sem deleção 17p, um fator de estratificação pré-especificado (Figura 2).

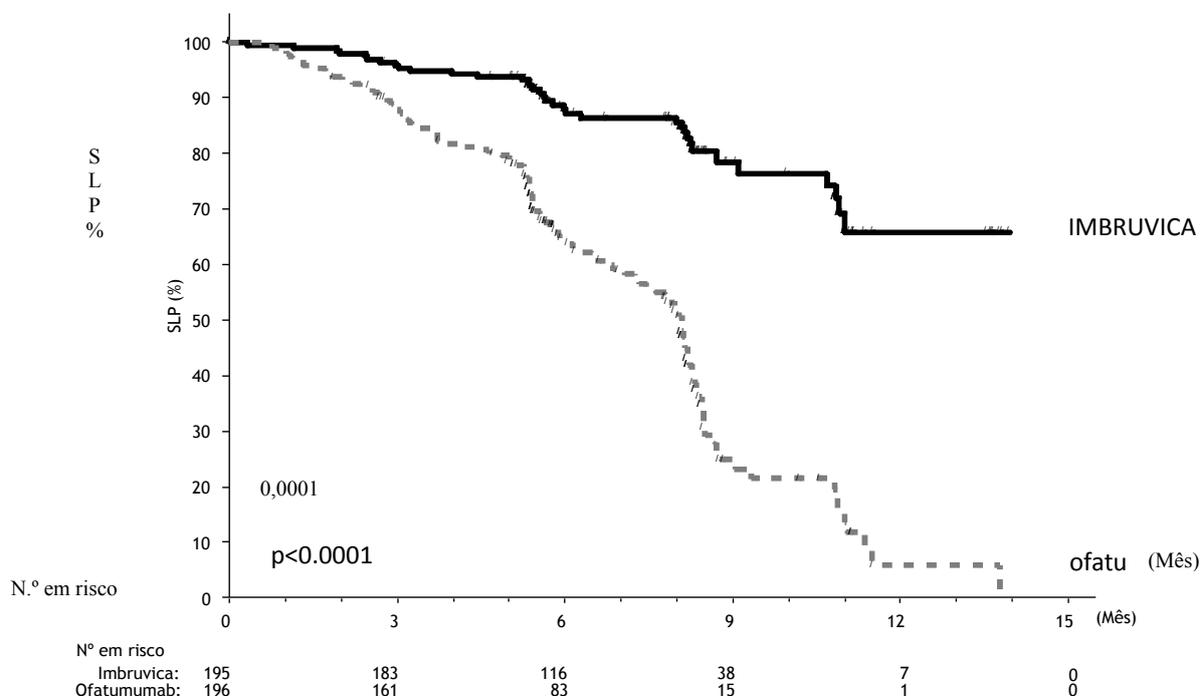
Tabela 4: Análise de subgrupos de SLP (Estudo PCYC-1112-CA)

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

Hazard ratio baseado na análise não estratificada.

As curvas de Kaplan-Meier para a SLP são apresentadas nas Figuras 1.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier da Sobrevivência livre de progressão (População ITT) no Estudo PCYC-1112- CA



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IMBRUVICA em todos os subgrupos da população pediátrica com LCM e LLC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

O ibrutinib é metabolizado primeiramente pelo CYP3A4 para produzir um metabolito dihidrodiol com uma atividade inibidora do CTB, aproximadamente, 15 vezes inferior à do ibrutinib. O envolvimento

do CYP2D6 no metabolismo do ibrutinib parece ser mínimo. Deste modo, não são necessárias precauções em doentes com diferentes genótipos CYP2D6.

Eliminação

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

Populações especiais

Idosos

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

População pediátrica

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com IMBRUVICA em doentes com idade inferior a 18 anos.

Género

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

Raça

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

Peso corporal

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

O ibrutinib é metabolizado no fígado. Os dados preliminares obtidos num estudo dedicado ao compromisso hepático em doentes não oncológicos aos quais foi administrada uma única dose de 140 mg deste medicamento, mostraram um aumento de, aproximadamente, 4, 8 e 9 vezes da exposição a ibrutinib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n = 6), moderado (n = 10) e grave (n = 8), respetivamente. A fração livre de ibrutinib também aumentou com o grau de compromisso, sendo 3,0; 3,8 e 4,8% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, em comparação com 3,3% encontrado no plasma de controlos saudáveis emparelhados no âmbito deste estudo. Estima-se que o aumento da exposição a ibrutinib livre seja de 4, 9 e 13 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente (ver secção 4.2).

Administração concomitante com substratos do CYP

Estudos *in vitro* indicaram que o ibrutinib é um inibidor fraco do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e do CYP3A4. O metabolito dihidrodiol de ibrutinib é um inibidor fraco do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e do CYP2D6. *In vitro*, tanto o ibrutinib, como o metabolito dihidrodiol, são, quanto muito, indutores fracos das isoenzimas do CYP450. Deste modo, é pouco provável que este medicamento tenha qualquer interação farmacológica relevante com medicamentos que são metabolizados pelos enzimas do CYP450.

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

Os estudos *in vitro* indicaram que ibrutinib não é um substrato da P-gp, OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro*, o ibrutinib é um inibidor da P-gp (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram realizados estudos de toxicidade juvenil.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ibrutinib.

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

Toxicidade reprodutiva

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

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com ibrutinib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

croscarmelose sódica
estearato de magnésio
celulose microcristalina
laurilsulfato de sódio

Invólucro da cápsula

gelatina
dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

goma laca

óxido de ferro preto (E172)
propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Cada embalagem contém um frasco de 90 ou 120 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Submissão do relatório final do estudo MCL3001	1Q 2016
Submissão das atualizações anuais dos resultados do estudo 1112 sobre progressão e morte – a ser fornecido até à obtenção da maturidade no braço de ibrutinib, p.ex. 70%, e, de preferência, incluir também a SLP2, ou, pelo menos, o tempo até ao próximo tratamento.	2Q 2015

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas
Ibrutinib

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

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

imbruvica

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas
Ibrutinib

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

Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

IMBRUVICA 140 mg cápsulas ibrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é IMBRUVICA e para que é utilizado

O que é IMBRUVICA

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

Para que é utilizado IMBRUVICA

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

- Linfoma das Células do Manto (LCM), um tipo de cancro que afeta os nódulos linfáticos, quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento.
- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), que é um tipo de cancro que afeta os glóbulos brancos do sangue, chamados linfócitos, e também envolve os nódulos linfáticos. É utilizado quando a doença regressou ou não respondeu ao tratamento, ou em doentes com LLC de risco elevado (doentes cujas células do cancro têm certas alterações do ADN chamadas “deleção 17p” ou “mutação TP53”), para os quais a quimioterapia administrada com um anticorpo não é uma terapêutica adequada.

Como funciona IMBRUVICA

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

2. O que precisa de saber antes de tomar IMBRUVICA

Não tome IMBRUVICA

- se tem alergia a ibrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se está a tomar algum medicamento derivado de plantas utilizado para a depressão contendo Erva de S. João (hipericão). Em caso de dúvida, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

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

- se alguma vez teve nódoas negras ou sangramento pouco habituais ou se está a tomar algum medicamento ou suplemento que possa aumentar o risco de sangramento (ver secção “**Outros Medicamentos e IMBRUVICA**”)
- se tem historial de batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular) ou insuficiência cardíaca grave, o que provoca falta de ar e pode levar a inchaço nas pernas
- se tem problemas de fígado ou rins
- se foi recentemente submetido a uma cirurgia, especialmente se tal puder afetar a forma como absorve alimentos ou medicamentos a partir do estômago ou intestino
- se está a planear ser submetido a alguma cirurgia - o seu médico pode pedir que pare de tomar IMBRUVICA durante um curto espaço de tempo.

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

Testes e consultas regulares antes e durante o tratamento

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

Crianças e adolescentes

IMBRUVICA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes porque ainda não foi estudado nestes grupos etários.

Outros medicamentos e IMBRUVICA

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

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

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

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

Informe também o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos – estes podem aumentar ou diminuir a quantidade de IMBRUVICA no seu sangue:

- medicamentos chamados antibióticos, usados para tratar infeções bacterianas– claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina ou rifampicina
- medicamentos para infeções por fungos– cetoconazol, itraconazol, fluconazol ou voriconazol

- medicamentos para a infecção por VIH– ritonavir, cobicistate, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir ou fosamprenavir
- medicamentos para prevenir as náuseas e vômitos associados à quimioterapia - aprepitant
- medicamentos para a depressão - nefazodona
- medicamentos chamados inibidores da cinase, usados no tratamento de outros cancros — crizotinib, imatinib
- medicamentos chamados bloqueadores dos canais de cálcio, usados para a tensão arterial elevada ou dor no peito - diltiazem, verapamil
- medicamentos para o coração /antiarrítmicos – amiodarona e dronedarona.
- medicamentos para prevenir convulsões ou para tratar epilepsia, ou medicamentos para tratar uma condição dolorosa da face chamada nevralgia do trigémio – carbamazepina ou fenitoína.

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

Se está a tomar digoxina, um medicamento utilizado para problemas cardíacos, este deve ser tomado pelo menos 6 horas antes ou depois de IMBRUVICA.

IMBRUVICA com alimentos

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

Gravidez, aleitamento e fertilidade

Não fique grávida enquanto estiver a tomar este medicamento. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

IMBRUVICA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existe informação sobre a segurança de IMBRUVICA em mulheres grávidas.

As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com IMBRUVICA e até três meses após a sua finalização, de modo a evitarem ficar grávidas enquanto estão a ser tratadas com este medicamento. Se estiver a utilizar um contraceptivo hormonal, tais como a pílula ou dispositivos, deve utilizar também um método contraceptivo de barreira (por exemplo, preservativos).

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como tomar IMBRUVICA

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

Quanto tomar

Linfoma das Células do Manto (LCM)

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

Leucemia Linfocítica Crónica

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

O seu médico poderá ajustar a sua dose.

Tomar este medicamento

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

Se tomar mais IMBRUVICA do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar IMBRUVICA

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

Se parar de tomar IMBRUVICA

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento:

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

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

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

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

- febre, arrepios, dores no corpo, cansaço, sintomas de constipação ou gripe, falta de ar – estes podem ser sinais de uma infeção (viral, bacteriana ou fúngica). Podem incluir infeções no nariz, seios nasais ou garganta (infeção do trato respiratório superior), infeções dos pulmões ou seios nasais
- nódoas negras ou tendência aumentada para fazer nódoas negras ou pequenas manchas vermelhas ou roxas devido ao sangramento por baixo da pele.

Frequentes (pode afetar mais do que 1 em cada 100 pessoas)

- Sangue nas fezes ou urina, menstruação mais acentuada, sangramento de uma lesão que não consegue parar, confusão, dor de cabeça com fala arrastada ou sensação de desmaio - estes podem ser sinais de sangramento interno grave no seu estômago, intestino ou cérebro
- batimento cardíaco acelerado, falha nos batimentos cardíacos, pulso fraco ou irregular (sintomas de fibrilhação auricular)
- aumento do número ou proporção de glóbulos brancos nos resultados das análises ao sangue
- diminuição da contagem de glóbulos brancos acompanhada de febre (neutropenia febril)
- visão turva
- boca seca

- infecções graves em todo o corpo (sépsis)
- infecções do trato urinário, infecções da pele
- sangramento do nariz
- água insuficiente no corpo (desidratação)
- nível elevado de “ácido úrico” no sangue – aparece nas análises ao sangue - o que pode causar gota.

Pouco frequentes (pode afetar mais do que 1 em cada 1.000 pessoas)

- aumento grave da contagem de glóbulos brancos que pode provocar a agregação das células.

Outros efeitos secundários muito frequentes

- aftas na boca
- dor de cabeça ou tonturas
- prisão de ventre
- sensação de mal-estar (náuseas ou vômitos)
- diarreia, o seu médico poderá ter de lhe dar um substituto de fluídos e sal ou outro medicamento
- erupção cutânea
- dores nos braços ou pernas
- dor nas costas ou nas articulações
- câibras ou dores musculares
- número reduzido de células que ajudam a coagular o sangue (plaquetas), número muito reduzido de glóbulos brancos, número muito reduzido de glóbulos vermelhos (anemia) – aparece nas análises ao sangue
- mãos, tornozelos ou pés inchados.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMBRUVICA

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

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

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMBRUVICA

- A substância ativa é ibrutinib. Cada cápsula contém 140 mg de ibrutinib.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina e laurilsulfato de sódio
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)

- tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto (E172) e propilenoglicol.

Qual o aspeto de IMBRUVICA e conteúdo da embalagem

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

Am Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6H
HR-10010 Zagreb
Tel: + 385 1 66 10 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1494 567 567

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
AT-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor Nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: ++357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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