

IMBRUVICA[®]
(ibrutinibe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Suspensão oral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Imbruvica®

ibrutinibe

Suspensão oral

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral de 70 mg/mL de ibrutinibe em frascos de 112 mL. Acompanha duas seringas dosadoras e um adaptador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO DE 1 A MENOR QUE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de suspensão oral contém 70 mg de ibrutinibe.

Excipientes: carmelose sódica, celulose microcristalina, hipromelose, ácido cítrico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, sucralose, álcool benzílico, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc)

Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de **Imbruvica®** em pacientes de 1 a < 22 anos com DECHc moderada ou grave foram avaliadas em 62 pacientes de dois ensaios clínicos, PCYC-1146-IM e PCYC-1140-IM.

O estudo PCYC-1146-IM, um estudo aberto, multicêntrico, fase 1/2 de determinação de dose, segurança e eficácia, foi conduzido em 59 pacientes com idade de 1 a < 22 anos (11 de 1 a < 6 anos; 16 de 6 a < 12 anos; 32 de 12 a < 22 anos) com DECHc moderado ou grave não tratados anteriormente ou previamente tratados. Todos os pacientes tinham bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN (Limite Superior Normal) (a menos que de origem não hepática ou devido à síndrome de Gilbert) ou $\leq 3,0 \times$ LSN se devido a DECHc. O estudo foi dividido em 2 partes: Parte A - estudo de pesquisa de dose e de segurança para pacientes com idade de 1 a < 12 anos (n = 13) com DECHc tratado anteriormente e Parte B - estudo de farmacocinética, segurança e eficácia para pacientes de 1 a < 22 anos (n = 46) com DECHc não tratados anteriormente ou previamente tratados.

Na Parte A, a dose pediátrica equivalente recomendada (RPED) de 240 mg/m² (aproximadamente equivalente à dose de DECHc em adultos) foi estabelecida para pacientes pediátricos < 12 anos de idade. Na Parte B, **Imbruvica**[®] foi administrado a 420 mg por via oral uma vez ao dia em pacientes ≥ 12 anos de idade e a 240 mg/m² por via oral uma vez ao dia em pacientes pediátricos < 12 anos de idade, até progressão da DECHc, recorrência de malignidade subjacente ou toxicidade inaceitável. **Imbruvica**[®] pode ser descontinuado após resposta aos sintomas da doença DECHc e retirada de outros imunossuppressores sistêmicos. A prednisona foi administrada em uma dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia (ajustada para comorbidades) em pacientes com DECHc não tratados anteriormente e a dose foi reduzida conforme clinicamente apropriado.

O estudo PCYC-1140-IM, um estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3 de **Imbruvica**[®] em combinação com corticosteróides, foi conduzido em pacientes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com DECHc moderada ou grave não tratados anteriormente. Todos os pacientes tinham bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN (a menos que de origem não hepática ou devido à síndrome de Gilbert) ou ≤ 3,0 x LSN se devido a DECHc. Os pacientes (n = 193; incluindo 8 pacientes < 22 anos de idade) foram randomizados 1:1 para receber **Imbruvica**[®] ou placebo em combinação com prednisona. **Imbruvica**[®] foi administrado na dose de 420 mg diariamente até a progressão da DECHc, recorrência de malignidade subjacente ou toxicidade inaceitável. **Imbruvica**[®] pode ser descontinuado após resposta aos sintomas da doença DECHc e retirada de outros imunossuppressores sistêmicos. A prednisona foi administrada na dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia (ajustada para comorbidades), e a dose foi reduzida conforme clinicamente apropriado.

Os dados de 62 pacientes pediátricos e adultos jovens (idade de 1 a < 22 anos) inscritos nos estudos PCYC-1146-IM e PCYC-1140-IM foram agrupados e incluíram 15 pacientes não tratados anteriormente e 47 pacientes com DECHc previamente tratados. A idade média foi de 13 anos (variando de 1 a 20 anos), 73% eram do sexo masculino e 47% eram brancos. O tempo médio desde o transplante até o início da DECHc foi de 8 meses; 27% dos pacientes tiveram uma pontuação de desempenho de Karnofsky/Lansky < 80. A maioria dos pacientes (60%) apresentava doença grave no início do estudo. O número médio de regimes de tratamento prévios a DECHc para pacientes recidivantes/refratários foi 2 (intervalo de 1 a 12 tratamentos). A profilaxia para infecções foi administrada de acordo com as diretrizes institucionais, com 73% dos pacientes recebendo combinações de sulfonamidas e trimetoprima e 69% recebendo agentes antifúngicos sistêmicos.

Com um tempo médio de acompanhamento no estudo de 20 meses, as respostas foram avaliadas por investigadores usando os Critérios de Resposta do Projeto de Desenvolvimento de Consenso do National Institutes of Health (NIH) de 2014. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela abaixo:

Resultados de eficácia agrupados em pacientes de 1 a < 22 anos de idade com DECHc^a em PCYC-1146-IM e PCYC-1140-IM

	Recidivado/Refratário (N=47)	Total (N=62)
Taxa de Resposta Global (%)	36 (77%)	49 (79%)
IC de 95% (%)	(62,0; 87,7)	(66,8; 88,3)
Resposta Completa (RC) (%)	2 (4%)	5 (8%)
Resposta Parcial (RP) (%)	34 (72%)	44 (71%)
Mediana da duração da resposta ^b	NA (8,9; NA)	NA (11,3; NA)
Taxa de resposta sustentada ^c	21/36 (58%)	29/19 (59%)
Taxa de Resposta Global em 24 semanas	28 (60%)	41 (66%)
Taxa de Resposta Global em 48 semanas	33/46 (72%)	46/61 (75%)

IC = Intervalo de Confiança; NA = não avaliável

^a Avaliação do investigador com base nos Critérios de Resposta do Projeto de Desenvolvimento de Consenso do NIH de 2014

^b Baseada em todas as respostas no estudo

^c A taxa de resposta sustentada foi definida como a proporção de pacientes que atingiram RC ou RP mantida por pelo menos 20 semanas

Em pacientes com DECHc recidivada/refratária, o tempo médio de resposta foi de 5,9 semanas (intervalo de 3,7 a 84,1 semanas). Os resultados da resposta são suportados por uma melhora no sintoma relatado pelo paciente, definido como uma diminuição de pelo menos 7 pontos na pontuação geral da Escala de Sintomas de Lee em pelo menos 2 visitas consecutivas, observada em 46% (16/35) dos pacientes com 12 anos de idade ou mais.

Referências bibliográficas

1. Miklos D. et al. A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects with New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). 2021.
2. Carpenter P. et al. Phase 1/2 dose finding, safety and efficacy study of Ibrutinib in pediatric subjects with chronic graft versus Host disease (cGVHD). 2022.

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. O ibrutinibe também é um potente inibidor de ligação covalente da enzima de ativação de células T interleucina 2 induzível quinase de células T (ITK). Ambos BTK e ITK demonstraram ser críticos na patogênese da DECHc.

Agregação plaquetária *in vitro*

Em um estudo *in vitro*, o ibrutinibe demonstrou inibição da agregação plaquetária induzida por colágeno em amostras de coortes de indivíduos com disfunção renal usando varfarina ou com indivíduos saudáveis. 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 dessas coortes de indivíduos ou indivíduos saudáveis.

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 uma $C_{\text{máx}}$ 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 $T_{\text{máx}}$ 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 (área sob a curva) no estado de equilíbrio observada em pacientes com 560 mg é (média $\pm$ desvio padrão) 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 subgrupo de pacientes R/R) e em pacientes com DECHc é 1159 ± 583 ng·h/mL. A administração de ibrutinibe em condições de jejum resulta em aproximadamente 60% da exposição ($ASC_{\text{última}}$) quando comparado com 30 minutos antes, 30 minutos depois (condição de alimentação) ou duas horas após um café da manhã hiperlipídico. A biodisponibilidade da suspensão oral é comparável à das formulações sólidas de dosagem oral.

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 foi excretada 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 ou mais)

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

Pacientes pediátricos (18 anos de idade ou menos)

Com base na análise farmacocinética da população agrupada em pacientes pediátricos com DECHc tratados com ibrutinibe a 240 mg/m² uma vez ao dia (pacientes com idade de 1 a < 12 anos), a exposição nessa população estava dentro da faixa de exposição para pacientes adultos com DECHc.

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 equimose, epistaxe e petéquias; e eventos hemorrágicos importantes, alguns fatais, incluindo sangramento gastrointestinal, 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 devem 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 ($> 400.000/\text{mcL}$) 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 causalidade não tenha sido estabelecida, casos de leucoencefalopatia progressiva multifocal (LPM) ocorreram em pacientes tratados com **Imbruvica**[®]. Os pacientes deverão ser monitorados para sinais e sintomas (tais como febre, calafrios, fraqueza e confusão) e a terapia adequada deverá ser instituída conforme indicado.

Reativação viral

Casos de reativação da hepatite B, incluindo casos 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.

Eventos hepáticos

Ocorreram casos de hepatotoxicidade, reativação da hepatite B e casos de hepatite E, que podem ser crônicos, em pacientes tratados com **Imbruvica**[®]. Insuficiência hepática, incluindo eventos fatais, ocorreu em pacientes tratados com **Imbruvica**[®]. O estado da função hepática deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento com **Imbruvica**[®]. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas

(tais como vômitos e icterícia) e periodicamente quanto a alterações nos parâmetros da função hepática durante o tratamento.

Citopenias

Citopenia Grau 3 ou 4 (neutropenia, trombocitopenia e anemia) decorrente 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 infecções 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 de 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 7,5ms). 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 a duração dos seus períodos QTc (exemplo: Síndrome 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 linfóide (depleção linfóide) 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).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ibrutinibe é metabolizado primariamente pela enzima citocromo P450 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 ($C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ e ASC em 6,7 vezes e 5,7 vezes, respectivamente. Em estudos clínicos, a exposição máxima observada ao ibrutinibe (ASC) foi ≤ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 CYP3A:

População de pacientes	Medicamento coadministrado	Dose de Imbruvica [®] recomendada para a duração de uso do inibidor ^a
Doença do Enxerto contra	Inibidores leves de CYP3A	240 mg/m ² uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose.

hospedeiro crônica (pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos)	Inibidores moderados de CYP3A	240 mg/m ² uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose.
	• voriconazol	160 mg/m ² uma vez ao dia.
	• posaconazol ^b	80 mg/m ² 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 80 mg/m ² 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 liberação retardada 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 gastrointestinal, substratos da P-gp ou PRCM com intervalo terapêutico estreito, como a digoxina ou metotrexato, 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). Não congelar.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Armazene o frasco na posição vertical com as pipetas de dosagem oral na embalagem original.

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.

Válido por 3 meses após aberto.

Aspecto físico

Suspensão branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Engula **Imbruvica**[®] suspensão oral e beba água após engolir.

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.

A dose recomendada de **Imbruvica**[®] para pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos com DECHc é de 240 mg/m² por via oral 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.

A dose recomendada para pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos com base na área de superfície corporal (BSA) usando **Imbruvica**[®] suspensão oral:

	240 mg/m ²
Faixa BSA (m ²)	Volume de Imbruvica [®] suspensão oral a administrar (mL)
> 0,3 – 0,4	1,2
> 0,4 – 0,5	1,5
> 0,5 – 0,6	1,9
> 0,6 – 0,7	2,2
> 0,7 – 0,8	2,6
> 0,8 – 0,9	2,9
> 0,9 – 1,0	3,3
> 1,0 – 1,1	3,6
> 1,1 – 1,2	4,0
> 1,2 – 1,3	4,3
> 1,3 – 1,4	4,6
> 1,4 – 1,5	5,0
> 1,5 – 1,6	5,3
> 1,6	6,0

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 “Interações Medicamentosas”).

O tratamento com **Imbruvica**[®] deverá ser suspenso no caso de qualquer novo início ou piora da insuficiência cardíaca Grau 2, 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 DECHc após recuperação para pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos
---------	--------------------------	---

Toxicidades não hematológicas Graus 3 ou 4 Neutropenia Graus 3 ou 4 com infecção ou febre Toxicidades hematológicas Grau 4	Primeira*	Reiniciar em 240 mg/m ² ao dia
	Segunda	Reiniciar em 160 mg/m ² ao dia
	Terceira	Reiniciar em 80 mg/m ² 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 80 mg/m².

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

Eventos	Ocorrência da toxicidade	Modificação de dose para DECHc após recuperação para pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos
Insuficiência cardíaca Grau 2	Primeira	Reiniciar em 160 mg/m ² ao dia
	Segunda	Reiniciar em 80 mg/m ² ao dia
	Terceira	Descontinuar Imbruvica ®
Arritmia cardíaca Grau 3	Primeira	Reiniciar em 160 mg/m ² 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.

A dose recomendada para pacientes pediátricos de 1 a menor que 12 anos com base na área de superfície corporal (BSA) usando **Imbruvica**® suspensão oral:

	160 mg/m ²	80 mg/m ²
Faixa BSA (m ²)	Volume de Imbruvica ® suspensão oral a administrar (mL)	Volume de Imbruvica ® suspensão oral a administrar (mL)
> 0,3 – 0,4	0,8	0,4
> 0,4 – 0,5	1,0	0,5
> 0,5 – 0,6	1,3	0,6
> 0,6 – 0,7	1,5	0,7
> 0,7 – 0,8	1,7	0,9
> 0,8 – 0,9	1,9	1,0

> 0,9 – 1,0	2,2	1,1
> 1,0 – 1,1	2,4	1,2
> 1,1 – 1,2	2,6	1,3
> 1,2 – 1,3	2,9	1,4
> 1,3 – 1,4	3,1	1,5
> 1,4 – 1,5	3,3	1,7
> 1,5 – 1,6	3,5	1,8
> 1,6	4,0	2,0

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 (menores de 18 anos de idade)

A segurança e a eficácia de **Imbruvica**[®] foram avaliadas em crianças de 1 a menor que 12 anos com DECHc moderado ou grave previamente tratado.

Imbruvica[®] não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para outras indicações.

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 demonstraram um aumento na exposição ao ibrutinibe (vide “Propriedades farmacocinéticas”).

A dose recomendada é de 80 mg/m² por dia para pacientes de 1 a menor que 12 anos com nível de bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN (menos de origem não hepática ou devido à síndrome de Gilbert). Evite o uso de **Imbruvica**[®] nesses pacientes com nível de bilirrubina total > 3 x LSN (a menos que de origem não hepática ou devido à síndrome de Gilbert).

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.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a **Imbruvica®** em pacientes pediátricos e adultos jovens de 1 a menos de 22 anos de idade (n = 62) com DECHc moderado ou grave de dois ensaios clínicos, incluindo 59 pacientes pediátricos com DECHc moderada ou grave não tratados anteriormente ou previamente tratados e 3 pacientes pediátricos com DECHc moderada ou grave não tratados anteriormente tratados com **Imbruvica®** + prednisona.

Descontinuação e redução de dose devido a reações adversas

As reações adversas de ocorrência mais comum ($\geq 20\%$) foram pirexia, diarreia e dor abdominal.

Dez por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação foi hemorragia. As reações adversas que levaram à redução da dose ocorreram em 11% dos pacientes.

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

Reação muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Reação comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Reação incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)

Reação rara: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)

Reação muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Desconhecido: Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

As reações adversas descritas abaixo na tabela refletem a exposição a **Imbruvica®** com uma duração média de 8,6 meses nos estudos de DECHc.

Reações adversas relatadas em $\geq 10\%$ dos pacientes pediátricos e adultos jovens com DECHc - Estudo PCYC-1146-IM e PCYC-1140-IM (N = 62)

Classe de sistema de órgãos	Reação Adversa	Frequência	Todos os graus (%)	Frequência	Grau 3 ou mais (%)
-----------------------------	----------------	------------	--------------------	------------	--------------------

Infecções e infestações	Pneumonia*	Muito comum	18	Muito comum	10
	Infecção de pele*	Muito comum	16	Comum	3
	Sepse*	Muito comum	11	Muito comum	10
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum	13	Comum	3
	Hipogamaglobulinemia*	Muito comum	13	Comum	2
	Hipocalcemia*	Muito comum	13	Comum	6
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum	15	Desconhecido	0
Distúrbios vasculares	Hemorragia*	Muito comum	18	Desconhecido	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse	Muito comum	19	Comum	2
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	26	Comum	2
	Dor abdominal*	Muito comum	24	Comum	3
	Estomatite*	Muito comum	19	Comum	6
	Vômito	Muito comum	18	Comum	2
	Náusea	Muito comum	16	Comum	3
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Contusões*	Muito comum	19	Desconhecido	0
	Erupção cutânea *	Muito comum	19	Comum	2
Distúrbios do musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética*	Muito comum	15	Comum	2
	Artralgia	Muito comum	11	Comum	2
Distúrbios gerais e condições do site de administração	Pirexia	Muito comum	31	Comum	8
Investigacionais	ALT aumentado	Muito comum	11	Comum	5

* Inclui múltiplos termos de reação adversa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 - 1.1236.3445.001-9

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica NV - Beerse, Bélgica

Importado por:

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



® Marca Registrada

Codesenvolvido pela Pharmacyclics Switzerland GmbH

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/09/2024.



CCDS 2408

VPS SUSP OR TV 2.0

	HISTÓRICO DE BULAS										
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Imbruvica (ibrutinibe) Suspensão oral	01/10/2024	XXXXXXXX	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2024	0330318/23-7	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	09/09/2024	VPS: 5 e 9 VP: 4 e 8	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	70 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 112 ML + 2 SER DOS	