LAB-11546 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

IMBRUVICA®

(ibrutinib) cápsulas para uso oral
(ibrutinib) comprimidos para uso oral
(ibrutinib) suspensión oral

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar IMBRUVICA de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de IMBRUVICA.
IMBRUVICA® (ibrutinib) cápsulas para uso oral
IMBRUVICA® (ibrutinib) comprimidos para uso oral
IMBRUVICA® (ibrutinib) suspensión oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2013

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Advertencias y precauciones, hepatotoxicidad, incluida lesión hepática inducida por fármacos (5.7) 5/2024

INDICACIONES Y USO

IMBRUVICA es un inhibidor de cinasas indicado para tratar a las siguientes personas:

- Pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) (1.1).
- Pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) con deleción 17p (1.2).
- Pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) (1.3).
- Pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año con enfermedad de injerto contra huésped crónica (Chronic Graft Versus Host Disease, cGVHD) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica (1.4).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- CLL/SLL y MW: 420 mg tomados por vía oral una vez al día (2.1).
- cGVHD:
  - Pacientes a partir de los 12 años de edad: 420 mg tomados por vía oral una vez al día (2.1).
  - Pacientes de 1 a menos de 12 años de edad: 240 mg/m^2 tomados por vía oral una vez al día (hasta una dosis de 420 mg) (2.1).

Los comprimidos o las cápsulas deben tomarse por vía oral con un vaso con agua. No abra, quiebre ni mastique las cápsulas. No corte, aplaste ni mastique los comprimidos. Consulte la información de prescripción completa para conocer las instrucciones de administración de la suspensión oral (2.1).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 70 mg y 140 mg (3)

Comprimidos: 140 mg, 280 mg y 420 mg (3)

Suspensión oral: 70 mg/ml (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hemorragia: monitorear la hemorragia y controlarla (5.1).
- Infecciones: monitorear a los pacientes para detectar fiebre e infecciones, evaluarlas rápidamente y tratarlas (5.2).
- Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita: monitorear para detectar síntomas de arritmias e insuficiencia cardíaca y controlarlos (5.3).
- Presión arterial alta: monitorear la presión arterial y tratar (5.4).
- Citopenias: controlar los recuentos sanguíneos completos mensualmente (5.5).
- Segundas neoplasias malignas primarias: se han producido otras neoplasias malignas en pacientes, incluidos cánceres de piel y otros carcinomas (5.6).
- Hepatotoxicidad, incluida lesión hepática inducida por fármacos: monitorear la función hepática durante todo el tratamiento (5.7).
- Síndrome de lisis tumoral (Tumor Lysis Syndrome, TLS): evaluar el riesgo inicial y tomar precauciones. Monitorear y tratar el TLS (5.8).
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo posible para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces (5.9, 8.1, 8.3).

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥30 %) en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B son trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción, anemia, hematomas y náuseas (6).
- Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) en pacientes adultos o pediátricos con cGVHD son fatiga, anemia, moretones, diarrea, trombocitopenia, dolor musculoesquelético, pirexia, espasmos musculares, estomatitis, hemorragia, náuseas, dolor abdominal, neumonía y dolor de cabeza (6).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Pharmacyclics llamando al 1-877-877-3536 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite *www.fda.gov/medwatch*.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores del CYP3A: modifique la dosis de IMBRUVICA como se describe (2.3, 7.1).
- Inductores del CYP3A: evite la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A (7.2).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Indique que no se debe amamantar (8.2).
- Deterioro hepático: Evite el uso de IMBRUVICA en pacientes con deterioro hepático grave. En pacientes con deterioro leve o moderado, reducir la dosis de IMBRUVICA (2.4, 8.6).

Consulte la Sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 5/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- 1.2 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas con deleción 17p
- 1.3 Macroglobulinemia de Waldenström
- 1.4 Enfermedad crónica de injerto contra huésped

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas
- 2.3 Modificaciones de dosis para el uso con inhibidores del CYP3A
- 2.4 Modificaciones de la dosis para uso en insuficiencia hepática

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Hemorragia
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita
- 5.4 Presión arterial alta
- 5.5 Citopenias
- 5.6 Segundas neoplasias malignas primarias
- 5.7 Hepatotoxicidad, incluida lesión hepática inducida por fármacos
- 5.8 Síndrome de lisis tumoral
- 5.9 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Efecto de los inhibidores de CYP3A en ibrutinib
- 7.2 Efecto de los inductores de CYP3A en ibrutinib

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático
- 8.7 Plasmaféresis

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- 14.2 Macroglobulinemia de Waldenström
- 14.3 Enfermedad crónica de injerto contra huésped

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

1.2 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas con deleción 17p

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) con deleción 17p.

1.3 Macroglobulinemia de Waldenström

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

1.4 Enfermedad crónica de injerto contra huésped

IMBRUVICA está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año con enfermedad injerto contra huésped crónica (cGVHD) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño y macroglobulinemia de Waldenström

La posología recomendada de IMBRUVICA para CLL/SLL y MW es de 420 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para la CLL/SLL, se puede administrar IMBRUVICA como agente único, en combinación con rituximab u obinutuzumab, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR).

En el caso de la MW, se puede administrar IMBRUVICA como agente único o en combinación con rituximab.

Cuando se administre IMBRUVICA en combinación con rituximab, se debe considerar la administración de obinutuzumab antes del rituximab o el obinutuzumab cuando se administre el mismo día.

Enfermedad crónica de injerto contra huésped

La posología recomendada de IMBRUVICA para pacientes de 12 años de edad y mayores con cGVHD es de 420 mg vía oral una vez al día, y para pacientes de 1 año a menos de 12 años de edad con cGVHD es de 240 mg/m^2 por vía oral una vez al día (hasta una dosis de 420 mg), hasta el progreso de la cGVHD, la recurrencia de la neoplasia maligna subyacente o la toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiera terapia para el tratamiento de la cGVHD, debe interrumpirse la participación en el estudio del paciente considerando la evaluación médica del paciente individual.

Tabla 1: Dosis recomendada en función del área de superficie corporal (BSA) para pacientes de 1 a menos de 12 años de edad que toman las cápsulas/comprimidos de IMBRUVICA o la suspensión oral

	Dosis recomendada para alcanzar 240 mg/m^2	
Intervalo de BSA* (m^2)	**Dosis (mg) de las cápsulas/comprimidos de IMBRUVICA para administrar**	**Volumen (ml) de la suspensión oral de IMBRUVICA (70 mg/ml) para administrar**
>0.3 a 0.4	-	1.2 ml
>0.4 a 0.5	-	1.5 ml
>0.5 a 0.6	-	1.9 ml
>0.6 a 0.7	-	2.2 ml
>0.7 a 0.8	210 mg	2.6 ml
>0.8 a 0.9	210 mg	2.9 ml
>0.9 a 1	210 mg	3.3 ml
>1 a 1.1	280 mg	3.6 ml
>1.1 a 1.2	280 mg	4 ml
>1.2 a 1.3	280 mg	4.3 ml
>1.3 a 1.4	350 mg	4.6 ml
>1.4 a 1.5	350 mg	5 ml
>1.5 a 1.6	350 mg	5.3 ml
> 1.6	420 mg	6 ml

*BSA = área de superficie corporal.

Administración

Administre IMBRUVICA aproximadamente a la misma hora todos los días.

Trague las cápsulas o los comprimidos enteros con un vaso de agua. No abra, quiebre ni mastique las cápsulas. No corte, aplaste ni mastique los comprimidos.

Siga las Instrucciones de uso para obtener más detalles sobre la administración de la suspensión oral de IMBRUVICA.

Si no se toma una dosis de IMBRUVICA en el horario programado, la puede tomar tan pronto como sea posible el mismo día y regrese a su horario programado normal al día siguiente. No tome una dosis adicional de IMBRUVICA para compensar las dosis olvidadas.

2.2 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas

En el caso de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2, interrumpa la terapia de IMBRUVICA. Una vez que la reacción adversa haya mejorado a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), siga las modificaciones de dosis recomendadas (consulte la Tabla 2).

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa[a, b]	**Incidencia**	**Modificación de la dosis para CLL/SLL, MW y pacientes de 12 años o más con cGVHD después de la recuperación Dosis inicial = 420 mg**	**Modificación de la dosis para pacientes de 1 año a menos de 12 años con cGVHD después de la recuperación Dosis inicial = 240 mg/m^2**
Insuficiencia cardíaca de grado 2	Primera	Reiniciar a 280 mg diarios[c]	Reiniciar a 160 mg/m^2 diarios[c]
	Segunda	Reiniciar a 140 mg diarios[c]	Reiniciar a 80 mg/m^2 diarios[c]
	Tercera	Interrumpir IMBRUVICA	Interrumpir IMBRUVICA
Arritmias cardíacas de grado 3	Primera	Reiniciar a 280 mg diarios[c]	Reiniciar a 160 mg/m^2 diarios[c]
	Segunda	Interrumpir IMBRUVICA	Interrumpir IMBRUVICA
Insuficiencia cardíaca de grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primera	Interrumpir IMBRUVICA	Interrumpir IMBRUVICA
Otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4[d] Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre Toxicidades hematológicas de grado 4	Primera	Reiniciar a 280 mg diarios	Reiniciar a 160 mg/m^2 diarios[c]
	Segunda	Reiniciar a 140 mg diarios	Reiniciar a 80 mg/m^2 diarios[c]
	Tercera	Interrumpir IMBRUVICA	Interrumpir IMBRUVICA

[a] *[consulte Advertencias y precauciones (5)].*

[b] Clasificación en grados según los criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) o los criterios del Taller Internacional de Leucemia Linfocítica Crónica (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) para toxicidades hematológicas en CLL/SLL.

[c] Evaluar la relación riesgo-beneficio antes de reanudar el tratamiento.

[d] En el caso de toxicidades no hematológicas de grado 4, evaluar la relación riesgo-beneficio antes de reanudar el tratamiento.

Tabla 3: Modificaciones recomendadas de la posología en función del BSA utilizando cápsulas/comprimidos o suspensión oral de IMBRUVICA

	Dosis recomendada para alcanzar 160 mg/m^2		Dosis recomendada para alcanzar 80 mg/m^2	
Intervalo de BSA* (m^2)	**Dosis (mg) de las cápsulas/comprimidos de IMBRUVICA para administrar**	**Volumen (ml) de la suspensión oral de IMBRUVICA (70 mg/ml) para administrar**	**Dosis (mg) de las cápsulas/comprimidos de IMBRUVICA para administrar**	**Volumen (ml) de la suspensión oral de IMBRUVICA (70 mg/ml) para administrar**
>0.3 a 0.4	-	0.8 ml	-	0.4 ml
>0.4 a 0.5	-	1 ml	-	0.5 ml
>0.5 a 0.6	-	1.3 ml	-	0.6 ml
>0.6 a 0.7	-	1.5 ml	-	0.7 ml

>0.7 a 0.8	140 mg	1.7 ml	70 mg	0.9 ml
>0.8 a 0.9	140 mg	1.9 ml	70 mg	1 ml
>0.9 a 1	140 mg	2.2 ml	70 mg	1.1 ml
>1 a 1.1	140 mg	2.4 ml	70 mg	1.2 ml
>1.1 a 1.2	210 mg	2.6 ml	-	1.3 ml
>1.2 a 1.3	210 mg	2.9 ml	-	1.4 ml
>1.3 a 1.4	210 mg	3.1 ml	-	1.5 ml
>1.4 a 1.5	210 mg	3.3 ml	140 mg	1.7 ml
>1.5 a 1.6	280 mg	3.5 ml	140 mg	1.8 ml
> 1.6	280 mg	4 ml	140 mg	2 ml

*BSA = área de superficie corporal.

2.3 Modificaciones de dosis para el uso con inhibidores del CYP3A

Las modificaciones recomendadas de la dosis se describen a continuación *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]*:

Tabla 4: Modificaciones de dosis para el uso con inhibidores del CYP3A

Población de pacientes	Fármaco administrado en forma conjunta	Dosis recomendada de IMBRUVICA
Neoplasias malignas de linfocitos B	• Inhibidor moderado del CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• 200 mg de voriconazol dos veces al día • Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día	140 mg una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol intravenoso 300 mg una vez al día • Comprimidos de posaconazol de liberación retardada de 300 mg una vez al día	70 mg una vez al día Interrumpa la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• Otro inhibidor potente del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como los antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir el uso de IMBRUVICA.
Pacientes de 12 años o más con cGVHD	• Inhibidor moderado del CYP3A	420 mg una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• 200 mg de voriconazol dos veces al día • Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día	280 mg una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol intravenoso 300 mg una vez al día • Comprimidos de posaconazol de liberación retardada de 300 mg una vez al día	140 mg una vez al día Interrumpa la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• Otro inhibidor potente del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como los antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir el uso de IMBRUVICA.
Pacientes de 1 año a menos de 12 años de edad con cGVHD	• Inhibidores moderados del CYP3A	240 mg/m^2 una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.
	• Voriconazol para suspensión de 9 mg/kg (dosis máxima: 350 mg) dos veces al día	160 mg/m^2 una vez al día
	• Posaconazol en cualquier dosis	80 mg/m^2 una vez al día
	• Otro inhibidor potente del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como los antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir el uso de IMBRUVICA.

Después de la interrupción de un inhibidor de CYP3A, reanudar la dosis anterior de IMBRUVICA *[consulte Dosificación y administración (2.1), Interacciones farmacológicas (7.1)]*.

2.4 Modificaciones de la dosis para uso en insuficiencia hepática

Pacientes adultos con neoplasias malignas de linfocitos B

La dosis recomendada es de 140 mg diarios para pacientes con deficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

La dosis recomendada es de 70 mg diarios para pacientes con deficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

Evitar el uso de IMBRUVICA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)]*.

Pacientes con cGVHD

La dosis recomendada es de 140 mg diarios para pacientes de 12 años de edad o más con un nivel de bilirrubina total >1.5 a 3 veces el límite superior de lo normal (Upper Limit of Normal, ULN) (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert).

La dosis recomendada es de 80 mg/m^2 al día para pacientes de 1 a menos de 12 años de edad con un nivel de bilirrubina total >1.5 a 3 x ULN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert).

Evitar el uso de IMBRUVICA en estos pacientes con un nivel de bilirrubina total >3 x ULN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)]*.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cápsulas:

Cada cápsula de 70 mg es de color amarillo, opaca, con la leyenda “ibr 70 mg” grabada en tinta negra.

Cada cápsula de 140 mg es de color blanco opaco, con la leyenda “ibr 140 mg” grabada en tinta negra.

Comprimidos:

Cada comprimido de 140 mg es un comprimido redondo, de color amarillo verdoso a verde, que tiene grabado “ibr” en un lado y “140” en el otro lado.

Cada comprimido de 280 mg es un comprimido alargado púrpura que tiene grabado “ibr” en un lado y “280” en el otro.

Cada comprimido de 420 mg es un comprimido largo, de color amarillo verdoso a verde, que tiene grabado “ibr” en un lado y “420” en el otro lado.

Suspensión oral:

70 mg/ml, suspensión blanca a blanquecina.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos mortales en pacientes que recibieron IMBRUVICA. En el 4.2 % de los pacientes, se produjeron hemorragias importantes (≥grado 3, graves o cualquier evento del sistema nervioso central; p. ej., hemorragia intracraneal [incluido hematoma subdural], sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior al procedimiento), y las muertes ocurrieron en el 0.4 % de los 2,838 pacientes que recibieron IMBRUVICA en 27 ensayos clínicos. Los eventos de sangrado de cualquier grado, incluidos los moretones y las petequias, se produjeron en el 39 % y, con excepción de los moretones y las petequias, se produjeron en el 23 % de los pacientes que recibieron IMBRUVICA *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

El mecanismo de los eventos hemorrágicos no se comprende bien.

El uso de anticoagulantes o agentes antiplaquetarios en forma concomitante con IMBRUVICA aumenta el riesgo de hemorragias importantes. En los ensayos clínicos, el 3.1 % de los 2,838 pacientes que recibieron IMBRUVICA sin terapia anticoagulante o antiplaquetaria sin desarrollar hemorragias importantes. La adición de terapia antiplaquetaria con o sin terapia anticoagulante aumentó este porcentaje a 4.4 %, y la adición de terapia anticoagulante con o sin terapia antiplaquetaria aumentó este porcentaje a 6.1 %. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando se coadministra con IMBRUVICA. Monitorear para detectar signos y síntomas de sangrado.

Considerar la relación riesgo-beneficio de suspender la administración de IMBRUVICA durante al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia *[consulte Estudios clínicos (14)].*

5.2 Infecciones

Han ocurrido infecciones mortales y no mortales (incluidas infecciones bacterianas, virales o fúngicas) con la terapia con IMBRUVICA. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 21 % de los 1,476 pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibieron IMBRUVICA en ensayos clínicos *[consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)]*. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por Pneumocystis jirovecii (PJP) en pacientes tratados con IMBRUVICA. Considere la profilaxis de acuerdo con el estándar de atención en pacientes que tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas. Monitoree y evalúe a los pacientes para detectar fiebre e infecciones, y tratarlos adecuadamente.

5.3 Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita

Han ocurrido arritmias cardíacas graves y mortales, e insuficiencia cardíaca con IMBRUVICA. Se produjeron muertes debido a causas cardíacas o muertes súbitas en el 1 % de 4,896 pacientes que fueron tratados con IMBRUVICA en ensayos clínicos, incluidos pacientes que recibieron IMBRUVICA en monoterapia no aprobada o regímenes de combinación. Estas reacciones adversas ocurrieron en pacientes con y sin presión arterial alta preexistente o comorbilidades cardíacas. Los pacientes con comorbilidades cardíacas pueden tener un mayor riesgo de estos eventos.

Se informaron taquiarritmias ventriculares de grado 3 o superior en el 0.2 %, fibrilación auricular de grado 3 o superior y aleteo auricular en el 3.7 %, e insuficiencia cardíaca de grado 3 o superior en el 1.3 % de 4,896 pacientes que recibieron IMBRUVICA en ensayos clínicos, incluidos pacientes que recibieron IMBRUVICA en monoterapia no aprobada o regímenes de combinación. Estos eventos han ocurrido particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, incluidos presión arterial alta y diabetes mellitus, antecedentes previos de arritmias cardíacas y en pacientes con infecciones agudas *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Evaluar los antecedentes y la función cardíaca al inicio, y monitorear a los pacientes para detectar arritmias cardíacas y función cardíaca. Obtener más evaluaciones (p. ej., ECG, ecocardiograma) según lo indicado para pacientes que desarrollan síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, vahídos, síncope, dolor torácico), disnea de inicio reciente u otras inquietudes cardiovasculares. Controlar las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca de manera adecuada, seguir los lineamientos de modificaciónde la dosis *[consulte Dosificación y administración (2.2)]* y considerar los riesgos y beneficios del tratamiento continuo con IMBRUVICA.

5.4 Presión arterial alta

Se produjo presión arterial alta en el 19 % de los 1,476 pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibieron IMBRUVICA en ensayos clínicos. Se produjo presión arterial alta de grado 3 o mayor en el 8 % de los pacientes *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. En función de los datos de un subconjunto de pacientes (N = 1,124), la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5.9 meses (rango de 0 a 24 meses). En un análisis de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1,284 pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B tratados durante una mediana de 36 meses (rango de 0 a 98 meses), la tasa acumulada de presión arterial alta aumentó con el tiempo. La prevalencia de presión arterial alta de grado 3 o superior fue de 4 % (año 0-1), 7 % (año 1-2), 9 % (año 2-3), 9 % (año 3-4) y 9 % (año 4-5); la incidencia general para el período de 5 años fue de 11 %.

Controle la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA, inicie o ajuste el medicamento contra la presión arterial alta durante todo el tratamiento con IMBRUVICA según corresponda, y siga las guías de modificación de dosis para la presión arterial alta de grado 3 o mayor *[consulte Dosificación y administración (2.2)]*.

5.5 Citopenias

En 645 pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibieron IMBRUVICA como agente único, se presentó neutropenia de grado 3 o 4 en 23 % de los pacientes, trombocitopenia de grado 3 o 4 en 8 %, y anemia de grado 3 o 4 en 2.8 %, según las mediciones de laboratorio *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Monitorear los hemogramas completos mensualmente.

5.6 Segundas neoplasias malignas primarias

Otras neoplasias malignas (10 %), incluidos los carcinomas no cutáneos (3.9 %), se produjeron entre los 1,476 pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibieron IMBRUVICA en ensayos clínicos *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (6 %).

5.7 Hepatotoxicidad, incluida lesión hepática inducida por fármacos

Se han producido casos de hepatotoxicidad, incluidos casos graves, potencialmente mortales de lesión hepática inducida por fármacos (drug-induced liver injury, DILI), en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton, entre ellos, IMBRUVICA.

Evaluar la bilirrubina y las transaminasas al inicio y durante todo el tratamiento con IMBRUVICA. En el caso de los pacientes que desarrollan resultados anormales en las pruebas hepáticas después de la administración de IMBRUVICA, se debe monitorear con más frecuencia la presencia de anormalidades en las pruebas hepáticas y signos y síntomas clínicos de toxicidad hepática. Si se sospecha la presencia de DILI, no se debe administrar IMBRUVICA. Tras la confirmación de la DILI, se debe interrumpir la administración de IMBRUVICA.

5.8 Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha informado con poca frecuencia en el caso de las personas que reciben IMBRUVICA *[consulte Reacciones adversas (6.2)]*. Evaluar el riesgo inicial (p. ej., carga tumoral alta) y tomar las precauciones adecuadas. Monitorear a los pacientes atentamente y tratarlos según corresponda.

5.9 Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos de estudios realizados en animales, IMBRUVICA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis causó toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones con exposiciones que fueron entre 3-20 veces más altas que las informadas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del etiquetado:

- Hemorragia *(consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].*
- Infecciones *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*
- Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)].*
- Presión arterial alta *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].*
- Citopenias *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]).*
- Segundas neoplasias malignas primarias *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)].*
- Hepatotoxicidad, includa DILI *[véase Advertencias y precauciones (5.7)]*
- Síndrome de lisis tumoral *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)].*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

A menos que se especifique lo contrario, la población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a IMBRUVICA en 6 ensayos. Se administró IMBRUVICA como agente único con 420 mg por vía oral una vez al día (475 pacientes), como agente único con 560 mg por vía oral una vez al día [1.3 veces la dosificación para adultos recomendada (174 pacientes)] y en combinación con otros fármacos con 420 mg por vía oral una vez al día (827 pacientes) en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. En esta población de seguridad agrupada de 1,476 pacientes, el 87 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 68 % estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (≥30 %) fueron trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción, anemia, hematomas y náusea.

Ciertas subsecciones de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES incluyen a pacientes que recibieron IMBRUVICA en monoterapia no aprobada o regímenes combinados.

<u>Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas</u>

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en un ensayo clínico abierto de un solo grupo (estudio 1102) y cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, iLLUMINATE, y E1912) en pacientes con CLL/SLL (n = 2,016 en total, que incluye N = 1,133 pacientes expuestos a IMBRUVICA). En general, los pacientes con depuración de creatinina (Creatinine Clearance, CLcr) ≤30 ml/min, AST o ALT ≥2.5 x ULN, o bilirrubina total ≥1.5 x ULN (a menos que sea de origen no hepático) fueron excluidos de estos ensayos. En el estudio E1912, se excluyó a los

pacientes con AST o ALT >3 x ULN o bilirrubina total >2.5 x ULN. El estudio 1102 incluyó a 51 pacientes con CLL/SLL tratados previamente. RESONATE incluyó a 386 pacientes aleatorizados con CLL o SLL tratados previamente que recibieron el agente único IMBRUVICA u ofatumumab. RESONATE-2 incluyó a 267 pacientes aleatorizados con CLL o SLL sin tratamiento previo que tenían 65 años o más y recibieron el agente único IMBRUVICA o clorambucilo. HELIOS incluyó a 574 pacientes aleatorizados con CLL o SLL tratados previamente que recibieron IMBRUVICA en combinación con bendamustina y rituximab (BR) o placebo en combinación con BR. iLLUMINATE incluyó a 228 pacientes aleatorizados con CLL/SLL sin tratamiento previo que tenían 65 años o más o con afecciones médicas coexistentes y recibieron obinutuzumab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. E1912 incluyó a 510 pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo que tenían 70 años o menos y recibieron IMBRUVICA combinado con rituximab o recibieron fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con CLL/SLL que recibieron IMBRUVICA (≥30 %) fueron trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción, anemia, hematomas y náusea.

Entre el 4 % y el 10 % de los pacientes con CLL/SLL que recibieron IMBRUVICA suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Estos incluyeron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, neutropenia, artralgia, erupción y trombocitopenia. Se produjeron reducciones de dosificación causadas por reacciones adversas en aproximadamente el 9 % de los pacientes.

Estudio 1102

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio del estudio 1102 (N = 51) con 420 mg diarios de agente único IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL tratados previamente que se produjeron a una tasa ≥10 % con una mediana de la duración del tratamiento de 15.6 meses se presentan en la Tabla 5 y la Tabla 6.

Tabla 5: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10 % de los pacientes con CLL/SLL (N = 51) en el estudio 1102

Sistema corporal	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	59	4
	Estreñimiento	22	2
	Náuseas	20	2
	Estomatitis	20	0
	Vómitos	18	2
	Dolor abdominal	14	0
	Dispepsia	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Formación de moretones	51	2
	Erupción cutánea	25	0
	Petequia	16	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	47	2
	Sinusitis	22	6
	Infección cutánea	16	6
	Neumonía	12	10
	Infección urinaria	12	2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Cansancio	33	6
	Pirexia	24	2
	Edema periférico	22	0
	Astenia	14	6
	Escalofríos	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	25	6
	Artralgia	24	0
	Espasmos musculares	18	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	0
	Dolor orofaríngeo	14	0
	Disnea	12	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	20	0
	Dolor de cabeza	18	2
Trastornos vasculares	Hipertensión	16	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
Neoplasias benignas, malignas, no especificadas	Segundas neoplasias malignas	10	2†

†Muerte de un paciente debido a sarcoma histiocítico.

Tabla 6: Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con CLL/SLL (N = 51) en el estudio 1102

	Porcentaje de pacientes (N = 51)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	69	12
Disminución de neutrófilos	53	26
Disminución de la hemoglobina	43	0

*En función de mediciones de laboratorio según los criterios del IWCLL y las reacciones adversas.

Se produjeron trombocitopenia de grado 4 (8 %) y neutropenia (12 %) emergentes del tratamiento en los pacientes.

RESONATE

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descritas a continuación en la Tabla 7 y la Tabla 8 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una duración media de 8.6 meses y exposición a ofatumumab con una media de 5.3 meses en RESONATE en pacientes con CLL/SLL tratada anteriormente.

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes en el grupo tratado con IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL en RESONATE

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA (N = 195)		Ofatumumab (N = 191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	48	4	18	2
Náuseas	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Estreñimiento	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Espasmos musculares	13	0	8	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	24	2	15	2†
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	19	0	23	1
Disnea	12	2	10	1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	16	1	11	2†
Neumonía*	15	12†	13	10†
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección urinaria	10	4	5	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Contusión	11	0	3	0
Trastornos oculares				
Visión borrosa	10	0	3	0

El sistema corporal y los términos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente en el grupo de IMBRUVICA.

*Incluye varios términos de ADR.

† Incluye 3 eventos de neumonía con desenlace mortal en cada grupo y 1 evento de pirexia e infección de las vías respiratorias superiores con desenlace mortal en el grupo de ofatumumab.

Tabla 8: Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con CLL/SLL en RESONATE

	IMBRUVICA (N = 195)		Ofatumumab (N = 191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	51	23	57	26
Disminución de plaquetas	52	5	45	10
Disminución de la hemoglobina	36	0	21	0

Se produjo trombocitopenia de grado 4 emergente del tratamiento (2 % en el grupo de IMBRUVICA frente a 3 % en el grupo de ofatumumab) y neutropenia (8 % en el grupo de IMBRUVICA frente a 8 % en el grupo de ofatumumab) que ocurrió en los pacientes.

RESONATE-2

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descritas a continuación en la Tabla 9 y la Tabla 10 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una duración mediana de 17.4 meses. La mediana de exposición al clorambucilo fue de 7.1 meses en RESONATE-2.

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes en el grupo tratado con IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL en RESONATE-2

	IMBRUVICA (N = 135)		Clorambucilo (N = 132)	
Sistema corporal Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Náuseas	22	1	39	1
Estreñimiento	16	1	16	0
Estomatitis*	14	1	4	1
Vómitos	13	0	20	1
Dolor abdominal	13	3	11	1
Dispepsia	11	0	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Cansancio	30	1	38	5
Edema periférico	19	1	9	0
Pirexia	17	0	14	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	22	0	15	0
Disnea	10	1	10	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	7	0
Trastornos oculares				
Ojo seco	17	0	5	0
Aumento del lagrimeo	13	0	6	0
Visión borrosa	13	0	8	0
Reducción de la agudeza visual	11	0	2	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	17	2	17	2
Infección cutánea*	15	2	3	1
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
Trastornos vasculares				
Hipertensión*	14	4	1	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	12	1	10	2
Mareos	11	0	12	1
Investigaciones				
Pérdida de peso	10	0	12	0

Los sujetos con múltiples eventos para un término de ADR determinado se cuentan una sola vez para cada término de ADR.
El sistema corporal y los términos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente en el grupo de IMBRUVICA.
*Incluye varios términos de ADR.

Tabla 10: Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con CLL/SLL en RESONATE-2

	IMBRUVICA (N = 135)		Clorambucilo (N = 132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	55	28	67	31
Disminución de plaquetas	47	7	58	14
Disminución de la hemoglobina	36	0	39	2

La trombocitopenia de grado 4 emergente del tratamiento (1 % en el grupo de IMBRUVICA en comparación con 3 % en el grupo de clorambucilo) y la neutropenia (11 % en el grupo de IMBRUVICA en comparación con 12 % en el grupo de clorambucilo) ocurrieron en pacientes.

HELIOS

Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 11 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una duración mediana de 14.7 meses y exposición al placebo + BR con una mediana de 12.8 meses en HELIOS en pacientes con CLL/SLL tratada anteriormente.

Tabla 11: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y ≥2 % mayores en el grupo de IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL en HELIOS

	IMBRUVICA + BR (N = 287)		Placebo + BR (N = 287)	
Sistema corporal Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	66	61	60	56†
Trombocitopenia*	34	16	26	16
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	2	23	1
Dolor abdominal	12	1	8	<1

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA + BR (N = 287)		Placebo + BR (N = 287)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	32	4	25	1
Hematomas*	20	<1	8	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	25	4	22	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	19	2†	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	13	2	10	3
Infección cutánea*	10	3	6	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	10	2	6	0

El sistema corporal y los términos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente en el grupo de IMBRUVICA.
*Incluye varios términos de ADR.
<1 utilizado para frecuencias superiores a 0 e inferiores a 0.5 %.
† Incluye 2 eventos de hemorragia con desenlace mortal en el grupo de IMBRUVICA y 1 evento de neutropenia con desenlace mortal en el grupo de placebo + BR.

Se produjo fibrilación auricular de cualquier grado en el 7 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA + BR y el 2 % de los pacientes tratados con placebo + BR. La frecuencia de fibrilación auricular de grado 3 y 4 fue del 3 % en pacientes tratados con IMBRUVICA + BR y 1 % de pacientes tratados con placebo + BR.

iLLUMINATE

Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 12 reflejan la exposición a IMBRUVICA + obinutuzumab con una duración media de 29.3 meses y exposición a clorambucilo + obinutuzumab con una mediana de 5.1 meses en iLLUMINATE en pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo.

Tabla 12: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes en el grupo de IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL en iLLUMINATE

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA + Obinutuzumab (N = 113)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N = 115)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	48	39	64	48
Trombocitopenia*	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	36	3	11	0
Hematomas*	32	3	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	34	3	10	0
Estreñimiento	16	0	12	1
Náuseas	12	0	30	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0
Espasmos musculares	13	0	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	27	1	12	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacción relacionada con la infusión	25	2	58	8
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	25	1	9	0
Hipertensión*	17	4	4	3
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	19	2	26	1
Cansancio	18	0	17	2
Edema periférico	12	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	16	9	9	4†
Infección de las vías respiratorias superiores.	14	1	6	0
Infección cutánea*	13	1	3	0
Infección de las vías urinarias	12	3	7	1
Nasofaringitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	13	1	0	0
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	4	0

El sistema corporal y los términos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente en el grupo de IMBRUVICA.
*Incluye varios términos de ADR.
†Incluye un evento con desenlace mortal.

E1912

Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 13 reflejan la exposición a IMBRUVICA + rituximab con una duración media de 34.3 meses y exposición a FCR con una media de 4.7 meses en E1912 en pacientes con CLL/SLL sin tratamiento anterior de 70 años o menores.

Tabla 13: Reacciones adversas informadas en ≥15 % de los pacientes en el grupo de IMBRUVICA en pacientes con CLL/SLL en E1912

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA + rituximab (N = 352)		Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (N = 158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Cansancio	80	2	78	3
Edema periférico	28	1	17	0
Pirexia	27	1	27	1
Dolor	23	2	8	0

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA + rituximab (N = 352)		Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (N = 158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	61	5	35	2
Artralgia	41	5	10	1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	53	4	27	1
Náuseas	40	1	64	1
Estomatitis*	22	1	8	1
Dolor abdominal*	19	2	10	1
Vómitos	18	2	28	0
Estreñimiento.	17	0	32	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	49	4	29	5
Hematomas*	36	1	4	1
Trastornos vasculares				
Hipertensión*	42	19	22	6
Hemorragia*	31	2	8	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	40	1	27	1
Mareos	21	1	13	1
Neuropatía periférica*	19	1	13	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	32	0	25	0
Disnea	22	2	21	1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	29	1	19	2
Infección cutánea*	16	1	3	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	19	1	4	0
Disminución del apetito	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	16	1	19	1

El sistema corporal y los términos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente en el grupo de IMBRUVICA.
*Incluye varios términos de ADR.

Tabla 14: Anomalías em los análisis de laboratorio seleccionadas (≥15 % de cualquier grado), nuevo o empeoramiento desde el inicio en pacientes que reciben IMBRUVICA (E1912)

	IMBRUVICA + Rituximab (N = 352)		Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (N = 158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anormalidades hematológicas Disminución de neutrófilos Disminución de plaquetas Disminución de la hemoglobina	53 43 26	30 7 0	70 69 51	44 25 2
Anormalidades bioquímicas Aumento de creatinina Aumento de la bilirrubina Aumentos de AST	38 30 25	1 2 3	17 15 23	1 0 <1

En función de las mediciones de laboratorio según los criterios del IWCLL.

Macroglobulinemia de Waldenström

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en ensayos clínicos de dos grupos únicos (estudio 1118 y grupo de monoterapia INNOVATE) y un ensayo controlado aleatorizado (INNOVATE), incluido un total de 169 pacientes con MW expuestos a IMBRUVICA. El estudio 1118 incluyó 63 pacientes con MW tratados previamente que recibieron el agente único IMBRUVICA. INNOVATE incluyó a 150 pacientes con MW sin tratamiento previo o tratados previamente que recibieron IMBRUVICA o placebo en combinación con rituximab. El grupo de monoterapia con INNOVATE incluyó a 31 pacientes con MW tratados previamente que recibieron IMBRUVICA después del fracaso en la terapia previa con rituximab.

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios 1118 e INNOVATE (≥20 %) fueron neutropenia, diarrea, hematomas, trombocitopenia, hemorragia, dolor musculoesquelético, erupción y náuseas.

El cinco por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en los estudios 1118 e INNOVATE interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción fue fibrilación auricular. Se produjeron reducciones de dosificación causadas por reacciones adversas en el 14 % de los pacientes.

Estudio 1118 y grupo de monoterapia de INNOVATE

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descritas a continuación en la Tabla 15 y la Tabla 16 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una duración mediana de 11.7 meses en el estudio 1118, y 33 meses en el grupo de monoterapia INNOVATE.

Tabla 15: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10 % de los pacientes con MW en el estudio 1118 y en el grupo de monoterapia con INNOVATE (N = 94)

Sistema corporal	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Estomatitis* Estreñimiento. Enfermedad de reflujo gastroesofágico	38 21 15 12 12	2 0 0 1 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*	28 21	1 1
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión*	28 14	0 4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Pirexia	18 12	2 2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético* Espasmos musculares	21 19	0 0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores. Infección cutánea* Sinusitis* Neumonía*	19 18 16 13	0 3 0 5
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	14 13	0 0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	13	0

El sistema corporal y los términos preferidos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente.
*Incluye varios términos de ADR.

Tabla 16: Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con MW en el estudio 1118 y en el grupo de monoterapia con INNOVATE (N = 94)

	Porcentaje de pacientes (N = 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	38	11
Disminución de neutrófilos	43	16
Disminución de la hemoglobina	21	6

Se produjeron trombocitopenia de grado 4 (4 %) y neutropenia (7 %) emergentes del tratamiento en los pacientes.

INNOVATE

Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 17 reflejan la exposición a IMBRUVICA + R con una duración media de 25.8 meses y exposición al placebo + R con una mediana de 15.5 meses en pacientes sin

tratamiento previo o con MW con tratamiento previo en INNOVATE.

Tabla 17: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y ≥2 % mayores en el grupo de IMBRUVICA en pacientes con MW en INNOVATE

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA + R (N = 75)		Placebo + R (N = 75)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	37	1	5	0
Erupción cutánea*	24	1	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	32	3	17	4†
Hipertensión*	20	13	5	4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28	0	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Estreñimiento	13	1	11	1
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	19	13	5	3
Infección cutánea*	17	3	3	0
Infección urinaria	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Gripe	12	0	7	1
Infección viral de las vías respiratorias superiores	11	0	7	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Edema periférico	17	0	12	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	11	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	16	12	11	4
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	11	0	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	4	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipopotasemia	11	0	1	1

El sistema corporal y los términos preferidos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente.
*Incluye varios términos de ADR.
†Incluye un evento con desenlace mortal.

Se observaron reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión en el 1 % de los pacientes tratados con IR.

Enfermedad crónica de injerto contra huésped

Estudio 1129

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en un ensayo clínico abierto (estudio 1129) que incluyó a 42 pacientes con cGVHD después de la falla de terapia con corticoesteroides y terapia adicional requerida *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*.

Las reacciones adversas más frecuentes en el estudio 1129 (≥20 %) fueron fatiga, moretones, diarrea, trombocitopenia, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia, anemia y neumonía. Un paciente (2 %) presentó fibrilación auricular, que fue de grado 3.

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en el estudio 1129 interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente fueron fatiga y neumonía. Se produjeron reducciones de dosificación causadas por reacciones adversas en el 26 % de los pacientes.

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descritas a continuación en la Tabla 18 y la Tabla 19 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una duración mediana de 4.4 meses en el estudio 1129.

Tabla 18: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10 % de los pacientes adultos con cGVHD en el estudio 1129 (N = 42)

Sistema corporal	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o superior (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Cansancio Pirexia Edema periférico	57 17 12	12 5 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*	40 12	0 0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis* Náuseas Estreñimiento	36 29 26 12	10 2 0 0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*	29 14	2 5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infección de las vías respiratorias superiores Septicemia*	21 19 10	14† 0 10
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	17	5
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Caída	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea	14 12	0 2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia	12	7

La clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente.
*Incluye varios términos de ADR.
†Incluye 2 eventos con desenlace mortal.

Tabla 19: Anomalías hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes adultos con cGVHD en el estudio 1129 (N = 42)

	Porcentaje de pacientes (N = 42)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	33	0
Disminución de neutrófilos	10	10
Disminución de la hemoglobina	24	2

La neutropenia de grado 4 emergente del tratamiento se produjo en el 2 % de los pacientes.

iMAGINE

Se evaluó la seguridad de IMBRUVICA en el estudio iMAGINE, que incluyó 47 pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 año a menos de 22 años de edad con cGVHD después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica. Los pacientes de 12 años de edad o más recibieron 420 mg de IMBRUVICA por vía oral una vez al día, y los pacientes de 1 año de edad a menos de 12 años fueron tratados con 240 mg/m^2 por vía oral una vez al día *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*. La mediana de la duración de la exposición a IMBRUVICA fue 7.1 meses (rango: 0.2 a 25.9 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 64 % de los pacientes que recibieron IMBRUVICA. Las reacciones adversas serias en más de dos pacientes incluyeron neumonía, pirexia, sepsis y estomatitis. Se produjeron reacciones adversas mortales en dos pacientes que recibieron IMBRUVICA, que incluyeron sepsis y síndrome de malestar respiratorio agudo (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).

Se produjeron discontinuaciones permanentes de IMBRUVICA causadas por reacciones adversas en el 23 % de los pacientes. Las reacciones adversas que

ocasionaron la interrupción permanente en al menos dos pacientes incluyeron hemorragia. Se produjeron reducciones de dosificación de IMBRUVICA causadas por reacciones adversas en el 19 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la reducción de la dosis en al menos dos pacientes incluyeron estomatitis.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %), incluidas las anormalidades de laboratorio, fueron anemia, dolor musculoesquelético, pirexia, diarrea, neumonía, dolor abdominal, estomatitis, trombocitopenia y dolor de cabeza.

La Tabla 20 resume las reacciones adversas en iMAGINE.

Tabla 20: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con cGVHD tratados previamente que recibieron IMBRUVICA en iMAGINE

Sistema corporal Reacción adversa	IMBRUVICA (N = 47)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Pirexia	30	11
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético*	30	2
Osteonecrosis	11	9
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	28	2
Dolor abdominal*	23	4
Estomatitis*	23	9
Vómitos	19	2
Náuseas	19	4
Infecciones e infestaciones		
Neumonía*	23	13
Infección cutánea*	17	4
Septicemia*	11	9†
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza.	21	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea*	19	2
Prurito	13	0
Petequia	13	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	19	2
Trastornos vasculares		
Hemorragia*	17	0
Hipertensión*	11	4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Hipopotasemia	15	6
Hipogammaglobulinemia*	11	0
Trastornos cardíacos		
Taquicardia sinusal	11	0
Investigaciones		
Aumento de la alanina aminotransferasa	11	2

La clasificación por órganos y sistemas y los términos preferidos de ADR individuales están ordenados por frecuencia descendente.
*Incluye varios términos de ADR.
†Incluye 1 desenlace mortal.

La Tabla 21 resume las anormalidades de laboratorio en el estudio iMAGINE.

Tabla 21: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas (≥10 %) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes con cGVHD tratados previamente que recibieron IMBRUVICA en iMAGINE

	IMBRUVICA (N = 47)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	49	13
Disminución de plaquetas	21	4
Disminución de neutrófilos	13	6

La neutropenia de grado 4 emergente del tratamiento se produjo en el 3 % de los pacientes.

Reacciones adversas importantes adicionales

Eventos cardiovasculares

Los datos sobre los eventos cardiovasculares se basan en ensayos controlados aleatorizados con IMBRUVICA (n = 2,115; duración mediana de tratamiento de 19.1 meses para 1,157 pacientes tratados con IMBRUVICA y 5.3 meses para 958 meses en el grupo de control). La incidencia de taquiarritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, aleteo ventricular y taquicardia ventricular) de cualquier grado fue del 1.0 % frente al 0.4 % y de grado 3 o superior fue del 0.3 % frente al 0 % en los pacientes tratados con IMBRUVICA comparado con pacientes en el grupo de control. La incidencia de fibrilación auricular y aleteo auricular de cualquier grado fue del 8.4 % en comparación con el 1.6 % y para el grado 3 o superior fue del 4.0 % en comparación con el 0.5 % en los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con pacientes en el grupo de control. Además, la incidencia de insuficiencia cardíaca de cualquier grado fue del 1.7 % frente al 0.5 % y para el grado 3 o superior fue del 1.2 % frente al 0.3 % en pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con pacientes en el grupo de control.

La incidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos (accidentes cerebrovasculares, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral y accidente isquémico transitorio) de cualquier grado fue del 1 % en comparación con el 0.4 % y de grado 3 o mayor fue del 0.5 % en comparación con el 0.2 % en pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con pacientes en el grupo de control, respectivamente.

Diarrea

En ensayos controlados aleatorizados (n = 2,115; mediana de la duración del tratamiento de 19.1 meses para 1,157 pacientes tratados con IMBRUVICA y 5.3 meses para 958 pacientes en el grupo de control, diarrea de cualquier grado se presentó a una tasa del 43 % de pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el 19 % de los pacientes en el grupo de control. La diarrea de grado 3 se produjo en el 3 % frente al 1 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente. Menos del 1 % (0.3 %) de los sujetos interrumpieron el IMBRUVICA a causa de diarrea en comparación con el 0 % en el grupo de control.

En función de los datos de 1,605 de estos pacientes, la mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 21 días (rango de 0 a 708) frente a 46 días (rango de 0 a 492) para la diarrea de cualquier grado y de 117 días (rango de 3 a 414) frente a 194 días (rango de 11 a 325) para la diarrea de grado 3 en los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente. De los pacientes que reportaron diarrea, el 85 % frente al 89 % tuvo una resolución completa, y el 15 % frente al 11 % no había informado una resolución al momento del análisis en los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente. La mediana en cuanto a tiempo desde la aparición hasta la resolución en sujetos tratados con IMBRUVICA fue de 7 días (rango de 1 a 655) frente a 4 días (rango de 1 a 367) para la diarrea de cualquier grado y de 7 días (rango de 1 a 78) frente a 19 días (rango de 1 a 56) para la diarrea de grado 3 en los sujetos tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente.

Alteración visual

En ensayos controlados aleatorizados (n = 2,115; mediana de la duración del tratamiento de 19.1 meses para 1,157 pacientes tratados con IMBRUVICA y 5.3 meses para 958 pacientes en el grupo de control, se presentaron visión borrosa y una menor agudeza visual de cualquier grado en 11 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA (9 % grado 1, 2 % grado 2, sin grado 3 o mayor) en comparación con el 6 % en el grupo de control (5 % grado 1 y <1 % grado 2 y 3).

En función de los datos de 1,605 de estos pacientes, la mediana del tiempo hasta la primera aparición fue de 91 días (rango de 0 a 617) frente a 100 días (rango de 2 a 477) en los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente. De los pacientes que informaron alteraciones visuales, el 60 % frente al 71 % tuvo una resolución completa y el 40 % frente al 29 % no había informado una resolución en el momento del análisis en los pacientes tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente. La mediana del tiempo desde el inicio hasta la resolución

fue de 37 días (rango de 1 a 457) frente a 26 días (rango de 1 a 721) en los sujetos tratados con IMBRUVICA en comparación con el grupo de control, respectivamente.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de IMBRUVICA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, incluidos eventos agudos y/o mortales, cirrosis hepática, lesión inducida por fármacos
- Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: síndrome de lisis tumoral
- Trastornos del sistema inmunitario: choque anafiláctico, angioedema, urticaria
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), onicoclasia, paniculitis, dermatosis neutrofílicas
- Infecciones: reactivación de la hepatitis B
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de los inhibidores de CYP3A en ibrutinib

La coadministración de IMBRUVICA con un inhibidor potente o moderado de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. El aumento de las concentraciones de ibrutinib puede aumentar el riesgo de toxicidad relacionada con el fármaco.

Se recomiendan modificaciones de la dosis de IMBRUVICA cuando se usan de forma concomitante con posaconazol, voriconazol e inhibidores moderados de CYP3A *[consulte Dosificación y administración (2.3)]*.

Se debe evitar el uso concomitante de otros inhibidores potentes de CYP3A. Interrumpa el uso de IMBRUVICA si estos inhibidores se utilizan a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos) *[consulte Dosificación y administración* (*2.3*)*]*.

Evite la toronja y naranjas de Sevilla durante el tratamiento con IMBRUVICA, ya que estos contienen inhibidores potentes o moderados de CYP3A.

7.2 Efecto de los inductores de CYP3A en ibrutinib

La coadministración de IMBRUVICA con inductores potentes de CYP3A puede disminuir las concentraciones de ibrutinib. Evite la coadministración con inductores potentes de CYP3A *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

IMBRUVICA puede causar daño fetal en función de los hallazgos de los estudios en animales. No existen suficientes datos disponibles acerca del uso de IMBRUVICA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado con el fármaco de defecto congénito importante y aborto espontáneo. En estudios de reproducción animal, la administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a exposiciones de hasta 3-20 veces las dosis clínicas de 420 mg diarios produjo toxicidad embriofetal, incluidas anormalidades estructurales *(consulte Datos)*. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas y otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo de embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

El ibrutinib se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 10, 40 y 80 mg/kg/día. El ibrutinib en una dosis de 80 mg/kg/día se asoció con malformaciones viscerales (corazón y vasos mayores) y aumento de las reabsorciones y pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 20 veces la exposición en pacientes con CLL/SLL o MCL a los que se les administró la dosis de 420 mg diarios. El ibrutinib en dosis de 40 mg/kg/día o más se asoció con una disminución del peso fetal. La dosis de 40 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 8 veces la exposición (AUC) en pacientes a los que se les administró la dosis de 420 mg diarios.

También se administró ibrutinib por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o más se asoció con variaciones esqueléticas (esternebras fusionadas) e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día se asoció con un aumento de las reabsorciones y pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 15 mg/kg/día en conejos es aproximadamente 2.8 veces la exposición en pacientes con CLL/SLL o MW a los que se les administró la dosis de 420 mg diarios.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay información sobre la presencia de ibrutinib ni de sus metabolitos en la leche humana, los efectos en bebés lactantes ni los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante, aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 semana después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

IMBRUVICA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Someterse a una prueba para la detección del embarazo.

Verificar el estado del embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar IMBRUVICA.

Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis.

Hombres

Aconseje a los hombres con parejas mujeres fértiles sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

GVHD crónica

Se ha establecido la seguridad y efectividad de IMBRUVICA para el tratamiento de cGVHD después del fallo de una o más líneas de terapia sistémica en pacientes pediátricos de 1 año de edad o mayores.

La evidencia de iMAGINE, un estudio que incluyó a pacientes pediátricos de 1 año o más con cGVHD tratada previamente, respalda el uso de IMBRUVICA para esta indicación, incluidos pacientes de los siguientes grupos etarios: un paciente de 1 año a menos de 2 años de edad, 20 pacientes de 2 años a menos de 12 años de edad y 19 pacientes de 12 años a menos de 17 años de edad. Se proporcionaron datos de eficacia de respaldo adicionales del estudio 1129 en adultos *[consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica* (*12.3*) *y Estudios clínicos (14.3)]*.

La posología recomendada de IMBRUVICA en pacientes de 12 años o más es la misma que para los adultos, y la posología recomendada en pacientes de 1 año y menores de 12 años se basa en el área de superficie corporal (BSA) *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

No se estableció la seguridad y efectividad de IMBRUVICA en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Linfoma no Hodgkin maduro de linfocitos B

Se evaluaron la seguridad y la efectividad de IMBRUVICA en combinación con quimioinmunoterapia cuando se considere, pero no se han establecido con base en un estudio aleatorizado abierto (NCT02703272) en 35 pacientes, incluidos 26 pacientes pediátricos de 5 a menos de 17 años de edad con linfoma no Hodgkin maduro de linfocitos B. El estudio se interrumpió por futilidad. En la población aleatorizada, la hemorragia mayor y la interrupción permanente de la quimioinmunoterapia debido a reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ibrutinib más quimioinmunoterapia en comparación con el grupo de quimioinmunoterapia sola.

CLL/SLL, CLL/SLL con deleción 17p, MW

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de IMBRUVICA en pacientes pediátricos para CLL/SLL, CLL/SLL con deleción 17p o MW.

8.5 Uso geriátrico

De los 992 pacientes de estudios clínicos de IMBRUVICA para neoplasias malignas de linfocitos B o cGVHD, el 62 % tenía ≥65 años de edad, mientras que el 22 % tenía ≥75 años de edad *[consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2, 14.3)]*. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes mayores y los más jóvenes. Ocurrieron con mayor frecuencia anemia (todos los grados), neumonía (grado 3 o superior), trombocitopenia, presión arterial alta y fibrilación auricular entre los pacientes mayores tratados con IMBRUVICA *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*

8.6 Deterioro hepático

Pacientes adultos con neoplasias malignas de linfocitos B

Evite usar IMBRUVICA en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh clase C). No se ha evaluado la seguridad de IMBRUVICA en pacientes con deterioro hepático leve a grave en base a criterio d Child-Pugh.

Reduzca la dosis recomendada cuando se administre IMBRUVICA a pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Child-Pugh clase A y B). Monitoree a los pacientes con más frecuencia para detectar reacciones adversas de IMBRUVICA *[consulte Posología y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3)]*.

Pacientes con cGVHD

Evite el uso de IMBRUVICA en pacientes con un nivel de bilirrubina total >3 x ULN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert). Reduzca la dosis recomendada cuando se administre IMBRUVICA a los pacientes con un nivel total de bilirrubina >1.5 a 3 x ULN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert) *[consulte Dosificación y administración (2.4)].*

8.7 Plasmaféresis

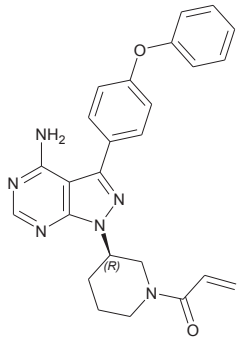
El control de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con IMBRUVICA. No se requieren modificaciones en la dosificación de IMBRUVICA.

10 SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el control de la sobredosis de ibrutinib en pacientes. Un sujeto sano experimentó aumentos reversibles de las enzimas hepáticas de grado 4 (AST y ALT) después de una dosis de 1,680 mg. Controle atentamente a los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada y proporcione el tratamiento de apoyo adecuado.

11 DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de cinasas. Es un sólido blanco a blancuzco con la fórmula empírica $C_{25}H_{24}N_6O_2$ y un peso molecular de 440.50. Ibrutinib es soluble libremente en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua. El nombre químico de ibrutinib es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d] pirimidina-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona y tiene la siguiente estructura:



IMBRUVICA (ibrutinib) está disponible como cápsulas orales de liberación inmediata, comprimidos orales de liberación inmediata y suspensión oral de liberación inmediata.

Las cápsulas de uso oral de IMBRUVICA (ibrutinib) están disponibles en las siguientes concentraciones posológicas: 70 mg y 140 mg. Cada cápsula contiene ibrutinib (ingrediente activo) y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato sódico. La parte exterior de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (cápsula de 70 mg únicamente) y tinta negra.

Los comprimidos de IMBRUVICA (ibrutinib) para uso oral están disponibles en las siguientes concentraciones de dosis: 140 mg, 280 mg y 420 mg. Cada comprimido contiene ibrutinib (ingrediente activo) y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y laurilsulfato sódico. El recubrimiento de cada comprimido contiene óxido ferroso-férrico (comprimidos de 140 mg, 280 mg y 420 mg), alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de hierro rojo (comprimidos de 280 mg), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo (comprimidos de 140 mg y 420 mg).

La suspensión oral de IMBRUVICA (ibrutinib) contiene 70 mg/ml de ibrutinib (ingrediente activo) y los siguientes ingredientes inactivos: alcohol bencílico, ácido cítrico monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico, hipromelosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, agua purificada y sucralosa.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina-cinasa de Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase, BTK). El ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que lleva a la inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor de antígenos de linfocitos B (BCR) y las vías de receptores de citocinas. La función de la BTK en la señalización a través de los receptores de la superficie de los linfocitos B provoca la activación de las vías necesarias para el tráfico, la quimiotaxia y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios no clínicos muestran que ibrutinib inhibe la proliferación y supervivencia de linfocitos B malignos *in vivo,* así como la migración celular y la adhesión de sustratos *in vitro*.

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con linfoma de linfocitos B recurrente >90 % de ocupación del sitio activo de la BTK en células mononucleares de sangre periférica, se observó hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib ≥2.5 mg/kg/día (≥175 mg/día para un peso promedio de 70 kg).

En pacientes adultos con cGVHD, se observó una ocupación del 93 % del sitio activo de la BTK en células mononucleares de sangre periférica con la dosis recomendada de ibrutinib. La ocupación media de la BTK en pacientes pediátricos osciló entre el 95.1 % y el 99.6 %.

Agregación plaquetaria in vitro

Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores de IC50 de 4.6 µM (2026 ng/ml), 0.8 µM (352 ng/ml) y 3 µM (1321 ng/ml) en muestras de sangre de donantes sanos, donantes que tomaban warfarina y donantes con disfunción renal grave, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con ácido, ADP, TRAP-6, ADP.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis única 4 veces la dosis diaria máxima recomendada (1,680 mg), IMBRUVICA no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La exposición al ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (2 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. El AUC medio en estado de equilibrio (% del coeficiente de variación) observado en pacientes con 420 mg con CLL/SLL es 708 (71 %) ng×h/ml, con MW es 707 (72 %) ng×h/ml, y en pacientes adultos con cGVHD con tratamiento previo es 1,159 (50 %) ng×h/ml. Las concentraciones en equilibrio estacionario de ibrutinib sin inhibidores de CYP3A se alcanzaron con una relación de acumulación de 1 a 1.6 después de 1 semana de múltiples dosis diarias de 420 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de ibrutinib en ayunas fue de 2.9 % (intervalo de confianza [Confidence Interval, CI] del 90 %: 2.1, 3.9) en sujetos sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de $T_{máx}$ de 1 hora a 2 horas.

Efecto de los alimentos

La administración de IMBRUVICA con una comida rica en grasas y calorías (800 calorías a 1,000 calorías con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida de grasas) aumentó la $C_{máx}$ de ibrutinib en 2 a 4 veces y el AUC en aproximadamente 2 veces, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Estudios in vitro sugieren que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína p (P-Glycoprotein, P-gp) ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a proteínas *plasmáticas humanas in vitro* fue de 97.3 % sin dependencia de la concentración en el rango de 50 ng/ml a 1,000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 683 l, y el volumen de distribución aparente en equilibrio estacionario ($V_{d,ss}$/F) fue de aproximadamente 10,000 l.

Eliminación

La depuración intravenosa fue de 62 l/h en ayunas y de 76 l/h con alimentos. En línea con el alto efecto de primer paso, la depuración oral aparente es de 2000 l/h en ayunas y 1000 l/h con alimentos. La semivida del ibrutinib es de 4 horas a 6 horas.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y, en menor medida, por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibitoria hacia la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la proporción media de metabolito a compuesto original para PCI-45227 en equilibrio estacionario es de 1 a 2.8.

Excreción

El ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina principalmente a través de las heces. Después de una administración oral única de ibrutinib radiomarcado, el 90 % de la radiactividad se excretó en el plazo de 168 horas, con un 80 % excretado en las heces y menos del 10 % eliminado en la orina. El ibrutinib inalterado representó 1 % de la dosis excretada radiomarcada en las heces y ninguna en la orina, y el resto de la dosis excretada fueron metabolitos.

Poblaciones específicas

Edad y sexo

La edad y el sexo no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ibrutinib.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina [CLcr] >25 ml/min según lo estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvo influencia en la exposición de ibrutinib. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <25 ml/min) o pacientes en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de ibrutinib aumentó 2.7 veces en sujetos con deficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), 8.2 veces en sujetos con deficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y 9.8 veces en sujetos con deficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en relación con los sujetos con función hepática normal. La $C_{máx}$ de ibrutinib aumentó 5.2 veces en la insuficiencia hepática leve, 8.8 veces en la insuficiencia hepática moderada y 7 veces en la insuficiencia hepática grave en relación con los sujetos con función *hepática normal [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].*

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos con cGVHD tratados con ibrutinib de 240 mg/m^2 una vez al día (pacientes de ≥1 a <12 años) o 420 mg una vez al día (pacientes de ≥12 años), la media geométrica (%CV) del AUC y $C_{máx}$ en equilibrio estacionario en pacientes de ≥1 a <12 años es de 467 (102 %) ng×h/ml y de 65.7 (96 %) ng/ml, respectivamente, y en pacientes de ≥12 a <17 años es 966 (78 %) ng×h/ml y 149 (79 %) ng/ml, respectivamente.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques informados sobre el modelo

Efecto de los inhibidores de CYP3A en ibrutinib: La administración concomitante de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó la $C_{máx}$ de ibrutinib 29 veces y el AUC 24 veces. La administración concomitante de dosis múltiples de voriconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó la $C_{máx}$ en equilibrio estacionario de ibrutinib 6.7 veces y el AUC 5.7 veces. Las simulaciones con alimentos sugieren que el posaconazol (inhibidor potente de CYP3A) puede aumentar el AUC de ibrutinib de 3 a 10 veces.

La administración concomitante de dosis múltiples de eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A) aumentó la $C_{máx}$ en equilibrio estacionario de ibrutinib en 3.4 veces y el AUC en 3 veces.

Efecto de los inductores de CYP3A en ibrutinib: La administración concomitante de rifampina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la $C_{máx}$ de ibrutinib más de 13 veces y el AUC más de 10 veces. Las simulaciones sugieren que efavirenz (inductor moderado de CYP3A) puede disminuir el AUC de ibrutinib 3 veces.

Estudios in vitro

Efecto de ibrutinib en los sustratos de CYP: Estudios in vitro sugieren que es improbable que el ibrutinib y el PCI-45227 inhiban CYPCYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A en dosis clínicas. Es poco probable que ibrutinib y PCI-45227 induzcan CYPCYP1A2, CYP2B6 o CYP3A en dosis clínicas.

Efecto de ibrutinib en sustratos de transportadores: Estudios in vitro sugieren que el ibrutinib puede inhibir el transporte de la BCRP y la P-gp en dosis clínicas. La coadministración de sustratos orales de P-gp o BCRP (p. ej., digoxina, metotrexato) con IMBRUVICA podría aumentar sus concentraciones.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

El ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones rasH2 con dosis orales de hasta 2000 mg/kg/día, lo que causó exposiciones aproximadamente 32 (machos) a 52 (hembras) veces mayores que la exposición en seres humanos con una dosis de 420 mg diarios *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)].*

El ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamíferos (CHO) ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea *in vivo* en ratones con dosis de hasta 2,000 mg/kg.

Las ratas recibieron dosis diarias orales de ibrutinib durante 4 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en machos y 2 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en hembras. El tratamiento de ratas hembra continuó después de la preñez hasta el día de gestación (GD) 7 y el tratamiento de ratas macho continuó hasta el fin del estudio. No se observaron efectos en la fertilidad ni en las capacidades reproductivas en ratas macho o hembra hasta la dosis máxima evaluada, 100 mg/kg/día (dosis equivalente en seres humanos [Human Equivalent Dose, HED] de 16 mg/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con SLL/SLL se demostró en un ensayo no controlado y cinco ensayos controlados aleatorizados.

Estudio 1102

El estudio 1102 (NCT01105247), un ensayo abierto y multicéntrico, se llevó a cabo en 48 pacientes con CLL tratados previamente. Se administró IMBRUVICA por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la ORR y la DOR utilizando una versión modificada del Taller Internacional sobre Criterios de CLL.

La mediana de edad fue 67 años (rango: 37 a 82 años), el 71 % eran hombres y el 94 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 4 (rango de 1 a 12 tratamientos). Al inicio, 46 % de los sujetos tenían al menos un tumor ≥5 cm.

La ORR fue de 58.3 % (CI de 95 %: 43.2 %, 72.4 %), todas respuestas parciales. Ninguno de los pacientes logró una respuesta completa. La DOR osciló entre 5.6 a 24.2+ meses. No se alcanzó la mediana de DOR.

RESONATE

El estudio RESONATE, un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de IMBRUVICA frente a ofatumumab (NCT01578707), se realizó en pacientes con CLL o SLL tratada anteriormente. Los pacientes (n = 391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, u ofatumumab en una dosis inicial de 300 mg, seguida de una semana después por una dosis de 2,000 mg semanales durante 7 dosis y luego cada 4 semanas durante 4 dosis adicionales. Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab cruzaron después de la progresión para recibir IMBRUVICA.

La mediana de edad fue 67 años (rango: 30 a 88 años), el 68 % eran hombres y el 90 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. En el ensayo se inscribieron 373 pacientes con CLL y 18 pacientes con SLL. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 13 tratamientos). Al inicio, el 58 % de los pacientes tenían al menos un tumor ≥5 cm. Treinta y dos por ciento de los pacientes tuvieron deleción 17p.

Los resultados de eficacia de RESONATE se muestran en la Tabla 22, y las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión (Progression Free Survival, PFS), evaluadas por un IRC de acuerdo con los criterios del IWCLL, y la OS se muestran en la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente.

Tabla 22: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL en RESONATE

Criterio de valoración	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Supervivencia sin progresión[b]		
Cantidad de eventos, n (%)	35 (17.9)	111 (56.6)
Evolución de la enfermedad	26	93
Eventos de muerte	9	18
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE	8.1 (7.2, 8.3)
HR (CI del 95 %)	0.22 (0.15, 0.32)	
Supervivencia general[a]		
Número de muertes (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (CI del 95 %)	0.43 (0.24, 0.79)	
Tasa de respuesta global[b]	42.6 %	4.1 %

[a] La mediana de OS no fue evaluable para ninguno de los grupos.
[b] Evaluado por el IRC. Se lograron todas las respuestas parciales; ninguno de los pacientes logró una respuesta completa.
CI = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (población ITT) en pacientes con CLL/SLL en RESONATE

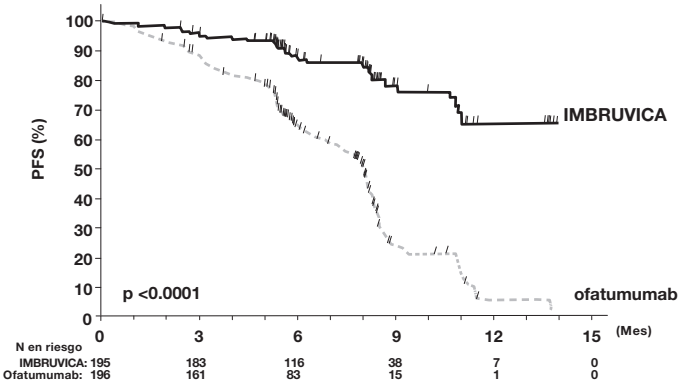
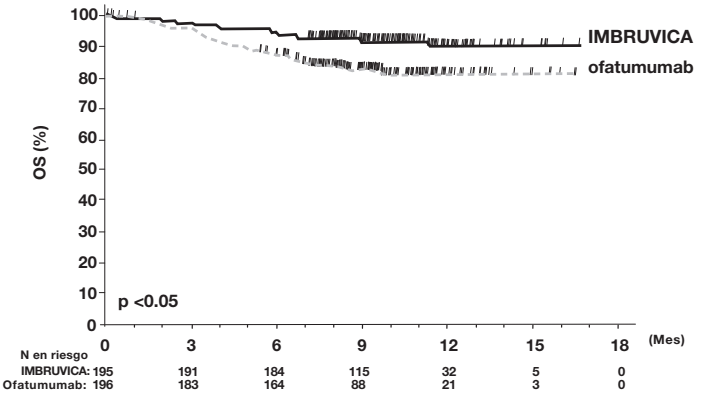


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general (población ITT) en pacientes con CLL/SLL en RESONATE



Seguimiento de 63 meses

Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de la PFS evaluada por el investigador según los criterios del IWCLL fue de 44.1 meses [CI del 95 % (38.5, 56.9)] en el grupo de IMBRUVICA, y de 8.1 meses [CI del 95 % (7.8, 8.3)] en el grupo de ofatumumab. La tasa de respuesta general, según la evaluación de los investigadores, fue de 87.2 % en el grupo de IMBRUVICA en comparación con 22.4 % en el grupo de ofatumumab.

CLL/SLL con deleción 17p (CLL/SLL with 17p deletion, del 17p CLL/SLL) en RESONATE

RESONATE incluyó a 127 pacientes con CLL/SLL del 17p. La mediana de edad fue 67 años (rango: 30 a 84 años), el 62 % eran hombres y el 88 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. La PFS y la ORR fueron evaluadas por un IRC. Los resultados de eficacia para CLL/SLL con del 17p se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL del 17p en RESONATE

Criterio de valoración	IMBRUVICA N = 63	Ofatumumab N = 64
Supervivencia sin progresión[a]		
Cantidad de eventos, n (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
Evolución de la enfermedad	12	31
Eventos de muerte	4	7
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE	5.8 (5.3, 7.9)
HR (CI del 95 %)	0.25 (0.14, 0.45)	
Tasa de respuesta global[a]	47.6 %	4.7 %

[a] Evaluado por IRC. Se lograron todas las respuestas parciales; ninguno de los pacientes logró una respuesta completa.
CI = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable.

Seguimiento de 63 meses

Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de la PFS evaluada por el investigador en pacientes con del 17p según los criterios del IWCLL fue de 40.6 meses [CI del 95 % (25.4, 44.6)] en el grupo de IMBRUVICA y 6.2 meses [CI del 95 % (4.6, 8.1)] en el grupo de ofatumumab. La tasa de respuesta general, según la evaluación de los investigadores en pacientes con del 17p, fue de 88.9 % en el grupo de IMBRUVICA en comparación con 18.8 % en el grupo de ofatumumab.

RESONATE-2

El estudio RESONATE-2, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase 3 de IMBRUVICA frente a clorambucilo (NCT01722487), fue realizado en pacientes sin tratamiento con CLL o SLL de 65 años de edad o mayores. Los pacientes (n = 269) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir: 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo en una dosis inicial de 0.5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con una concesión de aumentos de dosis intrapaciente de hasta 0.8 mg/kg en función de la tolerabilidad.

La mediana de edad fue 73 años (rango: 65 a 90 años), el 63 % eran hombres y el 91 % eran blancos. Noventa y uno por ciento de los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1, y 9 % tenían un estado general según el ECOG de 2. En el ensayo se inscribieron 249 pacientes con CLL y 20 pacientes con SLL. Al inicio, el 20 % de los pacientes tenía deleción 11q. Los motivos más comunes para iniciar la terapia para la CLL incluyen: insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia y/o trombocitopenia (38 %), linfadenopatía progresiva o sintomática (37 %), esplenomegalia progresiva o sintomática (30 %), fatiga (27 %) y sudoración nocturna (25 %).

Con una mediana de seguimiento de 28.1 meses, se observaron 32 eventos de muerte [11 (8.1 %) y 21 (15.8 %) en los grupos de tratamiento con IMBRUVICA y clorambucilo, respectivamente]. Con el 41 % de los pacientes que cambiaron de clorambucilo a IMBRUVICA, el análisis de supervivencia general en la población de pacientes de ITT resultó en un HR estadísticamente significativo de 0.44 [CI del 95 % (0.21, 0.92)] y estimados de tasa de supervivencia de 2 años del 94.7% [CI del 95% (89.1, 97.4)] y 84.3% [CI del 95% (76.7, 89.6)] en los grupos de IMBRUVICA y clorambucilo, respectivamente.

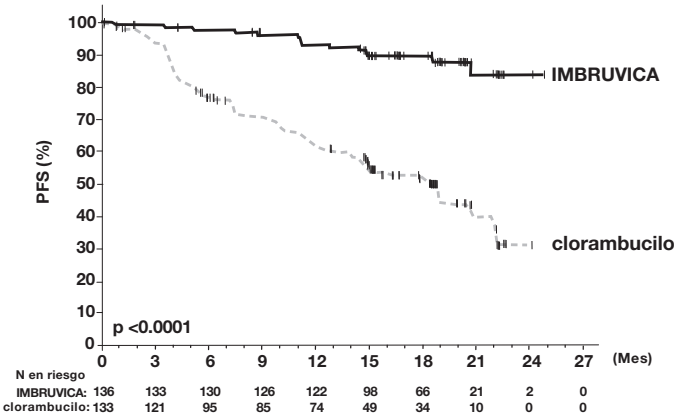
Los resultados de eficacia de RESONATE-2 se muestran en la Tabla 24, y la curva de Kaplan-Meier para la PFS, evaluada por un IRC de acuerdo con los criterios del IWCLL, se muestra en la Figura 3.

Tabla 24: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL en RESONATE-2

Criterio de valoración	IMBRUVICA N = 136	Clorambucilo N = 133
Supervivencia sin progresión[a]		
Cantidad de eventos, n (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Evolución de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE	18.9 (14.1, 22.0)
HR[b] (CI del 95 %)	0.16 (0.09, 0.28)	
Tasa de respuesta global[a] (RC + RP)	82.4 %	35.3 %
Valor de p	<0.0001	

[a] Evaluación del IRC; cinco sujetos (3.7 %) en el grupo de AKB y dos sujetos (1.5 %) en el grupo de clorambucilo alcanzaron una respuesta completa.
[b] HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población con intención de tratar [Intention to Treat, ITT]) en pacientes con CLL/SLL en RESONATE-2



Seguimiento de 55 meses

Con un seguimiento general de 55 meses, no se alcanzó la mediana de la PFS en el grupo de IMBRUVICA.

HELIOS

El estudio HELIOS, un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Medellín en combinación con bendamustina y rituximab (BR) (NCT01611090), se realizó en pacientes con CLL o SLL tratados previamente. Los pacientes (n = 578) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de ADYNOVATE o placebo en combinación con BR hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR durante un máximo de seis ciclos de 28 días. La bendamustina se administró en dosis de 70 mg/m^2 por infusión i.v. durante 30 minutos los días 2 y 3 del ciclo 1, y los días 1 y 2, los ciclos 2 a 6 durante un máximo de 6 ciclos, y todos los pacientes tuvieron una CLcr ≥40 ml/min al inicio. Se administró rituximab a una dosis de 375 mg/m^2 en el primer ciclo, el día 1 y 500 mg/m^2 ciclos 2 a 6, el día 1.

La mediana de edad fue 64 años (rango: 31 a 86 años), el 66 % eran hombres y el 91 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 5.9 años y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 11 tratamientos). Al inicio, 56 % de los pacientes tenían al menos un tumor ≥5 cm y 26 % presentaban del 11q.

Los resultados de eficacia de HELIOS se muestran en la Tabla 25 y las curvas de Kaplan-Meier para la PFS se muestran en la Figura 4.

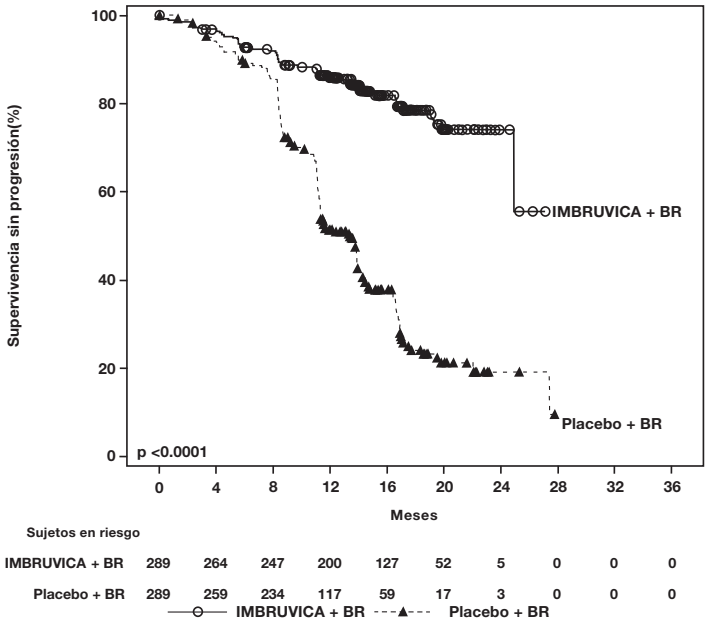
Tabla 25: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL en HELIOS

Criterio de valoración	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
Supervivencia sin progresión[a]		
Cantidad de eventos, n (%)	56 (19.4)	183 (63.3)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE	13.3 (11.3, 13.9)
HR (CI del 95 %)	0.20 (0.15, 0.28)	
Tasa de respuesta global[a]	82.7 %	67.8 %

[a] El CRI evaluó a veinticuatro sujetos (8.3 %) en el grupo de Investigación + RB y seis sujetos (2.1 %) en el grupo de Placebo + RB alcanzaron una respuesta completa.

BR = bendamustina y rituximab; CI = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población ITT) en pacientes con CLL/SLL en HELIOS



iLLUMINATE

El estudio iLLUMINATE, un estudio aleatorizado, multicéntrico, de fase 3 de IMBRUVICA en combinación con obinutuzumab en comparación con clorambucilo en combinación con obinutuzumab (NCT02264574), se realizó en pacientes con CLL o SLL sin tratamiento previo. Los pacientes tenían 65 años de edad o más o <65 años de edad con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por una depuración de creatinina <70 ml/min, o presencia de mutación del 17p/TP53. Los pacientes (n = 229) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir: 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo en una dosis de 0.5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1,000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, seguidos del tratamiento el primer día de 5 ciclos posteriores (6 ciclos en total, 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg).

La mediana de edad fue 71 años (rango: 40 a 87 años), el 64 % eran hombres y el 96 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 (48 %) o 1-2 (52 %). En el ensayo se inscribieron 214 pacientes con CLL y 15 pacientes con SLL. Al inicio, 65 % de los pacientes presentaban CLL/SLL con factores de riesgo altos (mutación del 17p/TP53 [18 %], del 11q [15 %] o región variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada (IGHV no mutado) [54 %]). Los motivos más comunes para iniciar la terapia para la CLL incluyeron: linfadenopatía (38 %), sudoración nocturna (34 %), insuficiencia medular progresiva (31 %), fatiga (29 %), esplenomegalia (25 %) y linfocitosis progresiva (21 %).

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, los resultados de eficacia para iLLUMINATE evaluados por un IRC de acuerdo con los criterios del IWCLL se muestran en la Tabla 26, y la curva de Kaplan-Meier para la PFS se muestra en la Figura 5.

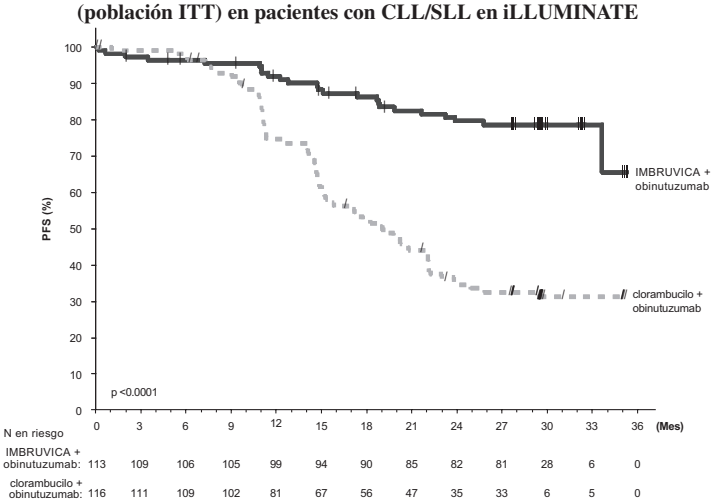
Tabla 26: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL en iLLUMINATE

Criterio de valoración	IMBRUVICA + Obinutuzumab N = 113	Clorambucilo + Obinutuzumab N = 116
Supervivencia sin progresión[a]		
Cantidad de eventos, n (%)	24 (21)	74 (64)
Evolución de la enfermedad	11	64
Eventos de muerte	13	10
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE	19.0 (15.1, 22.1)
HR (CI del 95 %)	0.23 (0.15, 0.37)	
Valor de p[b]	<0.0001	
Tasa de respuesta global (%)[a]	88.5	73.3
RC[c] (%)	19.5	7.8
RP[d] (%)	69.0	65.5

[a] Evaluado por IRC.
[b] El valor de p proviene de la prueba del orden logarítmico no estratificada.
[c] Incluye 1 paciente en el grupo de IMBRUVICA + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación de médula incompleta (CRi).
[d] RP = nPR + RP.

HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población ITT) en pacientes con CLL/SLL en iLLUMINATE



En la población con CLL/SLL de alto riesgo (mutación del 17p/TP53, del 11q o IGHV sin mutación), el HR de la PFS fue de 0.15 [CI del 95 % (0.09; 0.27)].

E1912

El estudio E1912, un estudio aleatorizado, multicéntrico, de fase 3 de IMBRUVICA en combinación con rituximab frente a la quimioterapia estándar con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) (NCT02048813), se realizó en pacientes adultos de 70 años o menos con CLL o SLL sin tratamiento previo que requerían terapia sistémica. Todos los pacientes tuvieron una CLcr >40 ml/min al inicio. Se excluyó a los pacientes con deleción 17p. Los pacientes (n = 529) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir IMBRUVICA más rituximab o FCR. Se administraron 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró fludarabina a una dosis de 25 mg/m^2, y ciclofosfamida a una dosis de 250 mg/m^2, ambos los Días 1, 2 y 3 de los Ciclos 1-6. Se inició la administración de rituximab en el ciclo 2 para el grupo de IMBRUVICA más rituximab y en el ciclo 1 para el grupo de FCR, y se administró con 50 mg/m^2 el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m^2 el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m^2 el día 1 de 5 ciclos posteriores, durante un total de 6 ciclos. Cada ciclo duró 28 días.

La mediana de edad fue de 58 años (rango, 28 a 70 años), 67 % eran hombres, 90 % eran blancos y 98 % tenían un grado de actividad según el ECOG de 0 a 1. Al inicio, el 43 % de los pacientes estaban en etapa 3 o 4 de Rai y el 59 % de los pacientes presentaban factores de riesgo altos (mutación de TP53 [6 %], del11q [22 %] o IGHV sin mutación [53 %]).

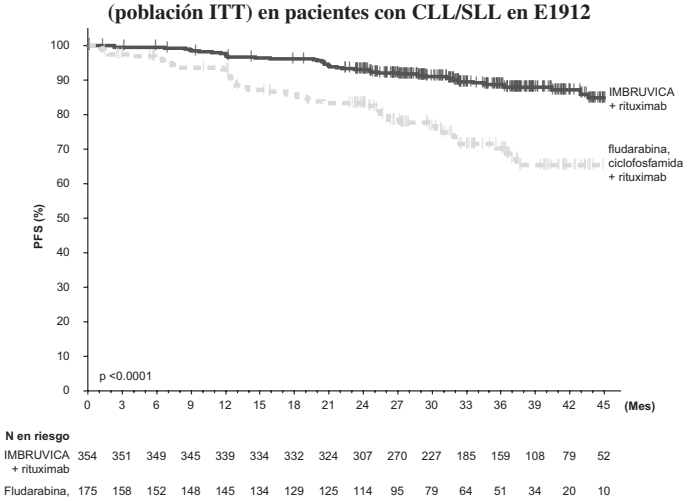
Con una mediana del tiempo de seguimiento en el estudio de 37 meses, los resultados de eficacia para E1912 se muestran en la Tabla 27. Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS, evaluadas de acuerdo con los criterios del IWCLL, se muestran en la Figura 6.

Tabla 27: Resultados de eficacia en pacientes con CLL/SLL en E1912

Criterio de valoración	IMBRUVICA + R N = 354	FCR N = 175
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos, n (%)	41 (12)	44 (25)
Evolución de la enfermedad	39	38
Eventos de muerte	2	6
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HR (CI del 95 %)	0.34 (0.22, 0.52)	
Valor de p[a]	<0.0001	

[a] El valor de p proviene de la prueba de rango logarítmico no estratificada.
FCR = fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; HR = cociente de riesgos; R = rituximab; NE = no evaluable.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (población ITT) en pacientes con CLL/SLL en E1912



Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 49 meses, no se alcanzó la mediana de supervivencia global con un total de 23 muertes: 11 (3 %) en los grupos de tratamiento de IMBRUVICA más rituximab y 12 (7 %) en los grupos de tratamiento de FCR.

Linfocitosis

Al iniciar el tratamiento con el agente único, se produjo un aumento en los recuentos de linfocitos
(es decir, un aumento ≥50 % con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5,000/mcl) en el 66 % de los pacientes en los estudios de CLL. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de terapia con IMBRUVICA y resuelve una mediana de 14 semanas (rango: 0.1 a 104 semanas). Cuando se administró IMBRUVICA en combinación, la linfocitosis fue del 7 % con IMBRUVICA + BR frente al 6 % con placebo + BR y del 7 % con IMBRUVICA + obinutuzumab frente al 1 % con clorambucilo + obinutuzumab.

14.2 Macroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con MW se demostró en dos ensayos de un solo grupo y un ensayo controlado aleatorizado.

Estudio 1118 y grupo de monoterapia de INNOVATE

El estudio 1118 (NCT01614821), un ensayo abierto, multicéntrico, de grupo único, se llevó a cabo en 63 pacientes con MW tratados previamente. Se administró IMBRUVICA por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por los investigadores y un IRC utilizando criterios adoptados del Taller Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström.

La mediana de edad fue 63 años (rango: 44 a 86 años), el 76 % eran hombres y el 95 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana de cantidad de tratamientos previos fue de 2 (rango de 1 a 11 tratamientos). En el inicio, la mediana del valor de IgM sérica fue de 3.5 g/dl (rango: 0.7 a 8.4 g/dl).

Las respuestas, definidas como respuesta parcial o mejor, según el IRC se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28: Tasa de respuesta y duración de la respuesta (DOR) en función de la evaluación del IRC en pacientes con MW en el estudio 1118

	Total (N = 63)
Tasa de respuesta (RC + RPMB + RP), (%)	61.9
CI del 95 % (%)	(48.8, 73.9)
Respuesta completa (RC)	0
Respuesta parcial muy buena (RPMB), (%)	11.1
Respuesta parcial (RP), (%)	50.8
Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango)	NE (2.8+, 18.8+)

CI = intervalo de confianza; NE = no evaluable.

La mediana del tiempo de la respuesta fue 1.2 meses (rango: 0.7 a 13.4 meses).

El grupo de monoterapia con INNOVATE incluyó a 31 pacientes con MW tratados previamente que fracasaron en la terapia previa con rituximab y recibieron el agente único del estudio IMBRUVICA. La mediana de edad fue de 67 años (rango: 47 a 90 años). El ochenta y uno por ciento de los pacientes tuvo un grado de actividad inicial según el ECOG de 0 o 1, y el 19 % tuvo un grado de actividad inicial según el ECOG de 2. La mediana de la cantidad de tratamientos previos fue de 4 (rango: 1 a 7 tratamientos). Con un seguimiento general de 61 meses, la tasa de respuesta observada en el grupo de monoterapia de INNOVATE según la evaluación del CRI fue del 77 % (0 % de RC, 29 % de RPMB, 48 % de RP). La mediana de la duración de la respuesta fue de 33 meses (rango: 2.4 a 60.2+ meses).

INNOVATE

El estudio INNOVATE, un estudio de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de IMBRUVICA o placebo en combinación con rituximab (NCT02165397), se realizó en pacientes con MW sin tratamiento previo o tratados previamente. Los pacientes (n = 150) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir IMBRUVICA o 420 mg diarios de IMBRUVICA o placebo en combinación con rituximab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró rituximab semanalmente a una dosis de 375 mg/m^2 durante 4 semanas consecutivas (semanas 1 a 4) seguido de una segunda tanda de rituximab semanal durante 4 semanas consecutivas (semanas 17 a 20). La medición de resultados de eficacia principal es la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por un IRC con una medición de eficacia adicional de la tasa de respuesta.

La mediana de edad fue 69 años (rango: 36 a 89 años), el 66 % eran hombres y el 79 % eran blancos. Noventa y tres por ciento de los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 0 o 1, y 7 % de los pacientes tenían un estado general inicial según el ECOG de 2. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes no habían recibido tratamiento previo, y 55 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo. Entre los pacientes tratados previamente, la mediana de la cantidad de tratamientos previos fue de 2 (rango, 1 a 6 tratamientos). Al inicio, la mediana del valor de IgM sérica fue de 3.2 g/dl (rango, 0.6 a 8.3 g/dl), y las mutaciones L265P del MYD88 estuvieron presentes en el 77 % de los pacientes, ausentes en el 13 % de los pacientes y el 9 % de los pacientes no fue evaluable en cuanto al estado mutacional.

Un análisis exploratorio demostró una mejora sostenida de la hemoglobina (definida como un aumento de ≥2 g/dl con respecto al inicio durante al menos 8 semanas sin transfusiones sanguíneas o apoyo con factor de crecimiento) en el 65 % de los pacientes en el grupo de IMBRUVICA + R y en el 39 % de los pacientes en el grupo de placebo + R.

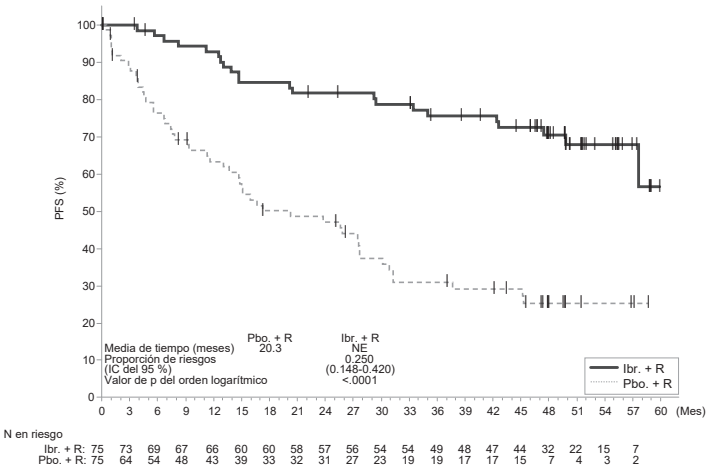
Con un seguimiento general de 63 meses, los resultados de eficacia evaluados por un IRC al momento del análisis final de INNOVATE se muestran en la Tabla 29, y las curvas de Kaplan-Meier para la PFS se muestran en la Figura 7.

Tabla 29: Resultados de eficacia en pacientes con MW según el IRC en INNOVATE (análisis final)

Criterio de valoración	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos, n (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (57.7, NE)	20.3 (13.0, 27.6)
HR (CI del 95 %)	0.25 (0.15, 0.42)	
Valor de p[a]	<0.0001	
Tasa de respuesta (RC + RPMB + RP)[b]	76 %	31 %
CI del 95 % (%)	(65, 85)	(21, 42)
Respuesta completa (RC)	1 %	1 %
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	29 %	4 %
Respuesta parcial (RP)	45 %	25 %
Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango)	NE (1.9+, 58.9+)	NE (4.6+, 49.7+)

CI = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos; NE = no evaluable; R = rituximab.
[a] El valor de p proviene de la prueba de rango logarítmico estratificada.
[b] El valor p asociado con la tasa de respuesta fue <0.0001.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (población ITT) en pacientes con MW en INNOVATE



No se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los grupos de tratamiento. Con un seguimiento general de 63 meses, 9 (12 %) pacientes tratados con IMBRUVICA + R y 10 (13.3 %) pacientes con placebo + R habían muerto. El cuarenta y siete por ciento de los pacientes aleatorizados al grupo de placebo + R se cruzaron para recibir IMBRUVICA.

14.3 Enfermedad crónica de injerto contra huésped

Estudio 1129

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en cGVHD fueron evaluados en el estudio 1129 (NCT02195869), un ensayo de un solo grupo, abierto, multicéntrico de 42 pacientes con cGVHD después de la falla de la primera línea de terapia de corticoesteroides y que requiere terapia adicional. Se administró IMBRUVICA por vía oral con 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por los investigadores utilizando los Criterios de respuesta del panel de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) 2005 con dos modificaciones para alinearse con los Criterios de respuesta del panel de consenso de los NIH actualizados de 2014.

La mediana de edad fue 56 años (rango: 19 a 74 años), el 52 % eran hombres y el 93 % eran blancos. Las neoplasias malignas subyacentes más frecuentes que llevaron al trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y CLL. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de cGVHD fue de 14 meses, la mediana de la cantidad de tratamientos previos para la cGVHD fue de 2 (rango: 1 a 3 tratamientos) y el 60 % de los pacientes tuvo un puntaje de desempeño de Karnofsky ≤80. La mayoría de los pacientes (88 %) tenía al menos 2 órganos afectados al inicio, y los órganos afectados con mayor frecuencia fueron boca (86 %), piel (81 %) y tracto gastrointestinal (33 %). La mediana de la dosis diaria de corticoesteroides (prednisona o equivalente de prednisona) al inicio fue de 0.3 mg/kg/día, y el 52 % de los pacientes recibía inmunosupresores en curso además de corticoesteroides sistémicos al inicio. La profilaxis de las infecciones se controló según las pautas institucionales, y el 79 % de los pacientes recibió combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima y el 64 % recibió derivados del triazol.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30: Mejor tasa de respuesta global (ORR) y tasa de respuesta sostenida basada en la evaluación del investigador[a] en pacientes con cGVHD en el estudio 1129

	Total (N = 42)
ORR	28 (67 %)
CI del 95 %	(51 %, 80 %)
Respuesta completa (RC)	9 (21 %)
Respuesta parcial (RP)	19 (45 %)
Tasa de respuesta sostenida[b]	20 (48 %)

CI: intervalo de confianza.

[a] Evaluación del investigador basada en los criterios de respuesta de 2005 de los NIH con dos modificaciones (se agregó “no evaluable” para los órganos con anormalidades no cGVHD, y el cambio en el puntaje de los órganos de 0 a 1 no se consideró progresión de la enfermedad).

[b] La tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o RP que se mantuvo durante al menos 20 semanas.

La mediana de tiempo hasta la respuesta que coincide con la primera evaluación de respuesta programada fue de 12.3 semanas (rango de 4.1 a 42.1 semanas). Se observaron respuestas en todos los órganos afectados por la cGVHD (piel, boca, tracto gastrointestinal e hígado).

Los resultados de la ORR fueron respaldados por análisis exploratorios de la molestia de los síntomas informados por el paciente que mostraron una disminución de al menos 7 puntos en el puntaje global resumido de la escala de síntomas de Lee en el 24 % (10/42) de los pacientes en al menos 2 visitas consecutivas.

iMAGINE

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA fueron evaluados en iMAGINE (NCT03790332), un ensayo de un solo grupo, abierto, multicéntrico de IMBRUVICA para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 año de edad a menos de 22 años con cGVHD moderada a grave, según lo definen el Criterio de consenso de los NIH. El estudio incluyó a 47 pacientes que requirieron terapia adicional después del fracaso de una o más líneas previas de terapia sistémica. Todos los pacientes tuvieron plaquetas ≥30 x 10^9/l; recuento absoluto de neutrófilos ≥1.0 x 10^9/l; AST o ALT ≤3 x ULN; bilirrubina total ≤1.5 x ULN; y depuración de creatinina estimada ≥30 ml/min. Los pacientes fueron excluidos si la afectación genitourinaria de un solo órgano fue la única manifestación de la cGVHD.

Los pacientes de 12 años de edad o más recibieron 420 mg de IMBRUVICA oralmente una vez al día, y los pacientes de 1 año de edad a menos de 12 años fueron tratados con 240 mg/m^2 de IMBRUVICA por vía oral una vez al día. Se permitió el tratamiento concomitante con tratamientos de apoyo complementario para la cGVHD. No se permitió el inicio de una nueva terapia sistémica para la cGVHD mientras participaba en el estudio.

La mediana de edad fue de 13 años (rango de 1 a 19 años). De los 47 pacientes, 70 % eran hombres y 36 % eran blancos, 9 % eran negros o afroamericanos, 55 % eran de otro origen étnico o no informado. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de EcICH fue de 16.1 meses, la mediana de la cantidad de tratamientos previos para la cGVHD fue de 2 (rango: 1 a 12). La mayoría de los pacientes (87 %) tenía al menos 2 órganos afectados al inicio, con afectación pulmonar al inicio en 49 % de los pacientes; 26 % de los pacientes tenía un puntaje de desempeño de Karnofsky/Lansky de <80. La mediana de la dosis diaria de corticoesteroides (prednisona o equivalente de prednisona) al inicio fue de 0.47 mg/kg/día, y el 61 % (19 de 31) de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores en curso además de corticoesteroides sistémicos al inicio. La profilaxis para infecciones se controló según los lineamientos institucionales, con el 72 % de los pacientes que recibieron combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima y el 70 % que recibieron agentes antimicóticos sistémicos.

La eficacia de IMBRUVICA se estableció basado en la tasa de respuesta general (ORR) hasta la semana 25, donde la respuesta general incluyó una respuesta completa o parcial de acuerdo al Criterio de respuesta de proyecto de desarrollo de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) del 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31: Resultados de eficacia en pacientes con cGVHD tratados previamente[a] en iMAGINE

	Total (N = 47)
ORR en la semana 25	28 (60 %)
CI del 95 % (%)	(44, 74)
Respuesta completa (RC)	2 (4 %)
Respuesta parcial (RP)	26 (55 %)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (CI del 95 %)[b]	5.3 (2.8, 8.8)

CI = intervalo de confianza; ORR = tasa de respuesta global.

[a] Evaluación basada en los criterios de respuesta del proyecto de desarrollo consensuado de 2014 de los NIH.

[b] En función de todos los pacientes con respuesta en el estudio, calculados desde la primera respuesta hasta la progresión, la muerte o nuevas terapias sistémicas para la cGVHD.

La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 0.9 meses (rango: 0.9 a 6.1 meses). La mediana de tiempo desde la primera respuesta hasta la muerte o nuevas terapias sistémicas para la cGVHD fue de 14.8 meses (CI del 95 %: 4.6; no evaluable).

Los resultados de la ORR fueron respaldados por análisis exploratorios de la molestia de los síntomas informados por el paciente, que mostraron una disminución de al menos 7 puntos en el puntaje global resumido de la escala de síntomas de Lee hasta la semana 25 en el 50 % (13/26) de los pacientes de 12 años de edad o más.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cápsulas

Las cápsulas de 70 mg se suministran en forma de cápsulas de color amarillo opaco, marcadas con “ibr 70 mg” en tinta negra, en frascos de polietileno de alta densidad (High Density Polyethylene, HDPE) blancos con cierre a prueba de niños:

- 28 cápsulas por frasco: NDC 57962-070-28

Las cápsulas de 140 mg se suministran en forma de cápsulas blancas opacas, marcadas con “ibr 140 mg” en tinta negra, en frascos de HDPE blancos con cierre a prueba de niños:

- 90 cápsulas por frasco: NDC 57962-140-09
- 120 cápsulas por frasco: NDC 57962-140-12

Conserve las botellas a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F). Se permite una breve exposición de 15° a 30 °C (59° a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada, USP). Conservar en el envase original hasta la entrega.

Comprimidos

Los comprimidos de IMBRUVICA (ibrutinib) se suministran en 3 concentraciones en las siguientes configuraciones de envasado:

- Comprimidos de 140 mg: comprimidos redondos, de color amarillo verdoso a verde, que tienen grabado "ibr" en un lado y "140" en el otro lado. Caja de un envase blíster doblado que contiene dos tiras de blíster de 14 unidades para un total de 28 comprimidos: NDC 57962-014-28
- Comprimidos de 280 mg: comprimidos oblongos, de color púrpura, que tienen grabado "ibr" en un lado y "280" en el otro. Caja de un envase blíster doblado que contiene dos tiras de blíster de 14 unidades para un total de 28 comprimidos: NDC 57962-280-28
- Comprimidos de 420 mg: comprimidos oblongos, de color amarillo verdoso a verde, que tienen grabado "ibr" en un lado y "420" en el otro. Caja de un envase blíster doblado que contiene dos tiras de blíster de 14 unidades para un total de 28 comprimidos: NDC 57962-420-28

Almacenar los comprimidos en el envase original a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F). Se permite una breve exposición de 15° a 30 °C (59° a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada, USP).

Suspensión oral

La suspensión oral del ibrutinib (Byngay) es una suspensión blanca a blanquecina que se suministra en 108 ml en un frasco de vidrio ámbar de 150 ml con un adaptador de frasco insertado previamente y un cierre a prueba de niños. Cada ml contiene 70 mg de ibrutinib. El frasco de suspensión oral se proporciona en una caja con dos jeringas de dosificación oral reutilizables de 3 ml: NDC 57962-007-12.

Almacenar el frasco de la suspensión oral entre 2 °C y 25 °C (36 °F a 77 °F). No congele. Entregar en su envase original sellado. No la use si el sello de la caja está roto o falta.

Deseche cualquier suspensión oral de IMBRUVICA restante 60 días después de abrir el frasco.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje a los pacientes y cuidadores que lean el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).

Hemorragia:
Informe a los pacientes sobre la posibilidad de sangrado e informe cualquier signo o síntoma (dolor de cabeza intenso, sangre en las heces o la orina, sangrado prolongado o no controlado). Informe al paciente que posiblemente sea necesario interrumpirle la administración de procedimientos médicos u odontológicos *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Infecciones:
Informe a los pacientes sobre la posibilidad de una infección grave e informar cualquier signo o síntoma (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) que sugiera una infección *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita:

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de ritmo cardíaco irregular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.
Indique a los pacientes que informen cualquier signo de palpitaciones, aturdimiento, mareos, desmayos, falta de aire, molestias en el pecho o edema *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Hipertensión:
Informe a los pacientes que se ha producido presión arterial alta en pacientes que toman IMBRUVICA que podría requerir tratamiento con terapia antihipertensiva *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Segundas neoplasias malignas primarias:
Informe a los pacientes que se han producido otras neoplasias malignas en pacientes que han sido tratados con IMBRUVICA, incluidos cánceres de piel y otros carcinomas *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Hepatotoxicidad, incluida lesión hepática inducida por fármacos:
Informe a los pacientes que se pueden desarrollar problemas hepáticos, incluidas lesiones hepáticas inducidas por fármacos y anormalidades en las pruebas hepáticas, durante el tratamiento con IMBRUVICA. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si experimentan molestias abdominales, orina oscura o ictericia *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Síndrome de lisis tumoral:
Informe a los pacientes sobre el posible riesgo de síndrome de lisis tumoral y que notifiquen cualquier signo y síntoma asociado con este evento a su proveedor de atención médica para su evaluación *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*.

Toxicidad embriofetal:
Advierta a las mujeres del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres con potencial reproductivo que informen al proveedor de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospecha de embarazo *[consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Indique a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Indique a los hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3), Toxicología no clínica (13.1)]*.

Lactancia:
Indique a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 semana después de la última dosis *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Otra información importante:

Informe a los pacientes que deben tomar IMBRUVICA por vía oral una vez al día de acuerdo con las instrucciones de su médico y que la dosis oral (cápsulas o comprimidos) debe tragarse entera con un vaso de agua sin abrir, romper o masticar las cápsulas o cortar, triturar o masticar los comprimidos aproximadamente a la misma hora todos los días *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

Informe a los pacientes que, en caso de omitir una dosis diaria de IMBRUVICA, debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día y regresar al programa normal al día siguiente. Los pacientes no deben tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

En el caso de la suspensión oral de IMBRUVICA, indique a los pacientes o cuidadores que lean y sigan las Instrucciones de uso para la preparación, administración, almacenamiento y desecho adecuados *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

Informe a los pacientes acerca de los efectos secundarios frecuentes asociados con IMBRUVICA *[consulte Reacciones adversas (6)]*. Indique al paciente que consulte una lista completa de reacciones adversas al fármaco en la INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

Recomiende a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los productos a base de hierbas *[consulte Interacciones farmacológicas (7)]*.

Advierta a los pacientes que pueden experimentar heces blandas o diarrea y que deben comunicarse con su médico si la diarrea persiste. Aconseje a los pacientes que mantengan una hidratación adecuada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Distribuido y comercializado por:
Pharmacyclics LLC
South San Francisco, CA 94080 USA
y
Comercializado por:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044 EE. UU.

Patente: *http://www.imbruvica.com*
IMBRUVICA es una marca comercial registrada propiedad de Pharmacyclics LLC

© Pharmacyclics LLC 2024
© Janssen Biotech, Inc. 2024
Ref.: 20085244
LAB-11345 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-11546 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

IMBRUVICA (ibrutinib) cápsulas	IMBRUVICA (ibrutinib) comprimidos	IMBRUVICA (ibrutinib) suspensión oral

¿Qué es IMBRUVICA?

IMBRUVICA es un medicamento recetado usado para tratar a las siguientes personas:

- Adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).
- Adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) con deleción 17p.
- Adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).
- Adultos y niños de 1 año de edad y mayores con enfermedad de injerto contra huésped crónica (cGVHD) después del fracaso de 1 o más líneas de terapia sistémica.

Se desconoce si IMBRUVICA es seguro y efectivo en niños menores de 1 año de edad.

Antes de tomar IMBRUVICA, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- Se ha sometido a una cirugía reciente o planea someterse a una cirugía. Su proveedor de atención médica puede interrumpir IMBRUVICA para cualquier procedimiento médico, quirúrgico u odontológico planificado.
- Tiene problemas de sangrado o está tomando un medicamento anticoagulante.
- Tiene una infección.
- Tiene o ha tenido problemas de ritmo cardíaco, fuma o tiene una afección médica que aumenta el riesgo de una cardiopatía, como presión arterial alta, colesterol alto o diabetes.
- Tiene problemas hepáticos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. IMBRUVICA puede dañar a su bebé en gestación. Si puede quedar embarazada, su proveedor de atención médica le realizará una prueba para la detección del embarazo antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA. Informe a su proveedor de atención médica si está embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con IMBRUVICA.
  - Las **mujeres** que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis.
  - Los **hombres** con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz, como condones, durante el tratamiento con IMBRUVICA y hasta 1 mes después de la última dosis.
- Está amamantando o planea amamantar. No amamante durante el tratamiento ni hasta 1 semana después de la última dosis de IMBRUVICA.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Tomar IMBRUVICA con otros medicamentos determinados puede afectar la forma en que actúa IMBRUVICA y puede causar efectos secundarios.

¿Cómo debo tomar o administrar IMBRUVICA?

- Tome o administre IMBRUVICA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome o administre IMBRUVICA 1 vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días.

IMBRUVICA viene en forma de cápsulas, comprimidos y suspensión oral.

- **Si su proveedor de atención médica le receta comprimidos o cápsulas de IMBRUVICA:**
  - Trague las cápsulas o comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua.
  - No abra, rompa ni mastique las cápsulas de IMBRUVICA.
  - No corte, triture ni mastique los comprimidos de IMBRUVICA.
- **Si su proveedor de atención médica le receta la suspensión oral de IMBRUVICA:**
  - Consulte las instrucciones de uso detalladas que se incluyen con la suspensión oral de IMBRUVICA para obtener información sobre la forma correcta de tomar o administrar una dosis. Si tiene preguntas acerca de cómo tomar o administrar la suspensión oral de IMBRUVICA, hable con su proveedor de atención médica.
  - No usar si el sello de la caja está roto o falta.
- Si omite una dosis de IMBRUVICA, tómela o adminístrela tan pronto como lo recuerde el mismo día. Tome o administre su próxima dosis de IMBRUVICA a su hora habitual al día siguiente. No tome ni administre una dosis adicional de IMBRUVICA para compensar una dosis olvidada.
- Si toma una cantidad excesiva de IMBRUVICA, llame a su proveedor de atención médica o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Qué debo evitar mientras tomo IMBRUVICA?

No debe beber jugo de toronja, comer toronja ni comer naranjas de Sevilla (a menudo utilizadas en mermeladas) durante el tratamiento con IMBRUVICA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de IMBRUVICA en la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de IMBRUVICA?

IMBRUVICA puede causar efectos secundarios graves que incluyen los siguientes:

- **Los problemas de sangrado (hemorragia) son frecuentes** durante el tratamiento con IMBRUVICA y también pueden ser graves y provocar la muerte. El riesgo de sangrado puede aumentar si también está tomando un medicamento anticoagulante. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún signo de sangrado, incluidos los siguientes:
  - sangre en las heces o heces negras (parecen alquitrán)
  - orina rosa o marrón
  - sangrado inesperado o sangrado que es grave o que no puede controlar
  - vómito de sangre o vómito que se parece a la borra de café
  - tos con sangre o coágulos de sangre
  - aumento de la formación de hematomas o pequeñas manchas rojas o moradas en la piel
  - mareos
  - debilidad
  - confusión
  - cambio en el habla
  - dolor de cabeza que dura mucho tiempo o dolor de cabeza intenso
- **Pueden producirse infecciones durante el tratamiento con IMBRUVICA.** Estas infecciones pueden ser graves y provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre, escalofríos, debilidad, confusión u otros signos o síntomas de una infección durante el tratamiento con IMBRUVICA.
- **Problemas cardíacos.** Han ocurrido problemas graves del ritmo cardíaco (arritmias ventriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular), insuficiencia cardíaca y muerte en personas tratadas con IMBRUVICA, especialmente en personas que tienen un mayor riesgo de cardiopatía, tienen una infección o han tenido problemas del ritmo cardíaco en el pasado. Se controlará la función del corazón antes y durante el tratamiento con IMBRUVICA. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma de problemas cardíacos, como los siguientes:
  - sensación de que su corazón late rápido e irregularmente
  - aturdimiento
  - mareos
  - falta de aliento
  - hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas
  - molestia en el pecho
  - sensación de desmayo

  Si desarrolla alguno de estos síntomas, su proveedor de atención médica puede realizar una prueba para controlar su corazón (ECG) y puede cambiar su dosis de IMBRUVICA.
- **Presión arterial alta (hipertensión).** Se ha producido presión arterial alta reciente o ha empeorado en personas tratadas con IMBRUVICA. Su proveedor de atención médica puede comenzar a administrarle medicamentos para la presión arterial o cambiar los medicamentos actuales para tratar su presión arterial.
- **Disminución de los recuentos de células sanguíneas.** La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) es frecuente con IMBRUVICA, pero también puede ser grave. Su proveedor de atención médica debe realizar análisis de sangre mensuales para controlar sus recuentos sanguíneos.
- **Segundos cánceres primarios.** Han ocurrido nuevos tipos de cáncer durante el tratamiento con IMBRUVICA, incluidos el cáncer de piel u otros órganos.
- **Problemas hepáticos.** Los problemas de hígado, que pueden ser graves o potencialmente mortales, o provocar la muerte, pueden producirse en personas tratadas con IMBRUVICA. Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para controlar su hígado antes y durante el tratamiento con IMBRUVICA. Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si tiene algún signo de problemas de hígado, como dolor o molestias de estómago, orina de color oscuro o piel y ojos de color amarillo.
- **Síndrome de lisis tumoral (Tumor Lysis Syndrome, TLS).** El TLS se debe a la descomposición rápida de las células cancerosas. El TLS puede causar insuficiencia renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y, a veces, la muerte. Su proveedor de atención médica puede hacerle análisis de sangre para detectar el TLS.

Los efectos secundarios más frecuentes de IMBRUVICA en adultos con neoplasias malignas de linfocitos B (CLL/SLL y MW) incluyen los siguientes:

- recuento bajo de plaquetas
- diarrea
- cansancio
- dolor muscular, óseo y articular
- bajo recuento de glóbulos blancos
- erupción
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- hematomas
- náuseas

Los efectos secundarios más frecuentes de IMBRUVICA de adultos o niños de 1 año de edad o más con cGVHD incluyen los siguientes:

- cansancio
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- hematomas
- diarrea
- recuento bajo de plaquetas
- dolor muscular, óseo y articular
- fiebre
- espasmos musculares
- llagas en la boca (estomatitis)
- sangrado
- náuseas.
- dolor de estómago
- neumonía
- dolor de cabeza

La diarrea es un efecto secundario frecuente en las personas que toman IMBRUVICA. Beba mucho líquido durante el tratamiento con IMBRUVICA para ayudar a reducir el riesgo de perder demasiado líquido (deshidratación) debido a la diarrea. Informe a su proveedor de atención médica si tiene diarrea que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de IMBRUVICA.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.
Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar IMBRUVICA?

- **Almacene las cápsulas y los comprimidos** de IMBRUVICA a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- Mantenga las cápsulas de IMBRUVICA en el envase original con la tapa herméticamente cerrada.
- Conserve los comprimidos de IMBRUVICA en la caja original.
- **Almacene el frasco de la suspensión oral de IMBRUVICA** entre 36 °F y 77 °F (2 °C y 25 °C). No congele.
- Utilice la suspensión oral de IMBRUVICA dentro de los 60 días después de abrir el frasco por primera vez. Deseche cualquier cantidad no utilizada 60 días después de abrirla.
- Las cápsulas de IMBRUVICA y la suspensión oral vienen en un frasco con un tapón a prueba de niños.

Conserve IMBRUVICA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de IMBRUVICA.

A veces los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en la hoja de Información para el paciente. No use IMBRUVICA para una afección para la cual no se recetó. No administre IMBRUVICA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre IMBRUVICA publicada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de IMBRUVICA?

Principio activo: ibrutinib

Ingredientes inactivos:

Cápsulas de IMBRUVICA: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y laurilsulfato sódico. La parte exterior de la cápsula de 70 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y tinta negra. La cápsula vacía de 140 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra.

Comprimidos de IMBRUVICA: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y laurilsulfato sódico. El recubrimiento de cada comprimido contiene óxido ferroso-férrico (comprimidos de 140 mg, 280 mg y 420 mg), alcohol polivinílico, polietilenglicol, óxido de hierro rojo (comprimidos de 280 mg), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo (comprimidos de 140 mg y 420 mg).

Suspensión oral de IMBRUVICA: alcohol bencílico, monohidrato de ácido cítrico, fosfato de hidrógeno disódico, hipromelosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, agua purificada y sucralosa.

Distribuido y comercializado por: Pharmacyclics CLL South San Francisco, CA 94080 EE. UU.
Comercializado por: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA 19044 EE. UU.
© Pharmacyclics LLC 2024
© Janssen Biotech, Inc. 2024
Ref.: 20085244
Para obtener más información, visite www.imbruvica.com o llame al 1-877-877-3536.

Esta Información para el paciente fue aprobada por la FDA de los EE. UU. Revisada en 5/2024

LAB-11345 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-11546 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

INSTRUCCIONES DE USO

IMBRUVICA

(ibrutinib)

Suspensión oral

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y tomar o administrar una dosis de la suspensión oral de IMBRUVICA.

Lea estas Instrucciones de uso antes de tomar o administrar IMBRUVICA y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información.

Estas Instrucciones de uso no reemplazan una consulta con el proveedor de atención médica acerca de la afección médica o el tratamiento suyo o de su hijo.

Llame a su proveedor de atención médica o llame al 1-877-877-3536 si necesita ayuda o tiene preguntas sobre cómo tomar o administrar IMBRUVICA de manera correcta.

Información importante que debe conocer antes de tomar o administrar IMBRUVICA.

- **IMBRUVICA es solo para uso oral.**
- Tome o administre IMBRUVICA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Si omite una dosis de IMBRUVICA, se puede tomar o administrar lo antes posible el mismo día. No tome ni administre más de la dosis recetada en 1 día.
- ⚠ Si usted o su hijo toman demasiado IMBRUVICA, comuníquese con su proveedor de atención médica para obtener ayuda.
- Conserve estas instrucciones para uso futuro.

Cada caja de envase de envase contiene lo siguiente (consulte la **Figura A**):

- 1 frasco de IMBRUVICA (denominado “frasco” en estas Instrucciones de uso) con adaptador del frasco insertado previamente (denominado “adaptador” en estas Instrucciones de uso). **No retire el adaptador del frasco.**
- 2 jeringas de dosificación oral reutilizables de 3 ml (denominadas “jeringa” en estas Instrucciones de uso) que se miden en incrementos de 0.1 ml.

⚠ **Solo use las jeringas que vienen con IMBRUVICA. No** use las jeringas para otros pacientes ni con otros medicamentos.

⚠ Si no puede leer las marcas de las jeringas, deséchelas y llame al 1-877-877-3536 para obtener otras nuevas.

Preparación, toma o administración de una dosis de IMBRUVICA

Paso 1: reúna y controle los suministros.

- Controle la dosis recetada en mililitros (ml). Busque esta marca de ml en la jeringa.
- Si la dosis es mayor que la marca en la jeringa, divida la dosis entre las jeringas según lo indicado.
- Reúna el frasco y la(s) jeringa(s) (consulte la **Figura A**).
- Revise el frasco y asegúrese de que el frasco tenga impreso IMBRUVICA suspensión oral y de que la fecha de vencimiento (“EXP”) no haya pasado.

⚠ **No** use IMBRUVICA después de la fecha de vencimiento (“EXP”) impresa en la caja y el frasco.

⚠ **No** utilice si el sello de la caja de cartón de IMBRUVICA parece estar adulterado.

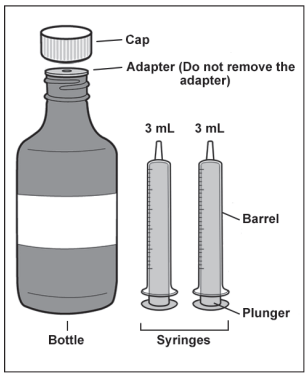


Figura A

Paso 2: registre o verifique la fecha de eliminación.

- Al abrir el frasco por primera vez, registre la fecha que corresponde a 60 días a partir del día en que se abre el frasco debajo de las palabras “Fecha de descarte” (consulte la **Figura B**).
- Utilice IMBRUVICA dentro de los 60 días posteriores a la apertura del frasco por primera vez.

⚠ **No** utilice el IMBRUVICA más allá de la fecha de descarte registrada en el frasco.

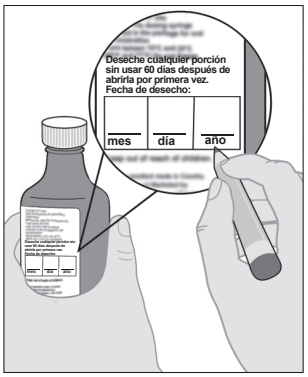


Figura B

Paso 3: agite el frasco.

- Agite bien el frasco antes de cada uso (consulte la **Figura C**).

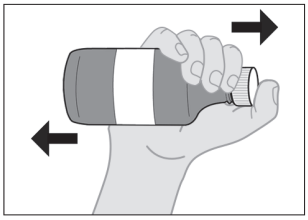


Figura C

Paso 4: retire la tapa del frasco.

- Presione hacia abajo y gire la tapa hacia la izquierda para retirarla del frasco (consulte la **Figura D**).
- Si hay líquido en la parte superior del adaptador, puede limpiarlo con un pañuelo de papel desechable limpio.

No retire el adaptador del frasco.

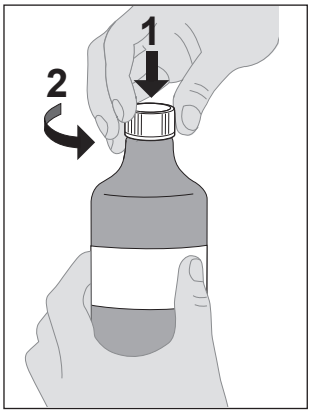


Figura D

Paso 5: introduzca la jeringa en el frasco.

- Asegúrese de que la jeringa esté limpia y seca antes de usarla.
- Empuje el émbolo hasta el fondo.
- Introduzca suavemente la punta de la jeringa en el adaptador.
- Invierta el frasco ensamblado y la jeringa (consulte la **Figura E**).

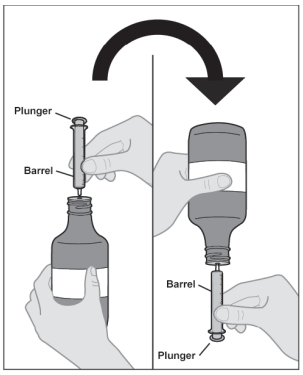


Figura E

Paso 6: llene la jeringa.

- Tire lentamente del émbolo de la jeringa hacia abajo, más allá de la cantidad de ml para su dosis recetada (consulte la **Figura F**).
- Verifique si hay burbujas de aire y proceda al paso 7 para obtener instrucciones sobre cómo eliminar las burbujas de aire.

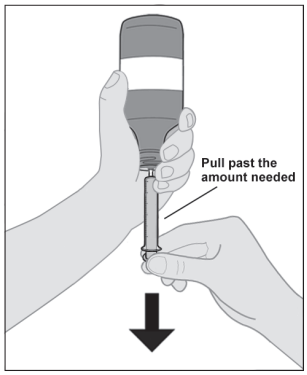


Figura F

Paso 7: elimine las burbujas de aire y ajuste a la dosis recetada (ml).

- Sostenga la jeringa y golpee los lados para enviar las burbujas a la punta.
- Con la jeringa introducida en el frasco, empuje el émbolo hacia arriba para eliminar las burbujas de aire de la parte superior (consulte la **Figura G**).
- Después de retirar las burbujas, empuje el émbolo hacia arriba hasta que la parte superior del émbolo de color esté al ras con las marcas de la jeringa para la dosis recetada.

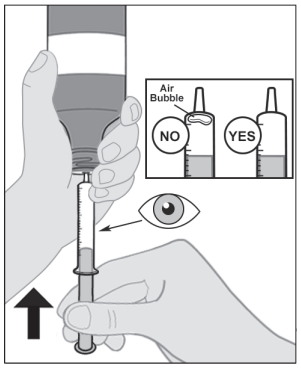


Figura G

⚠ Se deben eliminar las burbujas de aire para garantizar la dosis correcta.

Nota: Repita los pasos 6 y 7 si queda alguna burbuja de aire.

Paso 8: retire la jeringa del frasco.

- Gire el frasco ensamblado en posición vertical.
- Sostenga el medio de la jeringa y retírela cuidadosamente del frasco (consulte la **Figura H**).
- Coloque el frasco a un lado.

⚠ **No** toque el émbolo de la jeringa para evitar derrames accidentales del medicamento antes de estar listo para tomar o administrar la dosis.

Nota: Si se necesita más de 1 jeringa para tomar o administrar la dosis completa, repita los pasos 5 a 8 con la segunda jeringa para completar la dosis recetada.

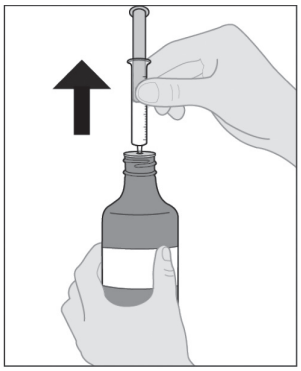


Figura H

Paso 9: tome o administre IMBRUVICA.

- Coloque la punta de la jeringa en el interior de la mejilla.
- Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para tomar o administrar la dosis completa (consulte la Figura I).
- Repita con la segunda jeringa si es necesario para completar la dosis recetada.

Nota: IMBRUVICA se debe tomar o administrar lo antes posible después de que se extraiga del frasco.

Nota: Asegúrese de beber agua después de tragar la dosis del medicamento.

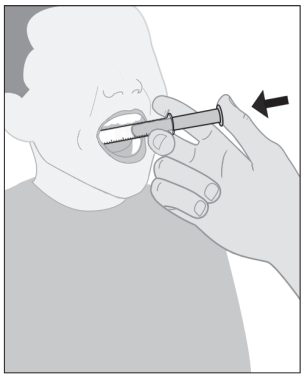
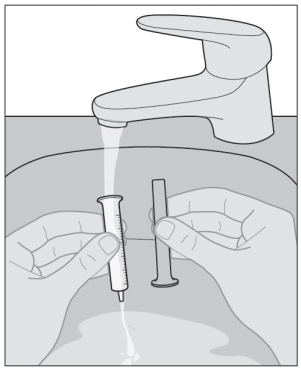


Figura I

Si desea más información, dé la vuelta.➜

Paso 10: vuelva a tapar el frasco. • Vuelva a colocar la tapa en el frasco de IMBRUVICA (consulte la **Figura J**). • Asegúrese de que el frasco esté bien cerrado entre cada uso.	 **Figura J**
Paso 11: enjuague la jeringa. • Retire el émbolo de la jeringa. • Enjuague el émbolo y la jeringa solo con agua y seque al aire (consulte la **Figura K**). • Almacene la jeringa en un lugar limpio y seco. ⚠ **No** limpie la jeringa con jabón ni en el lavavajillas.	 **Figura K**

Cómo almacenar la suspensión oral de IMBRUVICA

- Almacene el frasco entre 36 °F y 77 °F (2 °C y 25 °C).

⚠ **No** congele.

- La suspensión oral de IMBRUVICA viene en un frasco con un tapón a prueba de niños.
- **Guarde IMBRUVICA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Cómo desechar IMBRUVICA

⚠ Deseche cualquier medicamento que no se haya usado dentro de los 60 días posteriores a la apertura del frasco por primera vez. Al mismo tiempo, deseche todas las jeringas usadas o sin usar.

- Pregunte a su farmacéutico cómo desechar correctamente el medicamento.
- Para desechar las jeringas, enjuáguelas y colóquelas en la basura doméstica.

Estas Instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Distribuido y comercializado por:
Pharmacyclics LLC
South San Francisco, CA 94080 USA
y
Comercializado por:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044 EE. UU.

Patente: http://www.imbruvica.com
IMBRUVICA es una marca comercial registrada propiedad de Pharmacyclics LLC

© 2024 Pharmacyclics LLC
© 2024 Janssen Biotech, Inc.

Ref.: 20080493
Revisado: 2/2024

LAB-11345 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-11546 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**