

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

IMBRUVICA 140 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene 140 mg de ibrutinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula dura de color blanco opaco, de 22 mm de longitud, marcada con “ibr 140 mg” en tinta negra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

IMBRUVICA en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (IMBRUVICA+R-CHOP) alternando con R-DHAP (o R-DHAOx) sin IMBRUVICA, seguido de IMBRUVICA en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente que serían candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (ver sección 5.1).

IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. IMBRUVICA en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerígenos.

#### Posología

##### *LCM*

Tratamiento de pacientes adultos con LCM no tratados previamente.

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM no tratado previamente es ibrutinib 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día (ver Tabla 1).

**Tabla 1: Calendario de administración de IMBRUVICA para LCM no tratado previamente**

Tratamiento	Número de ciclo	Tratamiento	IMBRUVICA
Parte I*	1, 3, 5	IMBRUVICA en combinación con R-CHOP <sup>§</sup>	Los días 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP <sup>#§</sup>	Sin IMBRUVICA
Parte II <sup>±</sup>		IMBRUVICA	A diario durante 24 meses

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; R-DHAP = rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino.

\*6 ciclos; cada ciclo es de 21 días

<sup>§</sup>Ver el resumen de las características del producto (RCP) para obtener información sobre la administración de cada medicamento.

<sup>#</sup>Intercambiable con R-DHAox (rituximab, dexametasona, citarabina, oxaliplatino)<sup>§</sup>.

<sup>±</sup>El tratamiento debe iniciarse después de la recuperación de los valores normales en el hemograma de sangre periférica. Rituximab puede añadirse conforme a las directrices de tratamiento nacionales.

### Tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM previamente tratado es ibrutinib 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día en monoterapia. El tratamiento con IMBRUVICA en monoterapia se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

#### *LLC y MW*

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC y MW, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día (para los detalles de los tratamientos en combinación, ver sección 5.1).

El tratamiento con IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con terapia anti-CD20 se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente. En combinación con venetoclax para el tratamiento de la LLC, IMBRUVICA se debe administrar en monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguidos de 12 ciclos de IMBRUVICA más venetoclax. Ver la ficha técnica de venetoclax para conocer toda la información posológica de venetoclax.

Cuando se administre IMBRUVICA en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA antes de la terapia anti-CD20 si ambos se administran el mismo día.

#### Ajustes de la dosis

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib (ver las secciones 4.4 y 4.5).

La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento con IMBRUVICA se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier insuficiencia cardíaca de grado 2, arritmias cardíacas de grado 3, toxicidad no hematológica de grado  $\geq 3$ , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con IMBRUVICA a la dosis recomendada por las tablas a continuación.

A continuación se recogen las modificaciones de la dosis recomendadas para acontecimientos no cardíacos:

<b>Acontecimientos<sup>†</sup></b>	<b>Episodio de toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación</b>	<b>Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación</b>
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	Primero*	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Neutropenia con infección o fiebre de grado 3 o 4	Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
	Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Toxicidades hematológicas de grado 4	Cuarto	suspender el tratamiento con IMBRUVICA	suspender el tratamiento con IMBRUVICA

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés) o en los criterios del Taller Internacional de Leucemia Linfocítica Crónica (IWCLL, por sus siglas en inglés) para toxicidades hematológicas en LLC/LLP.

\* Al reanudar el tratamiento, reiniciar con la misma dosis o una dosis más baja en función de la evaluación beneficio-riesgo. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria a 140 mg.

A continuación se recogen las modificaciones de la dosis recomendadas para insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas:

<b>Acontecimientos</b>	<b>Episodio de toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación</b>	<b>Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación</b>
Insuficiencia cardíaca de grado 2	Primero	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
	Segundo	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
	Tercero	Suspender el tratamiento con IMBRUVICA	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primero	reanudar con 420 mg/día <sup>†</sup>	reanudar con 280 mg/día <sup>†</sup>
	Segundo	Suspender el tratamiento con IMBRUVICA	
Insuficiencia cardíaca de grado 3 o 4	Primero	Suspender el tratamiento con IMBRUVICA	
Arritmias cardíacas de grado 4			

† Evaluar el balance beneficio riesgo antes de reanudar el tratamiento

#### *Dosis omitidas*

Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años).

##### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de

IMBRUVICA. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará IMBRUVICA a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a ibrutinib (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a IMBRUVICA y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar IMBRUVICA a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Cardiopatía grave*

En los estudios clínicos de IMBRUVICA se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de IMBRUVICA en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad, ya que no se ha establecido su eficacia. Los datos actualmente disponibles en pacientes con linfoma no-Hodgkin de células B maduras están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

#### Forma de administración

IMBRUVICA se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir, romper ni masticar. IMBRUVICA no se debe tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas (ver sección 4.5).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En los pacientes tratados con IMBRUVICA está contraindicado el uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con IMBRUVICA, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, tales como contusión, epistaxis y petequias; y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con IMBRUVICA.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con IMBRUVICA aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias graves con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con IMBRUVICA. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias.

Se debe evitar el uso de suplementos tales como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con diatésis hemorrágica congénita.

#### Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA. Un número elevado de linfocitos circulantes (>400 000/ $\mu$ l) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de IMBRUVICA. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

#### Rotura del bazo

Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con IMBRUVICA. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía) cuando se interrumpa o suspenda el tratamiento con IMBRUVICA. Hay que evaluar a los pacientes que presenten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo.

#### Infecciones

En pacientes tratados con IMBRUVICA se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por Pneumocystis jiroveci después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos mortales, tras el uso de ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante. Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. Si se sospecha de LMP se deben llevar a cabo evaluaciones diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyan resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

#### Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos mortales en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se deben establecer la función hepática y el estadio del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA. Los pacientes deben ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo a los protocolos médicos locales. En pacientes diagnosticados con acontecimientos hepáticos, considerar consultar a un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo.

### Citopenias

En pacientes tratados con IMBRUVICA se han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento. Se debe vigilar el hemograma completo una vez al mes.

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir IMBRUVICA y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

### Arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca

Se han producido arritmias cardíacas mortales y graves e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IMBRUVICA. Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  o con comorbilidades cardíacas, pueden correr mayor riesgo de sufrir eventos, incluyendo eventos cardíacos mortales súbitos. Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de signos de deterioro clínico de la función cardíaca y controlarlos clínicamente. Considere la posibilidad de realizar una evaluación adicional (p. ej., ECG, ecocardiograma), según lo indicado para los pacientes en los que existan comorbilidades cardiovasculares.

En pacientes con factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, evalúe cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA; se puede considerar un tratamiento alternativo.

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, IMBRUVICA debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a IMBRUVICA. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con IMBRUVICA se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a IMBRUVICA no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con IMBRUVICA. En algunos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de IMBRUVICA.

### Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con IMBRUVICA, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión concomitantes. Entre los casos con latencia notificada, el inicio del tratamiento con IMBRUVICA hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue después de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), enfatizando la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes (ver la sección 4.4 Arritmias cardíacas e Hipertensión y la sección 4.8).

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con IMBRUVICA. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas.

#### Cáncer de piel distinto del melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con IMBRUVICA que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios agrupados de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

#### Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA (ver sección 4.8). Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con IMBRUVICA e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA según proceda.

#### Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

#### Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con IMBRUVICA puede aumentar la exposición a ibrutinib y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a IMBRUVICA y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de IMBRUVICA con inhibidores potentes del CYP3A4 y con inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a IMBRUVICA (ver las secciones 4.2 y 4.5). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con IMBRUVICA.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con IMBRUVICA (ver sección 4.6).

#### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

#### Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 ya que el uso concomitante de IMBRUVICA y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede aumentar la exposición de ibrutinib.

#### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman IMBRUVICA con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la  $C_{\max}$  6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de IMBRUVICA a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente IMBRUVICA (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Inhibidores moderados del CYP3A4*

En pacientes con neoplasias de células B que toman IMBRUVICA con comida, la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumentó la  $C_{\max}$  3,4 veces y el AUC 3,0 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona), se debe reducir la dosis de IMBRUVICA a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Inhibidores leves del CYP3A4*

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en  $< 2$  veces el AUC de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

La administración conjunta de zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con IMBRUVICA, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver sección 4.2).

#### Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IMBRUVICA con inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib en un 92 % y un 90 %, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con IMBRUVICA, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia (ver las secciones 4.3 y 4.4). Se pueden usar inductores leves concomitantemente con IMBRUVICA, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una  $C_{\max}$  más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días (ver sección 5.2). No hay evidencia de que la  $C_{\max}$  más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivotaes.

#### Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib

Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de IMBRUVICA. Ibrutinib puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

En los estudios de ibrutinib (420 mg) en combinación con venetoclax (400 mg) en pacientes con LLC, se observó un aumento de la exposición a venetoclax (aproximadamente 1,8 veces según el AUC) en comparación con los datos de monoterapia de venetoclax.

En un estudio de interacciones medicamentosas en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato de CYP2B6 bupropión.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, IMBRUVICA puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando IMBRUVICA y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con IMBRUVICA.

##### Embarazo

No se debe utilizar IMBRUVICA durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de IMBRUVICA en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se desconoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA.

##### Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día) (ver sección 5.3). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de IMBRUVICA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se ha notificado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban tomando IMBRUVICA y esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (p.ej., hematomas), exantema, náuseas, trombocitopenia, artralgia e

infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización se incluyen en la tabla siguiente según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Resumen para neoplasias malignas de células B

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1 981 pacientes tratados con IMBRUVICA en cuatro estudios clínicos fase 2 y ocho estudios aleatorizados fase 3 y durante la experiencia poscomercialización. Los datos del estudio TRIANGLE no se han incluido en los datos agrupados y se presentan por separado en la Tabla 3. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de IMBRUVICA una vez al día y los pacientes tratados para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg de IMBRUVICA una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron IMBRUVICA hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo, excepto en los estudios con IMBRUVICA en combinación con venetoclax en los que los pacientes recibieron un tratamiento de duración fija (estudios CLL3011 y PCYC-1142-CA). La mediana de duración del tratamiento de IMBRUVICA en el conjunto de datos agrupados fue 14,7 meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 14,7 meses (hasta 52 meses); en LCM fue 11,7 meses (hasta 28 meses); en MW fue 21,6 meses (hasta 37 meses).

**Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B†**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía <sup>*,#</sup>	12	7
		Infección de las vías respiratorias altas	21	1
		Infección cutánea <sup>*</sup>	15	2
	Frecuentes	Sepsis <sup>*,#</sup>	3	3
		Infección de las vías urinarias	9	1
		Sinusitis <sup>*</sup>	9	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas <sup>*</sup>	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis <sup>*,#</sup>	<1	<1
		Infecciones por Aspergillus <sup>*</sup>	<1	<1
		Reactivación de la Hepatitis B <sup>@,#</sup>	<1	<1
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma <sup>*</sup>	5	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia <sup>*</sup>	39	31
		Trombocitopenia <sup>*</sup>	29	8
		Linfocitosis <sup>*</sup>	15	11
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	4	4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*,#	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	9	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica*	7	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio	<1	<1
		Ictus isquémico#	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	6	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo‡	<1	0
		Uveítis*	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca*,#	2	1
		Fibrilación auricular	8	4
	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular*,#	1	<1
		Paro cardíaco#	<1	<1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia*,#	35	1
		Hematomas*	27	<1
		Hipertensión*	18	8
	Frecuentes	Epistaxis	9	<1
		Petequias	7	0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural#	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	47	4
		Vómitos	15	1
		Estomatitis*	17	1
		Náuseas	31	1
		Estreñimiento	16	<1
		Dispepsia	11	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática*,#	<1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	34	3
	Frecuentes	Urticaria	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasi	4	0
	Poco frecuentes	Angioedema	<1	<1
		Paniculitis*	<1	<1
		Dermatosis neutrofílica*	<1	<1
		Granuloma piogénico	<1	0
		Vasculitis cutánea	<1	0
Raras	Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dolor musculoesquelético*	36	3
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Daño renal agudo#	<2	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	19	1
		Edema periférico	16	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	10	<1

- † Las frecuencias se redondean al entero más cercano.  
 \* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.  
 ‡ En algunos casos asociado con pérdida de visión.  
 # Incluye acontecimientos con desenlace mortal.  
 @ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.

**Resumen para los pacientes con LCM no tratados previamente y que eran candidatos a TAPH**

El perfil de seguridad se basa en información de 265 pacientes (en el grupo de IMBRUVICA) tratados con IMBRUVICA en el estudio TRIANGLE de fase 3. Los pacientes recibieron IMBRUVICA en dosis de 560 mg una vez al día conforme al calendario de tratamiento del estudio TRIANGLE (ver sección 5.1). La mediana de duración del tratamiento fue de 28,5 meses en el grupo de IMBRUVICA.

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en el grupo de IMBRUVICA del estudio TRIANGLE†**

		N=265		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía* #	16	9
		Infección cutánea*	12	3
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas	6	<1
		Sepsis*	2	2
		Infección de las vías urinarias	6	<1
	Poco frecuentes	Sinusitis*	6	1
	Infecciones por <i>Aspergillus</i> *	1	<1	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel no melanoma*	1	<1
		Carcinoma de células basales	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*	69	61
		Neutropenia*	63	60
	Frecuentes	Neutropenia febril	14	14
		Leucocitosis	3	1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*	5	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	8	3
		Síndrome de lisis tumoral*	3	3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica*	35	3
		Cefalea	11	1
	Frecuentes	Mareo	6	<1
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	1	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa	1	0
		Hemorragia ocular	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación auricular	10	4
		Insuficiencia cardíaca*	2	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia*	14	2
		Hipertensión*	14	5
	Frecuentes	Hematomas*	8	1

		Epistaxis	6	1
		Petequias	3	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	32	4
		Diarrea	28	5
		Vómitos	18	4
		Estomatitis*	11	2
		Estreñimiento	17	<1
		Frecuentes	Dispepsia	8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción*	23	2
	Frecuentes	Eritema	5	0
		Onicoclasia	2	0
	Poco frecuentes	Urticaria	<1	0
		Angioedema	1	0
		Vasculitis cutánea	<1	0
		Paniculitis*	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*	19	2
	Frecuentes	Espasmos musculares	9	1
		Artralgia	8	1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Daño renal agudo	11	5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	2
	Frecuentes	Edema periférico	5	0
Investigaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	16	1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

\* Términos que exigieron agrupamiento.

# Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas*

El 6 % de los 1 981 pacientes tratados con IMBRUVICA para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, neutropenia, exantema, trombocitopenia y hemorragia. En aproximadamente el 8 % de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis. En el estudio TRIANGLE de fase 3, en el que participaron 265 pacientes con LCM no tratado previamente y que eran candidatos a TAPH, la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se observó en el 13 % de los pacientes del grupo de IMBRUVICA. Estas reacciones incluyeron neutropenia, neumonía, fibrilación auricular, daño renal agudo, diarrea, exantema y enfermedad pulmonar intersticial. Las reacciones adversas que dieron lugar a la reducción de la dosis tuvieron lugar en aproximadamente el 12 % de los pacientes del grupo de IMBRUVICA.

#### *Pacientes de edad avanzada*

El 50 % de los 1 981 pacientes tratados con IMBRUVICA eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 11 % de los pacientes de  $\geq 65$  años frente al 4 % de los pacientes  $< 65$  años de edad) y trombocitopenia (el 11 % de los pacientes de  $\geq 65$  años frente al 5 % de los pacientes  $< 65$  años de edad), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA.

### Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1 284 pacientes (LLC/LLP no tratados n=162, LLC/LLP recaída/refractaria n=646, LCM recaída/refractario n=370 y MW n=106) tratados con IMBRUVICA. La mediana de la duración del tratamiento para la LLC/LLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70 % y el 52 % de los pacientes que recibieron tratamiento

durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31 % y el 17 % de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78 % y 46 % de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4 % (año 0-1), 7 % (año 1-2), 9 % (año 2-3), 9 % (año 3-4) y 9 % (año 4-5); la incidencia global durante el período de 5 años fue del 11 %.

#### Población pediátrica

La evaluación de la seguridad se basa en los datos de un estudio fase 3 de IMBRUVICA en combinación con, o bien, rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido y dexametasona (RICE) o rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatino, idarubicina y dexametasona (RVICI) como tratamiento de base o solamente como tratamiento de base en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de 3 a 19 años) con linfoma no-Hodgkin de células B maduras en recaída o refractario (ver sección 5.1). No se observaron nuevas reacciones adversas en este estudio.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con IMBRUVICA. En el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1 400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1 680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para IMBRUVICA. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína-quinasa, código ATC: L01EL01.

#### Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

En modelos tumorales preclínicos, la combinación de ibrutinib y venetoclax produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado. La inhibición de la BTK por ibrutinib incrementa la dependencia de las células de la LLC del BCL-2, una vía de supervivencia celular, mientras que venetoclax inhibe el BCL-2, conduciendo a la apoptosis.

#### Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con IMBRUVICA un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento  $\geq 50$  % con respecto al valor basal y recuento absoluto  $>5\ 000/\mu\text{l}$ ), a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractario tratados con IMBRUVICA. Esta linfocitosis observada es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento con IMBRUVICA y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej.,  $>400\ 000/\mu\text{l}$ ).

No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con IMBRUVICA.

#### Agregación plaquetaria *in vitro*

En un estudio *in vitro*, ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ibrutinib no mostró inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

#### Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

El efecto de ibrutinib en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supratrapéutica de 1 680 mg, ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90 % para las diferencias de la media ajustada basal entre ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (-5,3 ms [IC del 90 %: -9,4, -1,1] a una  $C_{\text{max}}$  de 719 ng/ml seguida de una dosis supratrapéutica de 1 680 mg).

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *LCM*

*Tratamiento combinado en pacientes que no han sido previamente tratados y que eran candidatos a TAPH*

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LCM no tratados previamente y que eran candidatos a TAPH se evaluaron en un estudio aleatorizado de fase 3, multicéntrico, abierto y de tres grupos (TRIANGLE). En el estudio TRIANGLE se aleatorizaron 870 pacientes en una proporción 1:1:1 para recibir:

- Grupo de IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg al día (días 1-19) en combinación con R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de R-DHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de 2 años de IMBRUVICA 560 mg al día;
- Grupo de IMBRUVICA + TAPH: IMBRUVICA 560 mg al día (días 1-19) en combinación con R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de R-DHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de quimioterapia a altas dosis y TAPH, seguido de 2 años de IMBRUVICA 560 mg al día;
- Grupo de TAPH: R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de R-DHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de quimioterapia a altas dosis y TAPH (grupo de control).

Los análisis de la eficacia se llevaron a cabo en base a 809 pacientes de la población del grupo de análisis completo (GAC) utilizando 3 comparaciones por pares de los tres grupos de tratamiento:

IMBRUVICA + TAPH vs TAPH; IMBRUVICA vs TAPH; e IMBRUVICA + TAPH vs IMBRUVICA. La población GAC incluía a pacientes que habían concedido su permiso explícito para incluir sus datos conforme al Reglamento General de Protección de Datos de la UE o que habían fallecido. Los resultados presentados son solo del grupo de IMBRUVICA (N=265) y del grupo de TAPH (N=268).

La inducción con R-CHOP (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> el día 0 o 1, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> el día 1, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> el día 1, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisona 100 mg los días 1-5) alternando con R-DHAP (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> el día 0 o 1, dexametasona 40 mg los días 1-4, Ara-C 2x 2 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas el día 2, cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> (alternativamente oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 y G-CSF 5 µg/kg desde el día 6 hasta la recuperación de los niveles normales de GB o leucocitos) fue la misma para los 3 grupos de tratamiento. El tratamiento de mantenimiento con rituximab estaba permitido en todos los grupos de tratamiento (59,7 % en el grupo de IMBRUVICA; 62,5 % en el grupo de TAPH) de acuerdo con las directrices de tratamiento nacionales.

La mediana de edad era de 57 años (intervalo: 27 a 65 años), el 78 % eran hombres y el 99 % eran caucásicos. El 98 % de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. En el momento basal, el 86 % tenía enfermedad en estadio IV según el sistema de clasificación de Ann Arbor, y el 57 %, el 28 % y el 15 % de los pacientes tenían una puntuación de riesgo bajo, intermedio y alto conforme al Índice Internacional de Pronóstico en el LCM (MIPI), respectivamente. De los pacientes, el 11,6 % tenía histología blastoide o pleomórfica. La expresión de P53 se evaluó en el 64,6 % de los pacientes; se observó una expresión > 50 % en el 14,1 % de estos pacientes. El índice de proliferación de Ki-67 se evaluó en el 88,3 % de los pacientes y el 32,9 % de estos pacientes tenía un índice de proliferación > 30 %.

La respuesta tumoral se evaluó conforme a los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el linfoma no Hodgkin (LNH) (2007). El criterio de valoración principal era la supervivencia sin fracaso (SSF), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la enfermedad estable al final de la quimioinmunoterapia de inducción, enfermedad progresiva o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera antes.

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 54,9 meses, los resultados de eficacia para el estudio TRIANGLE se muestran en la Tabla 4. Las curvas de Kaplan-Meier para la SSF y para la SG se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con LCM que no han sido previamente tratados (TRIANGLE) (población GAC)**

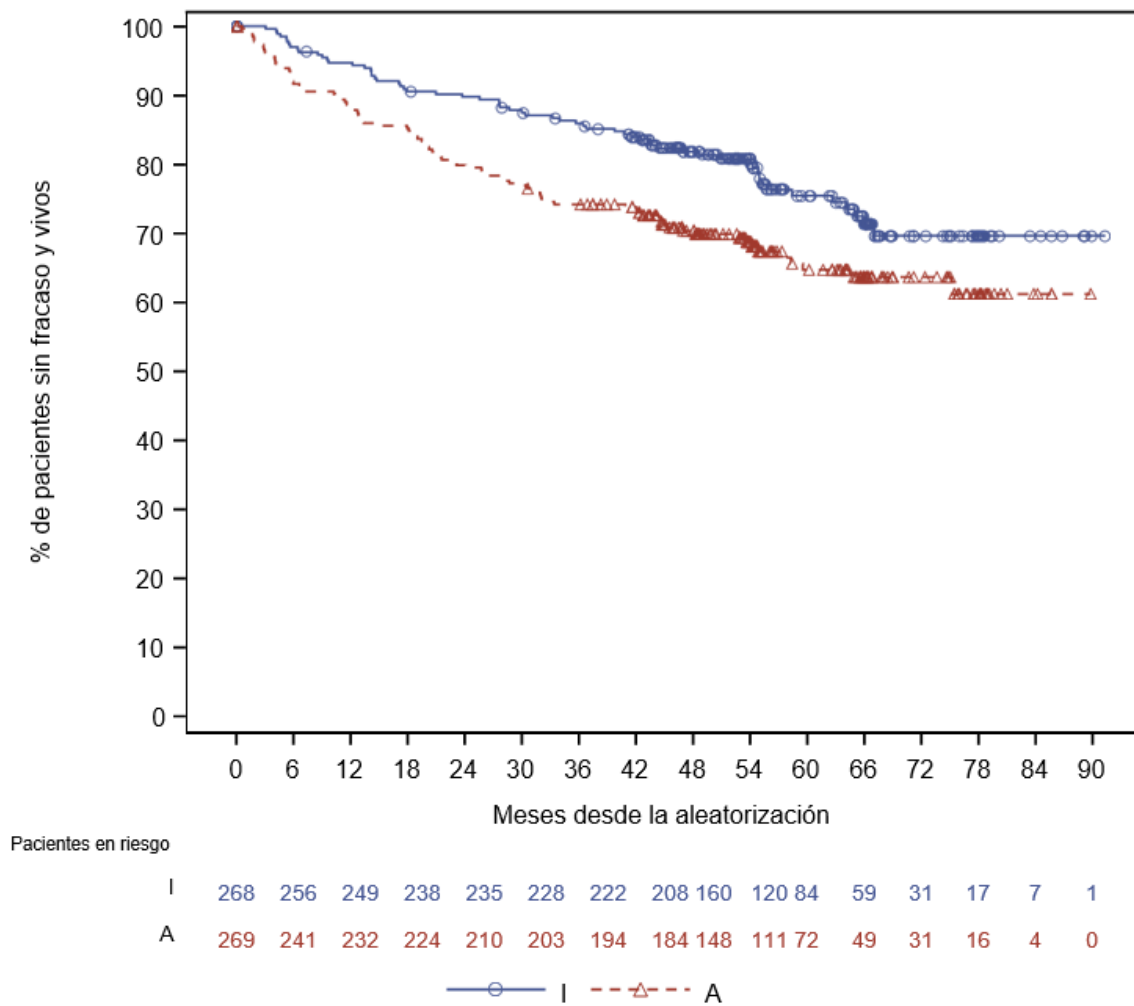
<b>Criterio de valoración</b>	<b>Grupo de IMBRUVICA N=268</b>	<b>Grupo de TAPH N=269</b>
<b><i>Supervivencia sin fracaso</i><sup>±</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Enfermedad estable al final de la inducción	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Progresión de la enfermedad	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Muerte	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Mediana (IC del 95 %), meses	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Grupo de IMBRUVICA vs grupo de TAPH HR (IC del 98,33 %) (valor de <i>p</i> ) <sup>*</sup>	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<b><i>Supervivencia global</i><sup>§</sup></b>		
Número de muertes (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Grupo de IMBRUVICA vs grupo de TAPH HR (IC del 95 %) (valor de <i>p</i> ) <sup>*</sup>	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<b><i>Tasa de respuesta global (%)</i><sup>§</sup></b> (IC del 95 %)	258 (96,3 %) (93,3%, 98,2%)	248 (92,2 %) (88,3%, 95,1%)
<b><i>Tasa de RC (%)</i><sup>§</sup></b> (IC del 95 %)	180 (67,2 %) (61.2%, 72.8%)	174 (64,7 %) (58.7%, 70.4%)

SSF=supervivencia sin fracaso; NE=no evaluable; HR=hazard ratio (basado en el modelo de regresión de Cox no estratificado); RR=riesgo relativo; IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; GAC = grupo de análisis completo  
<sup>±</sup> Los resultados de SSF no están controlados para el error de tipo 1, ya que estos análisis se derivan de análisis suplementarios realizados con fines de registros

<sup>\*</sup>Los valores de *p* bilateral se hallan con la prueba del orden logarítmico no estratificada; los valores de *p* se analizaron sobre la base de  $p < 0,0167$

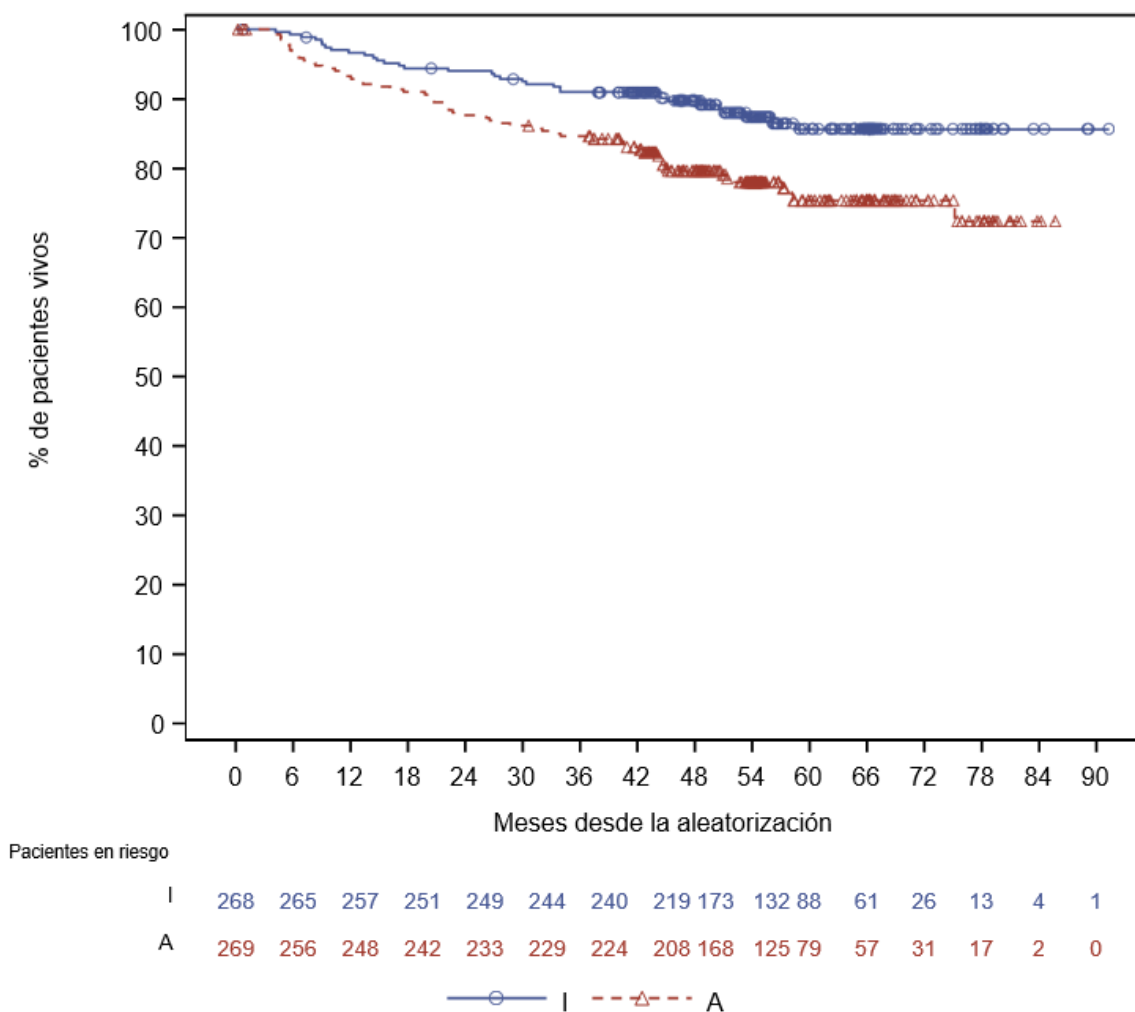
<sup>§</sup>Los resultados presentados se derivan de análisis descriptivos

**Figura 1: Supervivencia sin fracaso evaluada con la curva de Kaplan-Meier de la European MCL Network en el estudio TRIANGLE (población GAC)\***



\* I=IMBRUVICA; A=TAPH

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SG<sup>§</sup> (población GAC) en el estudio TRIANGLE\***



\* I=IMBRUVICA; A=TAPH

§Los resultados presentados se derivan de análisis descriptivos

### *Pacientes con LCM que han recibido al menos un tratamiento previo Monoterapia*

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LCM en recaída o refractario se evaluó en un único estudio abierto y multicéntrico de fase 2 (PCYC-1104-CA) realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad era de 68 años (intervalo: de 40 a 84 años), el 77 % eran varones y el 92 % caucásicos. Se excluyó del estudio a los pacientes con un estado funcional del ECOG igual o mayor que 3. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 3 (intervalo: de 1 a 5 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 35 %, bortezomib previo en el 43 %, lenalidomida previa en el 24 % y trasplante autólogo o alogénico de células madre previo en el 11 %. En el momento basal, el 39 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), el 49 % tenía una puntuación de alto riesgo según el Índice Internacional de Pronóstico en el LCM simplificado (MIPI) y el 72 % presentaba enfermedad avanzada (afectación extraganglionar y/o de la médula ósea) en la selección.

IMBRUVICA se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo a los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el linfoma no Hodgkin (LNH). La variable primaria en este estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a IMBRUVICA se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: TRG y DR en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio PCYC-1104-CA)**

	<b>Total N=111</b>
TRG (%)	67,6
IC del 95 %	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana de la DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Mediana del tiempo hasta la respuesta inicial, meses (intervalo)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana del tiempo hasta RC, meses (intervalo)	5,5 (1,7-11,5)

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; DR=duración de la respuesta; TRG=tasa de respuesta global; RP=respuesta parcial; NA=no alcanzado

Los datos de eficacia fueron también evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI), demostrándose una TRG del 69 %, con una tasa de respuesta completa (RC) del 21 % y una tasa de respuesta parcial (RP) del 48 %. El CRI estimó la mediana de la duración de la respuesta (DR) en 19,6 meses.

La respuesta global a IMBRUVICA fue independiente del tratamiento previo recibido, incluido bortezomib y lenalidomida, y de los factores de riesgo/pronóstico subyacentes, la enfermedad voluminosa, el género o la edad.

La eficacia y seguridad de IMBRUVICA se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase 3, que incluía 280 pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo (Estudio MCL3001). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 560 mg diarios vía oral durante 21 días de IMBRUVICA o 175 mg vía intravenosa de temsirolimus los días 1, 8, 15 del primer ciclo seguido de 75 mg los días 1, 8, 15 de cada ciclo posterior de 21 días. El tratamiento en ambos grupos continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad era de 68 años (intervalo de 34 a 88 años), el 74 % eran varones y el 87 % caucásicos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 51 %, bortezomib previo en el 18 %, lenalidomida previa en el 5 % y trasplante de células madre previo en el 24 %. En el momento basal, el 53 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), el 21 % tenía una puntuación de alto riesgo según el MIPI simplificado, el 60 % presentaba enfermedad extraganglionar y el 54 % presentaba afectación de la médula ósea en la selección.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por el CRI aplicando los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el linfoma no Hodgkin (LNH). Los resultados de eficacia del Estudio MCL3001 se muestran en la Tabla 6 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la Figura 3.

**Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio MCL3001)**

<b>Variable</b>	<b>IMBRUVICA N=139</b>	<b>Temsirolimus N=141</b>
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Mediana de SLP (IC del 95 %), (meses)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR=0,43 [IC del 95 %: 0,32; 0,58]	
TRG (%)	71,9	40,4
Valor p	p<0,0001	

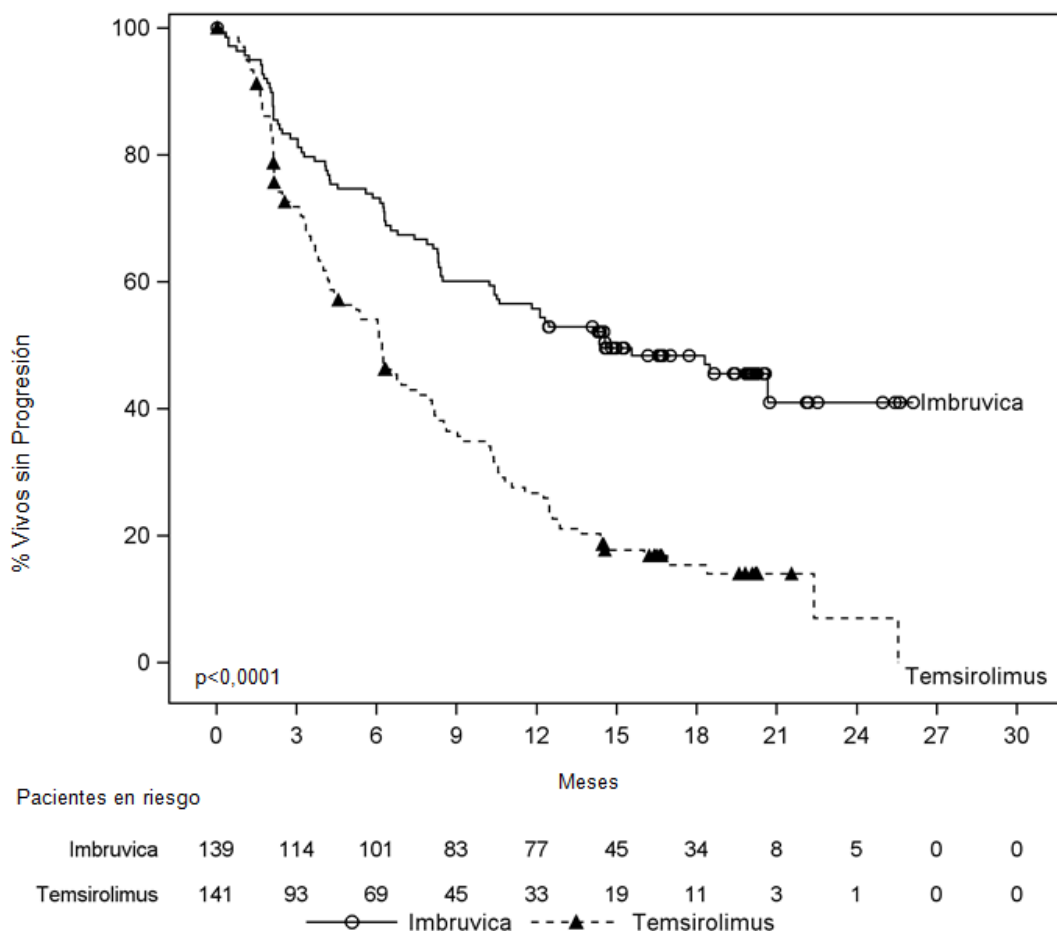
NE=no estimable; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; TRG=tasa de respuesta global; SLP=supervivencia libre de progresión

<sup>a</sup> Evaluado por CRI

Una proporción menor de pacientes tratados con ibrutinib experimentaron un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma frente a temsirolimus (27 % frente a 52 %) y el

tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas ocurrió de forma más lenta con ibrutinib frente a temsirolimus (HR 0,27; p<0,0001).

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio MCL3001**



### LLC

#### *Pacientes sin tratamiento previo de LLC*

#### *Monoterapia*

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto de fase 3 (PCYC-1115-CA) de IMBRUVICA frente a clorambucilo en pacientes con LLC no tratados previamente de 65 años o mayores. Se requería que los pacientes entre 65 y 70 años tuvieran al menos una comorbilidad que excluyera el uso en primera línea de inmuno-quimioterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Los pacientes (n=269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA cada uno hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo a la 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 la posibilidad de incrementos de dosis intrapaciente de hasta 0,8 mg/kg en función de la tolerabilidad. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, a los pacientes con clorambucilo se les permitió cambiar a ibrutinib.

La mediana de edad era de 73 años (intervalo de 65 a 90 años), el 63 % eran varones y el 91 % caucásicos. El 91 % de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 y el 9 % presentaban un estado funcional del ECOG de 2. El estudio incluyó a 269 pacientes con LLC. En el momento basal, el 45 % presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 35 % de los pacientes presentaban al menos un tumor  $\geq 5$  cm, el 39 % con anemia en el momento basal, el 23 % con trombocitopenia en el momento basal, el 65 % presentaba elevación de la microglobulina  $\beta 2 > 3 500 \mu\text{g/L}$ , el 47 % presentaba  $\text{ClCr} < 60$  ml/min, el 20 % de los pacientes presentaba del11q, el 6 % presentaba del17p/mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 44 % presentaba el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) no mutado.

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI aplicando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para el LLC (IWCLL) indicó un 84 % de reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o progresión en el grupo de IMBRUVICA. En la Tabla 7 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio PCYC-1115-CA y en las Figuras 4 y 5 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la supervivencia global (SG), respectivamente.

Hubo una mejora sostenida de plaquetas o hemoglobina estadísticamente significativa en la población por intención de tratar (ITT) a favor de ibrutinib frente a clorambucilo. En los pacientes con citopenias en el momento basal, la mejora hematológica sostenida fue: plaquetas 77,1 % frente a 42,9 %; hemoblogina 84,3 % frente al 45,5 % para ibrutinib y clorambucilo, respectivamente.

**Tabla 7: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1115-CA**

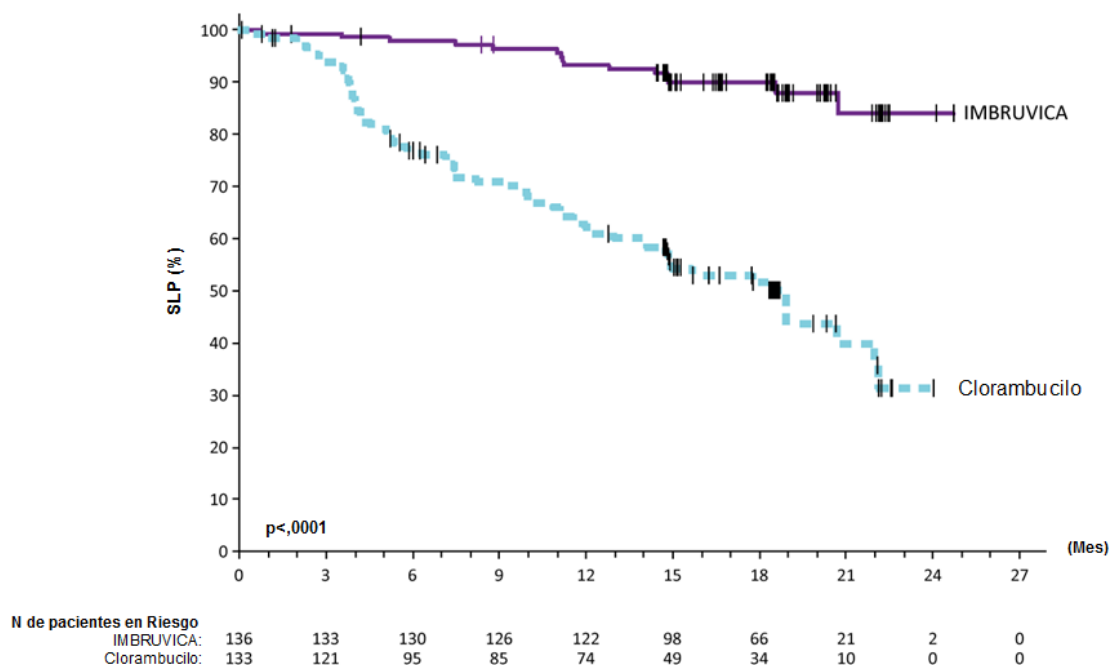
Variable	IMBRUVICA N=136	Clorambucilo N=133
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC del 95 %), meses	No alcanzada	18,9 (14,1; 22,0)
HR (IC del 95 %)	0,161 (0,091; 0,283)	
<b>TRG<sup>a</sup> (RC+RP)</b>	82,4 %	35,3 %
Valor p	<0,0001	
<b>SG<sup>b</sup></b>		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC del 95 %)	0,163 (0,048; 0,558)	

IC=intervalo de confianza, HR=hazard ratio; RC=respuesta completa; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RP=respuesta parcial

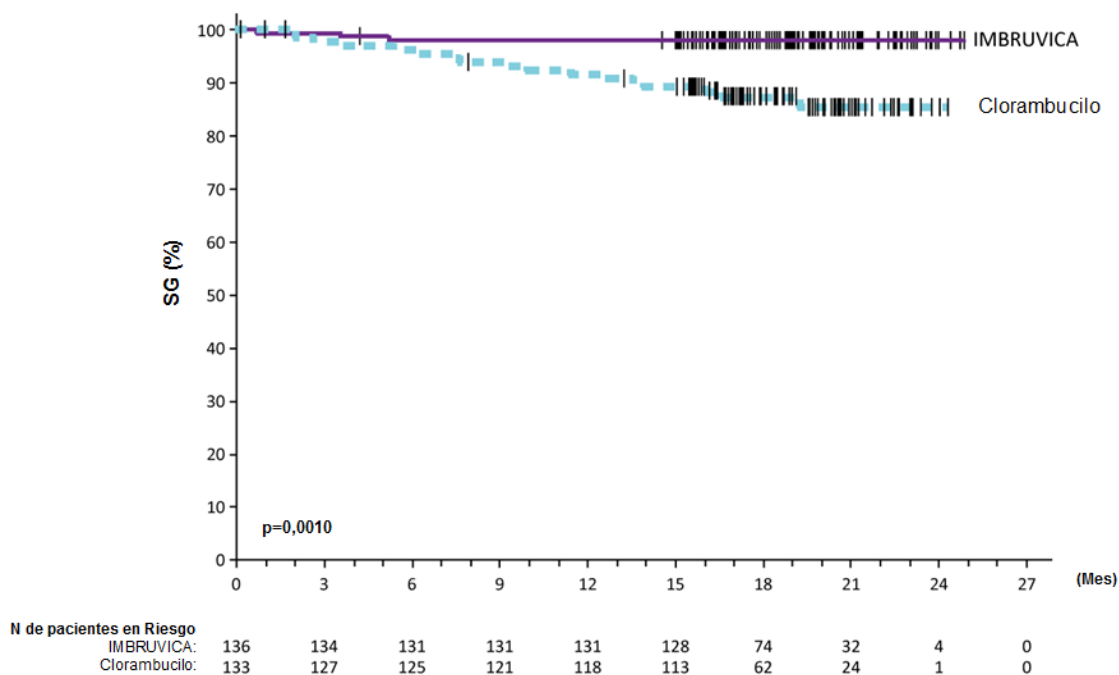
<sup>a</sup> Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses.

<sup>b</sup> Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los grupos. p<0,005 para SG

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA**



**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA**

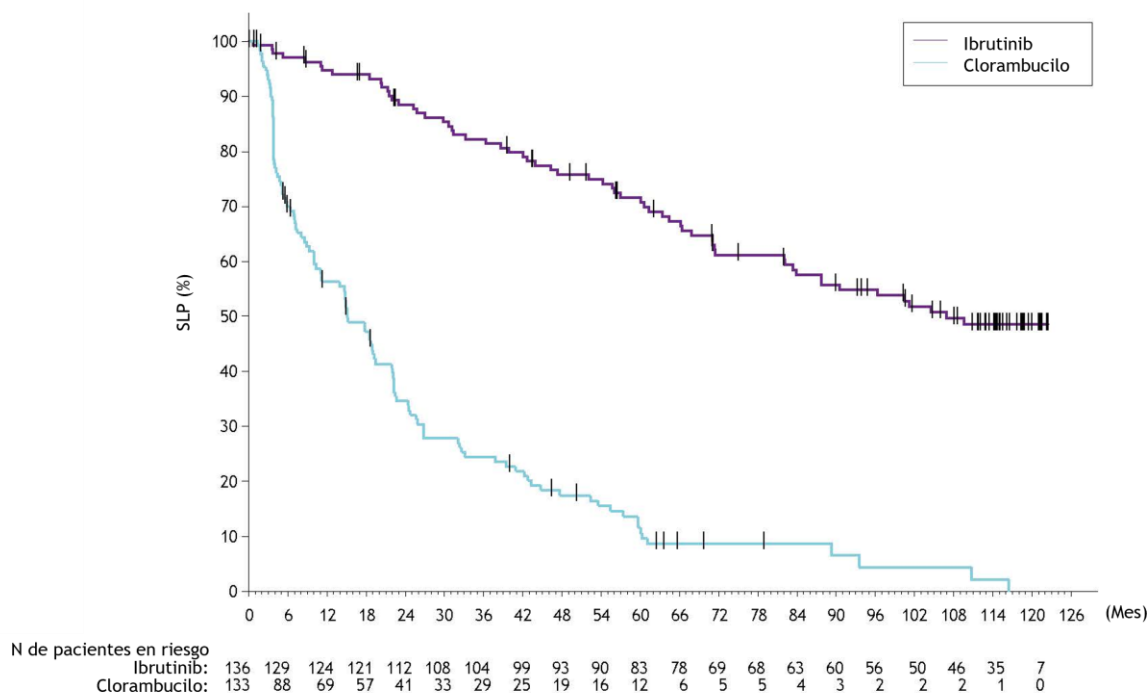


El efecto terapéutico de ibrutinib en el Estudio PCYC-1115-CA fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con del17p/mutación TP53, del11q y/o IGHV no mutado.

*Análisis final tras mediana de seguimiento de > 9 años (115 meses)*

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 115 meses, en el Estudio PCYC-1115-CA y su estudio de extensión, se observó una reducción del 85 % del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del grupo de IMBRUVICA. La SLP mediana evaluada por el investigador en el grupo de IMBRUVICA fue de 107 meses y de 15 meses en el grupo clorambucilo (HR = 0,115 [IC del 95 % (0,110, 0,220)]. La curva de Kaplan-Meier actualizada para la SLP se muestra en la Figura 6. Se mantuvo una mejora en la TRG para el grupo de ibrutinib (91,2 %) en comparación con el grupo de clorambucilo (36,8 %). La tasa de respuesta completa (RC y RCi) en el grupo de IMBRUVICA aumentó del 11 % al 36 % entre el análisis primario y el cierre del estudio. La estimación de referencia de Kaplan-Meier de la SG a los 108 meses fue del 68,0 % en el grupo de IMBRUVICA.

**Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1115-CA con seguimiento de 115 meses**



#### *Tratamiento combinado*

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC/LLP no tratados previamente se evaluaron más a fondo en un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (PCYC-1130-CA) de IMBRUVICA en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. En el estudio participaron pacientes de 65 años o más o bien de menos de 65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por un aclaramiento de creatinina <70 ml/min o presencia de del17p/mutación TP53. Se aleatorizó a los pacientes (n=229) en proporción 1:1 para recibir IMBRUVICA 420 mg al día hasta 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, y después tratamiento el primer día de los 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 era de 71 años (intervalo de 40 a 87 años), el 64 % de los pacientes eran varones y el 96 %, caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 (48 %) o de 1-2 (52 %). En el momento basal, el 52 % presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 32 % presentaban enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), el 44 % tenían anemia basal, el 22 % tenían trombocitopenia basal, el 28 % presentaban un CLCr < 60 ml/min y la mediana de la puntuación de enfermedades acumuladas en geriatría (CIRS-G) era de 4 (intervalo de 0 a 12). En el momento basal, el 65 % de los pacientes presentaban LLC/LLP con factores de alto riesgo (del17p/mutación TP53 [18 %], del11q [15 %] o IGHV no mutado [54 %]).

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 77 % en el riesgo de muerte o progresión en el grupo de IMBRUVICA. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo de IMBRUVICA + obinutuzumab y fue de 19 meses en el grupo de clorambucilo + obinutuzumab. Los resultados de eficacia del Estudio PCYC-1130-CA se presentan en la Tabla 8 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, en la Figura 7.

**Tabla 8: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1130-CA**

Variable	IMBRUVICA + Obinutuzumab N=113	Clorambucilo + Obinutuzumab N=116
<b>Supervivencia libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Número de episodios (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC del 95 %), meses	No alcanzada	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC del 95 %)	0,23 (0,15; 0,37)	
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup> (%)</b>	88,5	73,3
RC <sup>b</sup>	19,5	7,8
RP <sup>c</sup>	69,0	65,5

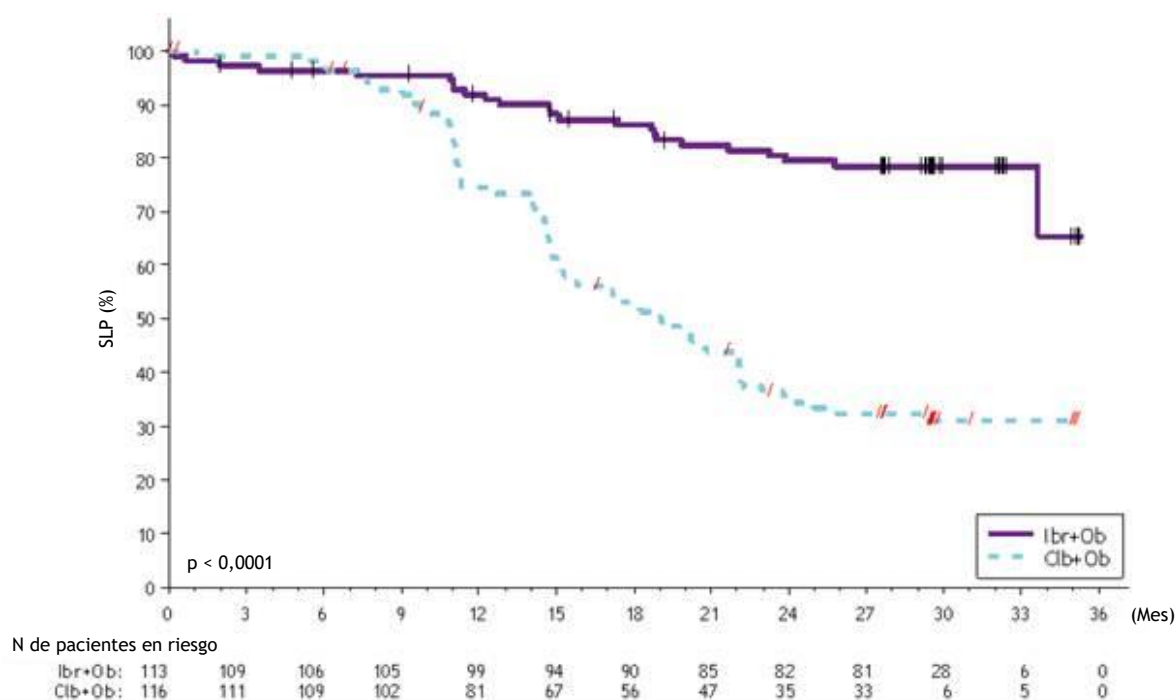
IC=intervalo de confianza; HR=hazard ratio; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial.

<sup>a</sup> Evaluado por CRI.

<sup>b</sup> Incluye un paciente del grupo de IMBRUVICA + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi).

<sup>c</sup> RP=RP+RPg.

**Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1130-CA**



El efecto del tratamiento conibrutinib fue consistente en toda la población con LLC/LLP de alto riesgo (del17p/mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,15 [IC del 95 % (0,09; 0,27)], como se muestra en la Tabla 9. Las estimaciones de la tasa de SLP a los 2 años en la población con LLC/LLP de alto riesgo fueron del 78,8 % [IC del 95 % (67,3; 86,7)] y 15,5 % [IC del 95 % (8,1; 25,2)] en los grupos de IMBRUVICA + obinutuzumab y clorambucilo + obinutuzumab, respectivamente.

**Tabla 9: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio PCYC-1130-CA)**

	N	Hazard ratio	IC del 95 %
Todos los sujetos	229	0,231	0,145; 0,367
<b>Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)</b>			
Sí	148	0,154	0,087; 0,270
No	81	0,521	0,221; 1,231
<b>Del17p/TP53</b>			
Sí	41	0,109	0,031; 0,380

No	188	0,275	0,166; 0,455
<b>FISH</b>			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Otras	162	0,302	0,176; 0,520
<b>IGHV no mutado</b>			
Sí	123	0,150	0,084; 0,269
No	91	0,300	0,120; 0,749
<b>Edad</b>			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
<b>Enfermedad voluminosa</b>			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
<b>Estadio de Rai</b>			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
<b>ECOG según el CRD</b>			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio basado en análisis no estratificados

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 25 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA + obinutuzumab y en el 58 % de los pacientes tratados con clorambucilo + obinutuzumab. Se observaron reacciones relacionadas con la infusión graves o de grado 3 o mayor en el 3 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA + obinutuzumab y en el 9 % de los pacientes tratados con clorambucilo + obinutuzumab.

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC o LLP previamente no tratada fueron evaluadas más a fondo en un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (E1912) de IMBRUVICA en combinación con rituximab (IR) versus el estándar de inmuno-quimioterapia fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC o LLP de 70 años o menos. Los pacientes con del17p fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n=529) fueron aleatorizados 2:1 para recibir IR o FCR. IMBRUVICA se administró a una dosis de 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fludarabina fue administrada a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> y la ciclofosfamida fue administrada a una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>, ambas en los días 1, 2 y 3 de los Ciclos 1-6. Rituximab se inició en el Ciclo 2 para el grupo de IR y en el Ciclo 1 para el grupo de FCR y se administró a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m<sup>2</sup> en el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de los 5 ciclos posteriores, para un total de 6 ciclos. Cada ciclo fue de 28 días.

La mediana de edad era de 58 años (intervalo de 28 a 70 años), el 67 % eran varones y el 90 % eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 (98 %) o 2 (2 %). En el estado basal, el 43 % de los pacientes presentaban Estadio III o IV de Rai y el 59 % de los pacientes presentaban LLC/LLP con factores de alto riesgo (mutación TP53 [6 %], del11q [22 %] o IGHV no mutado [53 %]).

Con una mediana de seguimiento del estudio de 37 meses, los resultados de eficacia para E1912 se muestran en la Tabla 10. La curva de Kaplan-Meier para SLP evaluada de acuerdo con los criterios del IWCLL y la SG se muestran en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

**Tabla 10: Resultados de eficacia en el Estudio E1912**

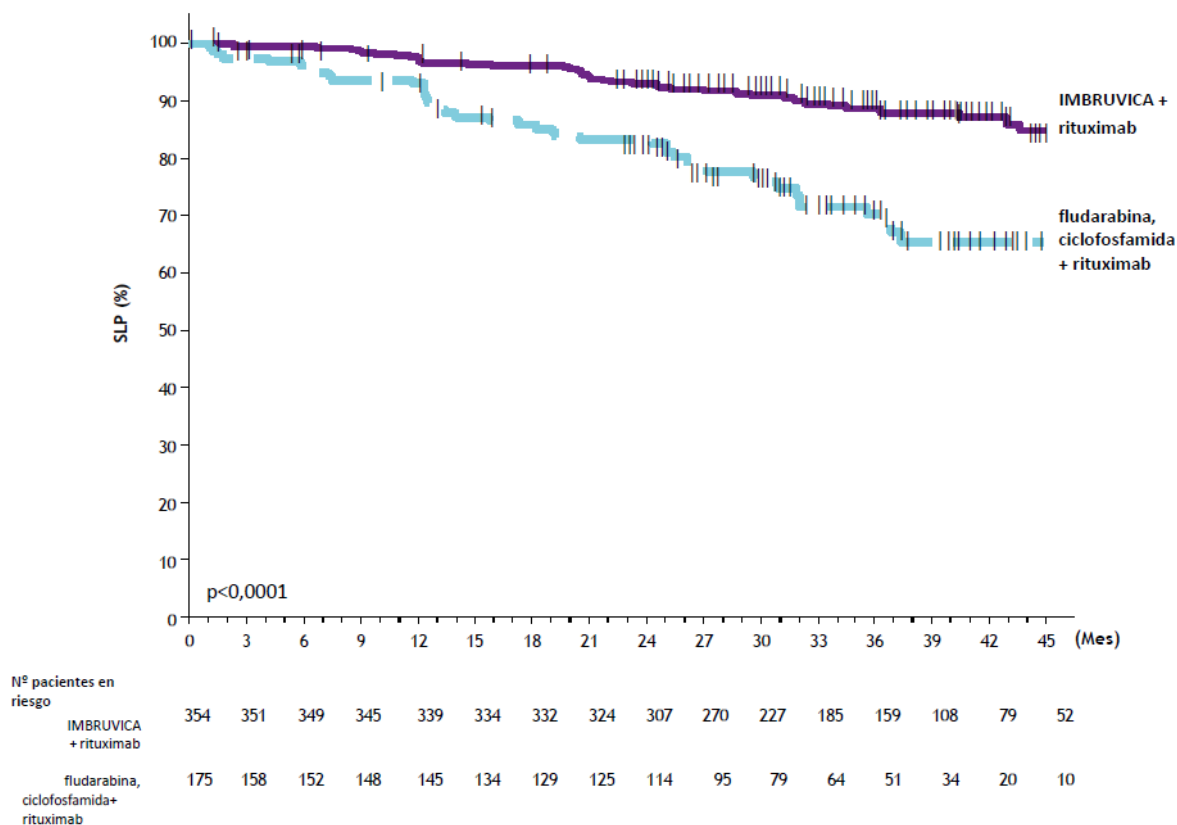
Variable	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) N=175
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de episodios (%)	41 (12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	39	38
Episodios de muerte	2	6
Mediana (IC del 95 %), meses	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (IC del 95 %)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valor p <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC del 95 %)	0,17 (0,05; 0,54)	
Valor p <sup>a</sup>	0,0007	
<b>Tasa de respuesta global<sup>b</sup> (%)</b>	96,9	85,7

<sup>a</sup> El valor p es de análisis log-rank no estratificado

<sup>b</sup> Evaluado por el investigador.

HR = hazard ratio; NE = no estimable

**Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de SLP (Población por ITT) en el Estudio E1912**



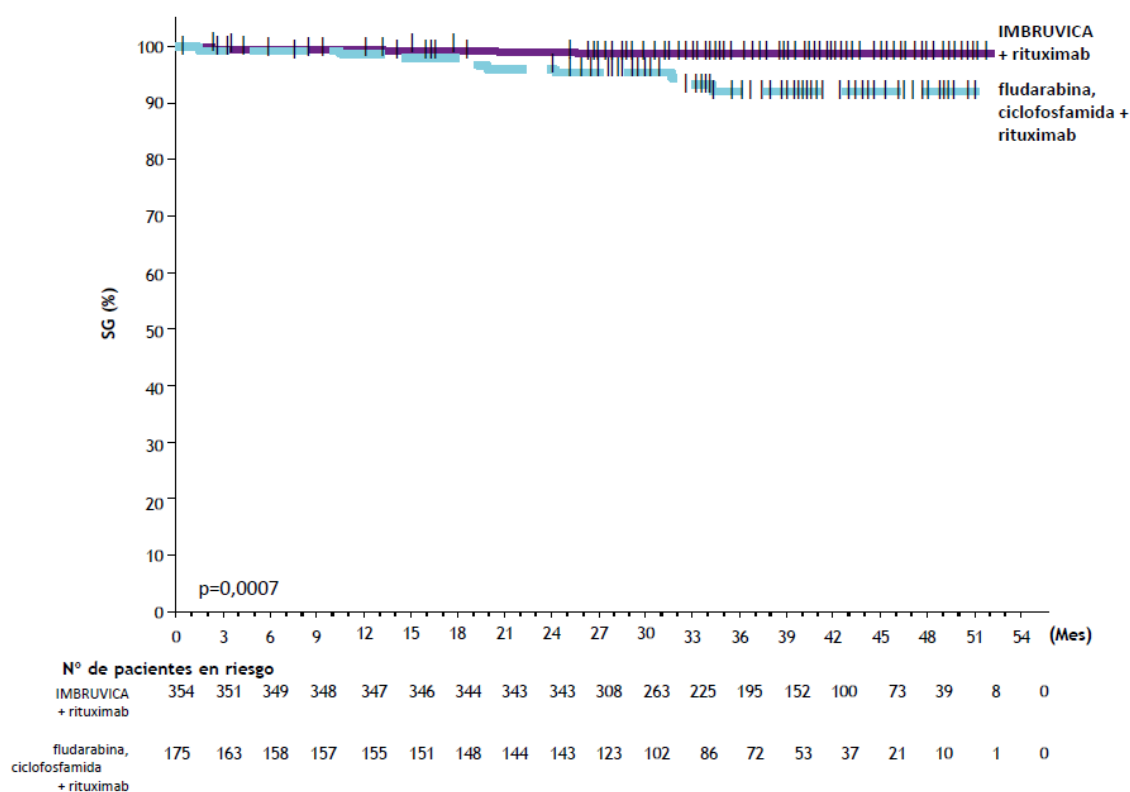
El efecto del tratamiento de ibrutinib fue consistente en la población con LLC/LLP de alto riesgo (mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,23 [IC del 95 % (0,13; 0,40)],  $p < 0,0001$ , como se muestra en la Tabla 11. Las estimaciones de la tasa de SLP a 3 años para la población de LLC/LLP de alto riesgo fueron 90,4 % [IC del 95 % (85,4; 93,7)] y 60,3 % [IC del 95 % (46,2; 71,8)] en los grupos de IR y FCR, respectivamente.

**Tabla 11: Análisis de la SLP por subgrupos (Estudio E1912)**

	N	Hazard Ratio	IC del 95 %
Todos los sujetos	529	0,340	0,222; 0,522
<b>Riesgo alto (TP53/del11q/IGHV no mutado)</b>			
Sí	313	0,231	0,132; 0,404
No	216	0,568	0,292; 1,105
<b>del11q</b>			
Sí	117	0,199	0,088; 0,453
No	410	0,433	0,260; 0,722
<b>IGHV no mutado</b>			
Sí	281	0,233	0,129; 0,421
No	112	0,741	0,276; 1,993
<b>Enfermedad voluminosa</b>			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
<b>Estadio de Rai</b>			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
<b>ECOG</b>			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Hazard ratio basado en análisis no estratificados

**Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para SG (Población por ITT) en el Estudio E1912**



*Tratamiento combinado de duración fija*

La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con IMBRUVICA en combinación con venetoclax frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab en pacientes con LLC previamente no tratada fueron evaluadas en un estudio de fase 3, aleatorizado y abierto (CLL3011). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 65 años o más, y pacientes adultos < 65 años de edad con una puntuación CIRS > 6 o una CLCr ≥ 30 a < 70 ml/min. Los pacientes con del17p o con mutaciones conocidas de TP53 fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n=211) fueron

aleatorizados 1:1 para recibir IMBRUVICA en combinación con venetoclax o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. Los pacientes del grupo de IMBRUVICA más venetoclax recibieron IMBRUVICA en monoterapia durante 3 ciclos, seguido de IMBRUVICA en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo una pauta de ajuste de la dosis de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. IMBRUVICA se administró a una dosis de 420 mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg. Los pacientes aleatorizados al grupo de clorambucilo más obinutuzumab recibieron el tratamiento durante 6 ciclos. Obinutuzumab se administró a una dosis de 1 000 mg los días 1, 8 y 15 del Ciclo 1. En los Ciclos 2 a 6 se administraron 1 000 mg de obinutuzumab el día 1. Se administró clorambucilo a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal los días 1 y 15 de los Ciclos 1 a 6. Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del IWCLL tras la finalización de cualquiera de las dos pautas de duración fija podían ser tratados con IMBRUVICA en monoterapia.

La mediana de edad fue de 71 años (intervalo de 47 a 93 años), el 58 % eran varones y el 96 % eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 (35 %), 1 (53 %) o 2 (12 %). En el estado basal, el 18 % de los pacientes presentaban LLC con del11q y el 52 % IGHV no mutado.

En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 25 % de los pacientes tenía una carga tumoral elevada. Después de 3 ciclos de tratamiento de preinclusión con IMBRUVICA en monoterapia, el 2 % de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático  $\geq 10$  cm o cualquier ganglio linfático  $\geq 5$  cm y recuento absoluto de linfocitos  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

Con una mediana de seguimiento del estudio de 28 meses, los resultados de eficacia del estudio CLL3011 evaluados por un CRI conforme a los criterios del IWCLL se muestran en la Tabla 12, la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 10 y las tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 12: Resultados de eficacia en el Estudio CLL3011**

Variable <sup>a</sup>	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de episodios (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (IC del 95 %), meses	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (IC del 95 %)	0,22 (0,13; 0,36)	
Valor p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta completa (%)<sup>c</sup></b>	38,7	11,4
IC del 95 %	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Valor p <sup>d</sup>	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta global (%)<sup>e</sup></b>	86,8	84,8
IC del 95 %	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

<sup>a</sup> Basado en la evaluación del CRI.

<sup>b</sup> El valor p es de análisis log-rank no estratificado.

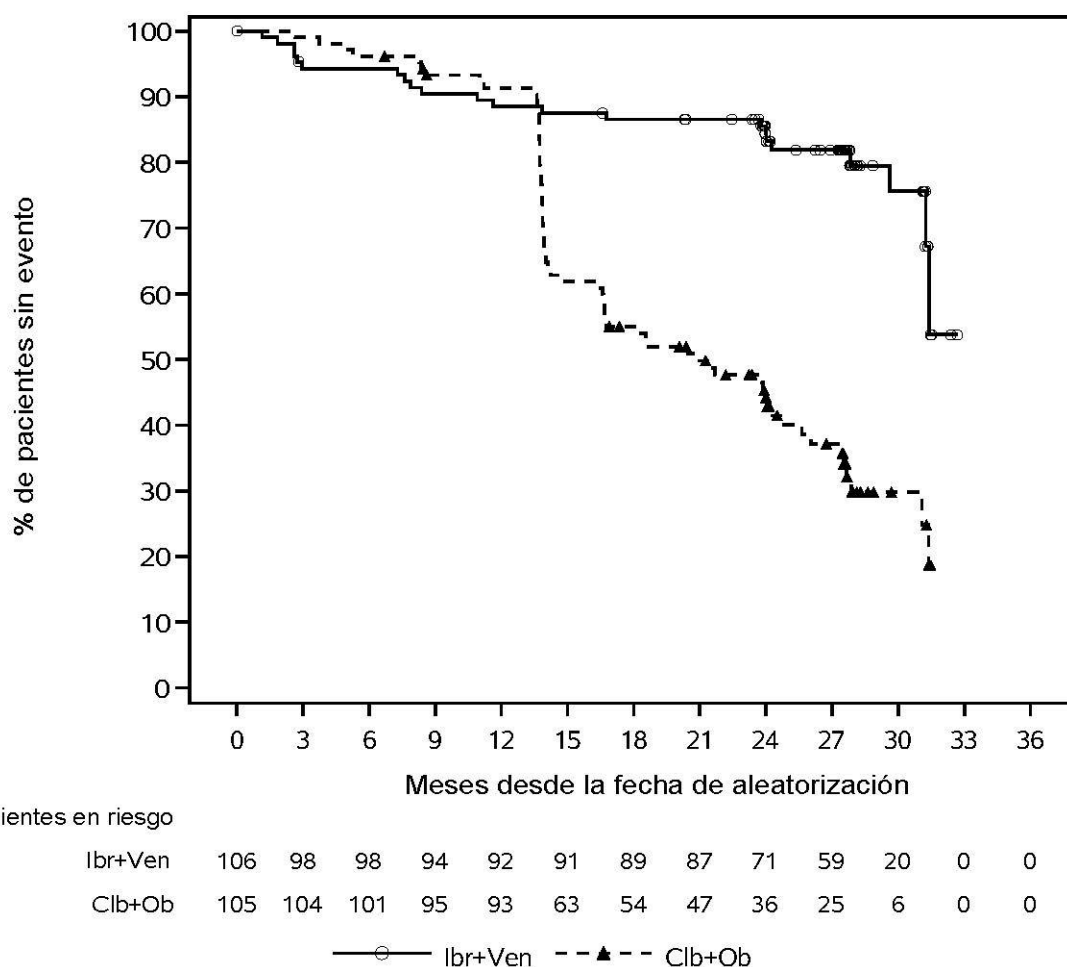
<sup>c</sup> Incluye 3 pacientes del grupo de IMBRUVICA + venetoclax con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi).

<sup>d</sup> El valor p es de la prueba de la  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>e</sup> Respuesta global = RC+RCi+RPg+RP

RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación medular incompleta; HR = hazard ratio; NE = no evaluable; RPg = respuesta parcial ganglionar; RP = respuesta parcial

**Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población ITT) en pacientes con LLC en el Estudio CLL3011**



El efecto del tratamiento de IMBRUVICA más venetoclax fue consistente en la población con LLC de alto riesgo (mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,23 [IC del 95 % (0,13; 0,41)].

Los datos de supervivencia global no eran maduros. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, no había diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con un total de 23 muertes: 11 (10,4 %) en el grupo de IMBRUVICA más venetoclax y 12 (11,4 %) en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab con un HR de la SG de 1,048 [IC del 95 % (0,454, 2,419)]. Después de 6 meses de seguimiento adicional se notificaron 11 (10,4 %) y 16 (15,2 %) muertes en el grupo de IMBRUVICA más venetoclax y en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab, respectivamente, con un HR de la SG estimada de 0,760 [IC del 95 % (0,352; 1,642)].

**Tabla 13: Tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual en el Estudio CLL3011**

	Análisis de SMP <sup>a</sup>		Citometría de flujo <sup>b</sup>	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105
<b>Tasa de negatividad de EMR</b>				
Médula ósea, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC del 95 %	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Valor p	<0,0001			

Sangre periférica, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC del 95 %	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
<b>Tasa de negatividad de EMR a los tres meses después de la finalización del tratamiento</b>				
Médula ósea, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC del 95 %	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Sangre periférica, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC del 95 %	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

Los valores p son de la prueba de la  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel. El valor p para la tasa de negatividad de EMR en médula ósea por SMP fue el análisis primario de la EMR.

<sup>a</sup> Basado en el umbral de  $10^{-4}$  usando un análisis de secuenciación masiva en paralelo (clonoSEQ).

<sup>b</sup> La EMR se evaluó por citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea según el laboratorio central. La definición de negatividad fue  $<1$  célula LLC por cada 10 000 leucocitos ( $<1 \times 10^4$ ).

IC = intervalo de confianza; SMP = secuenciación masiva en paralelo.

Doce meses después de la finalización del tratamiento, las tasas de negatividad de EMR en sangre periférica fueron de 49,1 % (52/106) por análisis de SMP y de 54,7 % (58/106) por citometría de flujo en pacientes tratados con IMBRUVICA más venetoclax y, en el momento de medición correspondiente, eran de 12,4 % (13/105) por análisis de SMP y de 16,2 % (17/105) por citometría de flujo en pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab.

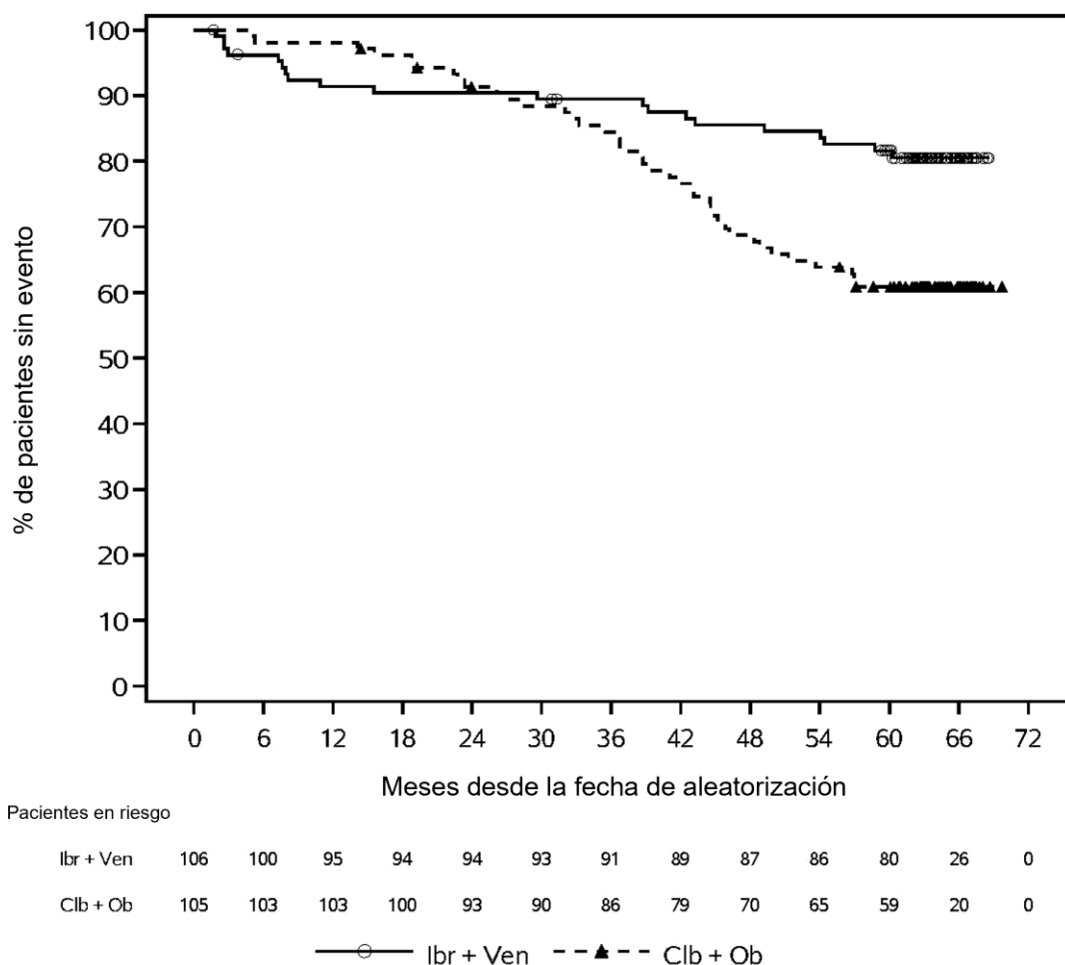
Se notificó SLT en 6 pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab y no se notificó ningún SLT en los tratados con IMBRUVICA en combinación con venetoclax.

#### *Mediana de seguimiento de 64 meses*

Con una mediana de seguimiento del estudio de 64,0 meses en el estudio CLL3011, se observó una reducción del 73 % en el riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del grupo de IMBRUVICA. La razón de riesgos (hazard ratio) de la SLP fue de 0,267 [IC del 95 % (0,182, 0,393), p nominal  $< 0,0001$ , error tipo 1 no controlado]. Hubo 20 (18,9 %) muertes en el grupo de IMBRUVICA más venetoclax y 40 (38,1 %) en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab, lo que corresponde a un HR de 0,462 (IC del 95 %: 0,269, 0,791, p nominal = 0,0039, error tipo 1 no controlado). No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento en el grupo de IMBRUVICA más venetoclax y fue de 65 meses en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab (HR = 0,233; IC del 95 %: 0,130, 0,416) con un 15,1 % de los sujetos en el grupo de IMBRUVICA más venetoclax y un 43,8 % de los sujetos en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab que iniciaron una terapia anticancerígena posterior.

En la Figura 11 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG.

**Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global (Población ITT) en pacientes con LLC/LLP en el Estudio CLL3011 a 64 meses de seguimiento**



La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con IMBRUVICA en combinación con venetoclax en pacientes con LLC previamente no tratada fueron evaluadas en una cohorte de un estudio multicéntrico de fase 2, de 2 cohortes (PCYC-1142-CA). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 70 años o menos. El estudio incluyó a 323 pacientes, de los cuales 159 pacientes fueron incluidos en el tratamiento de duración fija que consistía en 3 ciclos de IMBRUVICA en monoterapia seguido de IMBRUVICA en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo una pauta de ajuste de la dosis de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. IMBRUVICA se administró a una dosis de 420 mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg. Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del IWCLL tras completar el tratamiento de duración fija podían ser tratados de nuevo con IMBRUVICA en monoterapia.

La mediana de edad era de 60 años (intervalo de 33 a 71 años), el 67 % eran varones y el 92 % eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 (69 %) o 1 (31 %). En el estado basal, el 13 % de los pacientes presentaban mutación del17p, el 18 % del11q, el 17 % del17p/TP53, el 56 % IGHV no mutado y el 19 % un cariotipo complejo. En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 21 % de los pacientes tenía una carga tumoral elevada.

Después de 3 ciclos de tratamiento de preinclusión con IMBRUVICA en monoterapia, el 1% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático  $\geq 10$  cm o cualquier ganglio linfático  $\geq 5$  cm y recuento absoluto de linfocitos  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

Con una mediana de seguimiento del estudio de 28 meses, los resultados de eficacia del estudio PCYC-1142-CA evaluados por un CRI conforme a los criterios del IWCLL se muestran en la Tabla 14 y las tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 14: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC 1142-CA (cohorte de duración fija)**

Variable <sup>a</sup>	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sin del17p (N=136)	Todos (N=159)
<b>Tasa de respuesta global, n (%)<sup>b</sup></b>	130 (95,6)	153 (96,2)
IC del 95 % (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
<b>Tasa de respuesta completa, n (%)<sup>c</sup></b>	83 (61,0)	95 (59,7)
IC del 95 % (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediana de duración de la RC, meses (intervalo) <sup>d</sup>	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

<sup>a</sup> Basado en la evaluación del CRI.

<sup>b</sup> Respuesta global = RC + RCi + RPg + RP

<sup>c</sup> Incluye 3 pacientes con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi).

<sup>d</sup> El signo '+' indica una observación censurada.

RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación medular incompleta; RPg = respuesta parcial ganglionar; RP = respuesta parcial; NE = no evaluable.

**Tabla 15: Tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual en el Estudio PCYC 1142-CA (cohorte de duración fija)**

Variable	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Sin del17p (N=136)	Todos (N=159)
<b>Tasa de negatividad de EMR</b>		
Médula ósea, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC del 95 %	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Sangre periférica, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC del 95 %	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
<b>Tasa de negatividad de EMR a los tres meses después de la finalización del tratamiento</b>		
Médula ósea, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC del 95 %	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Sangre periférica, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC del 95 %	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

La EMR se evaluó por citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea según el laboratorio central. La definición de negatividad fue  $< 1$  célula LLC por cada 10 000 leucocitos ( $< 1 \times 10^4$ ).

IC = intervalo de confianza.

En pacientes con la mutación del17p/TP53 (n=27) en el estudio PCYC-1142-CA la tasa de respuesta global basada en la evaluación del CRI fue de 96,3 %, la tasa de respuesta completa fue de 55,6 % y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta completa (intervalo, 4,3 a 22,6 meses). La tasa de negatividad de EMR en pacientes con la mutación del17p/TP53 3 meses después de la finalización del tratamiento en médula ósea y en sangre periférica fue de 40,7 % y 59,3 %, respectivamente.

No se notificó SLT en ningún paciente tratado con IMBRUVICA en combinación con venetoclax.

#### *Pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo Monoterapia*

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC se demostró en un estudio no controlado y en un estudio aleatorizado y controlado. El estudio multicéntrico abierto (PCYC-1102-CA) se realizó en 51 pacientes con LLC en recaída o refractario, que recibieron 420 mg una vez al día.

IMBRUVICA se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo: de 37 a 82 años), la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 12 tratamientos), incluyendo un análogo de nucleósidos previo en el 92,2 %, rituximab previo en el 98,0 %, un alquilante previo en el 86,3 %, bendamustina previa en el 39,2 % y ofatumumab previo en el 19,6 %. En el momento basal, el 39,2 % de los pacientes se encontraban en el estadio IV de Rai, el 45,1 % presentaba enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), el 35,3 % presentaba delección del17p y el 31,4 % delección del11q.

La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CRI aplicando los criterios del 2008 del IWCLL. Con una mediana de duración del tratamiento de 16,4 meses, la TRG evaluada por el CRI para los 51 pacientes en recaída o refractarios fue del 64,7 % (IC del 95 %: 50,1 %; 77,6 %), todas RP. La TRG, incluida la RP con linfocitosis fue del 70,6%. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses. La DR varió entre 3,9 y 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DR.

Se realizó un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado y abierto en el que se comparó IMBRUVICA con ofatumumab (PCYC-1112-CA) en pacientes con LLC en recaída o refractario. Los pacientes (n=391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta 12 dosis de ofatumumab (300/2 000 mg). 57 pacientes aleatorizados a ofatumumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir IMBRUVICA tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de la edad era de 67 años (intervalo: de 30 a 88 años), el 68 % eran varones y el 90 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 13 tratamientos). En el momento basal, el 58 % de los pacientes presentaban al menos un tumor  $\geq 5$  cm. El 32 % de los pacientes tenían una delección del17p (el 50 % de los pacientes tenían una delección17p/mutación TP53), el 24 % una delección del11q y el 47 % tenía IGHV no mutado.

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI conforme a los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 78 % en el riesgo de mortalidad o progresión para los pacientes del grupo de IMBRUVICA. El análisis de la SG demostró una reducción estadísticamente significativa del 57 % en el riesgo de mortalidad para los pacientes del grupo de IMBRUVICA. En la Tabla 16 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio PCYC-1112-CA.

**Tabla 16: Resultados de eficacia en pacientes con LLC (Estudio PCYC-1112-CA)**

Variable	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Mediana de SLP	No alcanzada	8,1 meses
	HR=0,215 [IC 95 %: 0,146; 0,317]	
SG <sup>a</sup>	HR=0,434 [IC 95 %: 0,238; 0,789] <sup>b</sup> HR=0,387 [IC 95 %: 0,216; 0,695] <sup>c</sup>	
TRG <sup>d, e</sup> (%)	42,6	4,1
TRG, incluyendo RP con linfocitosis <sup>d</sup> (%)	62,6	4,1

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RP=respuesta parcial

<sup>a</sup> Mediana de la SG no alcanzada en ninguno de los grupos.  $p < 0,005$  para SG.

<sup>b</sup> Los pacientes aleatorizados a ofatumumab fueron censurados al iniciar el tratamiento con IMBRUVICA si procedía.

<sup>c</sup> Análisis de sensibilidad en el que los pacientes que cambiaron del grupo de ofatumumab no fueron censurados en la fecha de la primera dosis de IMBRUVICA.

<sup>d</sup> Conforme al CRI. Fue necesario repetir las TC para confirmar la respuesta.

<sup>e</sup> Todas las respuestas alcanzadas fueron RP;  $p < 0,0001$  para la TRG.

Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=9 meses

La eficacia fue similar en todos los subgrupos examinados, incluso en pacientes con y sin delección de 17p, un factor de estratificación predefinido (Tabla 17).

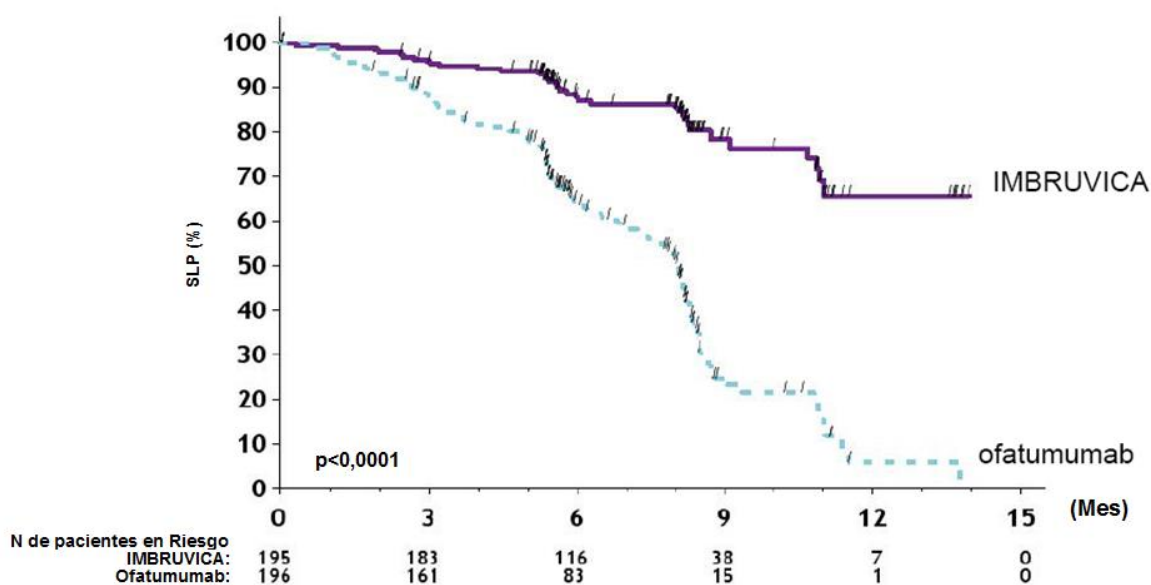
**Tabla 17: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio PCYC-1112-CA)**

	N	Razón de riesgo	IC del 95 %
Todos los individuos	391	0,210	(0,143; 0,308)
<b>Del17P</b>			
Sí	127	0,247	(0,136; 0,450)
No	264	0,194	(0,117; 0,323)
<b>Enfermedad refractaria a análogo de purina</b>			
Sí	175	0,178	(0,100; 0,320)
No	216	0,242	(0,145; 0,404)
<b>Edad</b>			
<65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥65	239	0,243	(0,149; 0,395)
<b>Número de líneas previas</b>			
<3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥3	193	0,212	(0,130; 0,344)
<b>Enfermedad voluminosa</b>			
<5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Razón de riesgo basado en el análisis no estratificado

En la Figura 12 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

**Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el estudio PCYC-1112-CA**



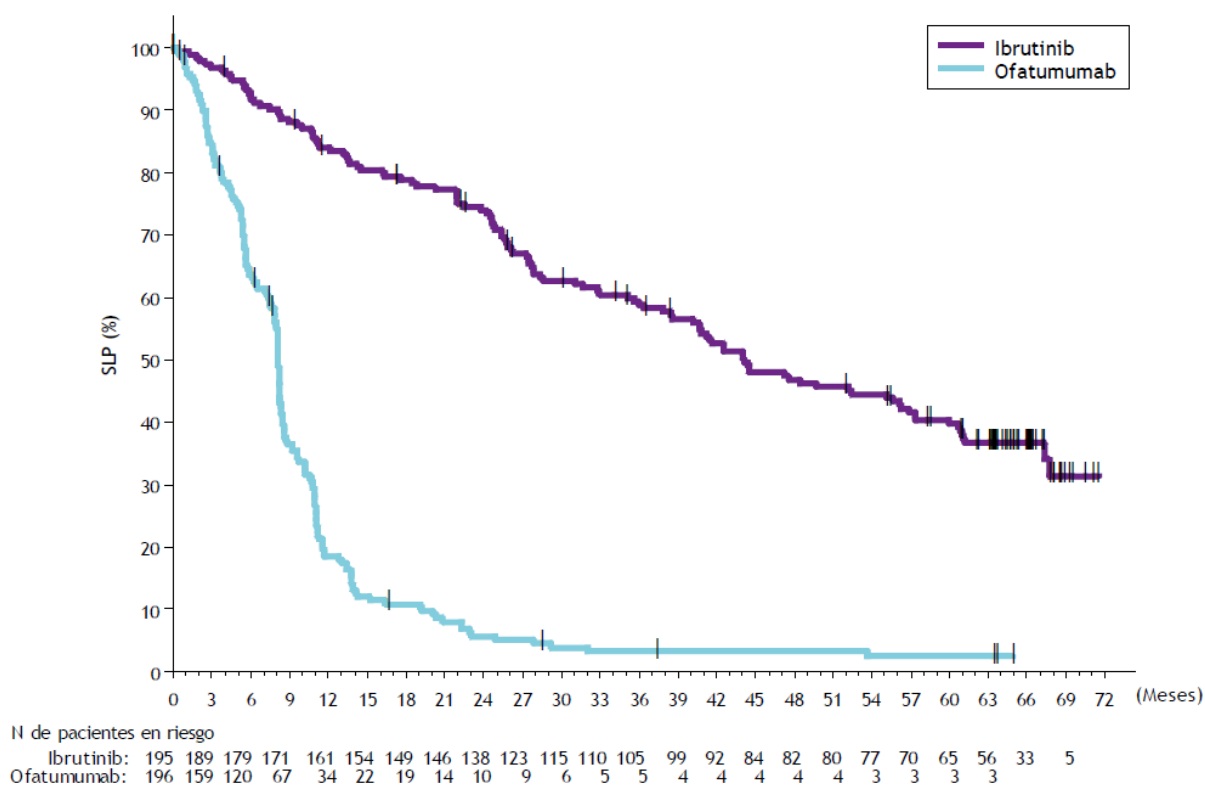
*Análisis final tras un seguimiento durante 65 meses*

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 65 meses en el Estudio PCYC-1112-CA, se observó una reducción del 85 % del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del grupo de IMBRUVICA. La mediana de la SLP evaluada por el investigador siguiendo los criterios IWCLL fue de 44,1 meses [IC del 95 % (38,47; 56,18)] en el grupo de IMBRUVICA y de 8,1 meses [IC del 95 % (7,79; 8,25)] en el grupo de ofatumumab, respectivamente; HR=0,15 [IC del 95 % (0,11; 0,20)]. En la Figura 13 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 87,7 % en el grupo de IMBRUVICA frente al 22,4 % en el grupo de ofatumumab. En el momento del análisis final, 133 (67,9 %) de los 196 sujetos que fueron aleatorizados originalmente al grupo de ofatumumab habían pasado a recibir ibrutinib. La mediana de la SLP2 evaluada por el investigador (tiempo desde aleatorización hasta evento SLP después de la primera terapia antineoplásica posterior) siguiendo los criterios IWCLL fue de 65,4 meses [IC del 95 % (51,61; no alcanzada)] en el grupo de IMBRUVICA

y 38,5 meses [IC del 95 % (19,98; 47,24)] en el grupo de ofatumumab respectivamente; HR=0,54 [IC del 95 % (0,41; 0,71)]. La mediana de SG fue de 67,7 meses [IC del 95 % (61,0; no alcanzada)] en el grupo de IMBRUVICA.

El efecto terapéutico de ibrutinib en el Estudio PCYC-1112-CA fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con delección 17p/mutación TP53, delección 11q y/o IGHV no mutado.

**Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1112-CA Análisis final con 65 meses de seguimiento**



#### Tratamiento en combinación

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC previamente tratados fueron evaluados adicionalmente en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de fase 3 de IMBRUVICA en combinación con BR frente a placebo junto con BR (Estudio CLL3001). Los pacientes (n=578) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de IMBRUVICA o placebo en combinación con BR hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR por un máximo de seis ciclos de 28 días. La dosis de bendamustina era de 70 mg/m<sup>2</sup> vía infusión IV durante 30 minutos los días 2 y 3 del Ciclo 1, y los días 1 y 2 de los Ciclos 2-6 hasta un máximo de 6 ciclos. Rituximab se administró a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1 del primer ciclo, y a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los Ciclos 2 al 6. Noventa pacientes aleatorizados a placebo+BR cambiaron de grupo de tratamiento para recibir IMBRUVICA después de la progresión confirmada por el CRI. La mediana de edad era 64 años (intervalo, 31 a 86 años), el 66 % eran varones y el 91 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 6 años, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, el 56 % de los pacientes presentaba al menos un tumor  $\geq 5$  cm, el 26 % tenían del11q.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCLL. Los resultados de eficacia en el Estudio CLL3001 se muestran en la Tabla 18.

**Tabla 18: Resultados de Eficacia en pacientes con LLC (Estudio CLL3001)**

Variable	IMBRUVICA+BR N=289	Placebo+BR N=289
<b>SLP<sup>a</sup></b>		
Mediana (IC del 95 %), meses	No alcanzada	13,3 (11,3; 13,9)
	HR=0,203 [IC del 95 %: 0,150; 0,276]	
TRG <sup>b</sup> %	82,7	67,8
SG <sup>c</sup>	HR=0,628 [IC del 95 %: 0,385; 1,024]	

IC=intervalo de confianza, HR=hazard ratio; TRG=tasa de respuesta global; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión

<sup>a</sup> Evaluado por CRI.

<sup>b</sup> Evaluado por CRI, TRG (respuesta completa, respuesta completa con recuperación medular incompleta, respuesta nodular parcial, respuesta parcial).

<sup>c</sup> Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los grupos.

### MW

#### Monoterapia

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en MW (linfoma linfoplasmacítico excretor de IgM) se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, de un único grupo con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: de 44 a 86 años), el 76 % fueron varones, y el 95 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor IgM sérico fue de 3,5 g/dl, y el 60 % de los pacientes presentaron anemia (hemoglobina  $\leq$  11 g/dl o 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable primaria en este estudio fue la TRG evaluada por el investigador. La TRG y DR fueron evaluadas aplicando los criterios adoptados por el Tercer Grupo de Trabajo Internacional de MW (Third International Workshop of MW). Las respuestas a IMBRUVICA se muestran en la Tabla 19.

**Tabla 19: TRG y DR en pacientes con MW**

	Total (N=63)
TRG (%)	87,3
IC del 95 % (%)	(76,5; 94,4)
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Mediana de la DR meses (intervalo)	NA (0,03+; 18,8+)

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NA=no alcanzada; RM=respuesta mínima; RP=respuesta parcial; RPMB=respuesta parcial muy buena; TRG=RM+RP+RPMB  
Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=14,8 meses

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: 0,7-13,4 meses).

Los resultados de eficacia fueron también evaluados por un CRI demostrando una TRG de 83 %, con una tasa de RPMB del 11 % y una tasa de RP del 51 %.

#### Tratamiento combinado

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en la MW se evaluaron más a fondo en pacientes con MW no tratados o tratados previamente en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y doble ciego de IMBRUVICA en combinación con rituximab frente a placebo en combinación con rituximab (PCYC-1127-CA). Se aleatorizó a los pacientes (n=150) en proporción 1:1 para recibir IMBRUVICA 420 mg al día o placebo en combinación con rituximab hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguidas de un segundo ciclo de rituximab semanal durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20).

La mediana de edad era de 69 años (intervalo de 36 a 89 años), el 66 % de los pacientes eran varones y el 79 % caucásicos. El 93 % de los pacientes tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 o 1 y el 7 % presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. El 45 % de los pacientes no habían sido tratados previamente y el 55 % habían recibido tratamiento previo. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 52,6 meses (pacientes no tratados previamente=6,5 meses y pacientes tratados previamente=94,3 meses). Entre los pacientes tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo de 1 a 6 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor de IgM sérica era de 3,2 g/dl (intervalo de 0,6 a 8,3 g/dl), el 63 % de los pacientes tenían anemia (hemoglobina  $\leq$  11 g/dl o 6,8 mmol/l), el estado de mutaciones MYD88 L265P estaba presente en el 77 % de los pacientes y ausente en el 13 % de los pacientes, y el 9 % de los pacientes no eran evaluables en cuanto a mutaciones.

En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 26,5 meses, el CRI evaluó un hazard ratio de SLP de 0,20 [IC del 95 % (0,11; 0,38)]. Los hazard ratios para la SLP en los pacientes no tratados previamente, los pacientes tratados previamente y los pacientes con o sin mutaciones MYD88 L265P fueron consistentes con los hazard ratios para la SLP en la población ITT.

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 en el 1 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA + rituximab y en el 16 % de los tratados con placebo + rituximab.

Se produjo una exacerbación tumoral en forma de aumento de la IgM en el 8,0 % de los sujetos del grupo de IMBRUVICA + rituximab y en el 46,7 % de los del grupo de placebo + rituximab.

#### *Análisis final a 63 meses de seguimiento*

Con un seguimiento global de 63 meses, los resultados de eficacia evaluados por el CRI en el momento del análisis final de PCYC-1127-CA se muestran en la Tabla 20 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 14. La razón de riesgos (hazard ratio) de la SLP para los pacientes no tratados previamente (0,31 [IC del 95 % (0,14; 0,69)]) y para los pacientes previamente tratados (0,22 [IC del 95 % (0,11; 0,43)]) fueron consistentes con la razón de riesgos (hazard ratio) de la SLP para la población ITT.

**Tabla 20: Resultados de eficacia en el Estudio PCYC-1127-CA (Análisis final\*)**

Variable	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
<b>Supervivencia libre de progresión<sup>a, b</sup></b>		
Número de episodios (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (IC del 95 %), meses	No alcanzada	20,3 (13,0; 27,6)
HR (IC del 95 %)	0,25 (0,15; 0,42)	
Valor de p	<0,0001	
<b>Tiempo hasta el siguiente tratamiento</b>		
Mediana (IC del 95 %), meses	No alcanzada	18,1 (11,1; 33,1)
HR (IC del 95 %)	0,1 (0,05; 0,21)	
<b>Mejor respuesta global (%)</b>		
RC	1,3	1,3
RPMB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
<b>Tasa de respuesta global<sup>c</sup> (RC, RPMB, RP, RM) (%)</b>		
Mediana de duración de la respuesta global, meses (intervalo)	No alcanzada (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
<b>Tasa de respuesta (RC, RPMB, RP)<sup>c, d</sup> (%)</b>		
Mediana de duración de la respuesta, meses (intervalo)	No alcanzada (1,9+; 58,9+)	No alcanzada (4,6; 49,7+)
<b>Tasa de mejoría mantenida de la hemoglobina<sup>c, e</sup> (%)</b>		
	77,3	42,7

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; HR=hazard ratio; RM=respuesta menor;; RP=respuesta parcial; R=rituximab; RPMB=respuesta parcial muy buena

\* Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio = 49,7 meses.

a Evaluado por CRI.

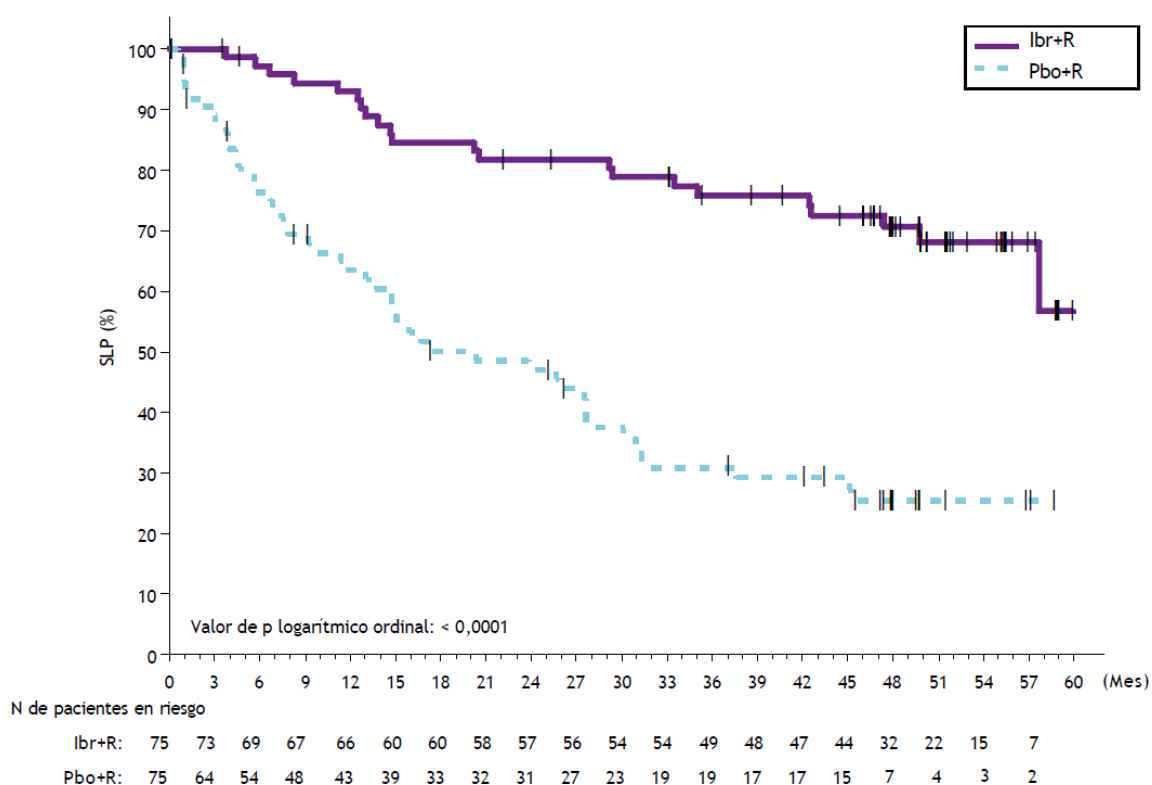
b Las estimaciones de la SLP a 4 años fueron 70,6 % [IC del 95 % (58,1; 80,0)] en el grupo de IMBRUVICA + R versus 25,3 % [IC del 95 % (15,3; 36,6)] en el grupo de placebo + R.

c El valor de p asociado a la tasa de respuesta fue <0.0001.

d La tasa de respuesta fue del 76 % vs 41 % en pacientes no tratados previamente y 76 % vs 22 % en pacientes tratados previamente en el grupo de IMBRUVICA + R vs el grupo de placebo + R, respectivamente.

e Definida como un aumento  $\geq 2$  g/dl con respecto al valor basal con independencia del valor basal o como un aumento a  $>11$  g/dl con una mejora  $\geq 0,5$  g/dl si el valor basal era  $\leq 11$  g/dl.

**Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio PCYC-1127-CA (Análisis final)**



El Estudio PCYC-1127-CA contó con un grupo de monoterapia independiente formado por 31 pacientes con MW tratados previamente que no habían respondido al tratamiento previo con rituximab y que recibieron IMBRUVICA en monoterapia. La mediana de edad era de 67 años (intervalo de 47 a 90 años). El 81 % de los pacientes tenía un estado funcional del ECOG basal de 0 o 1 y el 19 % presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. La mediana del número de tratamientos previos era de 4 (intervalo de 1 a 7 tratamientos). Con un seguimiento global de 61 meses, la tasa de respuesta observada en el estudio PCYC-1127-CA en el grupo de monoterapia según el CRI fue 77 % (0 % RC, 29 % RPMB, 48 % RP). La mediana de duración de la respuesta fue 33 meses (intervalo de 2,4 a 60,2+ meses). La tasa de respuesta global observada en el grupo de monoterapia según el CRI fue 87 % (0 % RC, 29 % RPMB, 48 % RP, 10 % RM). La mediana de duración de la respuesta global fue 39 meses (intervalo de 2,07 a 60,2+ meses).

#### Población pediátrica

La seguridad, eficacia y farmacocinética de IMBRUVICA en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma no-Hodgkin en recaída o refractario se evaluaron en un estudio Fase 3 de dos partes, multicéntrico y abierto de IMBRUVICA en combinación con, o bien, rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido y dexametasona (RICE) o rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatino, idarubicina y dexametasona (RVICI) como tratamiento de base.

En la parte 1 del estudio (21 pacientes de 3 a 17 años de edad) se evaluó la dosis a utilizar en la parte 2 (51 pacientes de 3 a 19 años) (ver sección 5.2).

En la parte 2, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir 440 mg/m<sup>2</sup> diarios de IMBRUVICA (menores de 12 años) o 329 mg/m<sup>2</sup> (mayores de 12 años) con tratamiento de base, o solamente tratamiento de base, hasta finalizar 3 ciclos de tratamiento, el trasplante, la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La variable primaria del estudio de supervivencia libre de eventos (SLE) no se alcanzó, lo que indica que no hay un beneficio adicional al añadir ibrutinib a RICE o RVICI (ver sección 4.2).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T<sub>max</sub> de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9 % (IC 90 %: 2,1 - 3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición a ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media ± desviación estándar) 953 ± 705 ng h/ml. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60 % (AUC<sub>last</sub>) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con ibrutinib solo, los ratios de media geométrica (IC 90 %) fueron 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) y 38 % (26-53 %) para AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>last</sub> y C<sub>max</sub>, respectivamente.

### Distribución

La unión reversible de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3 % no dependiente de la concentración en el intervalo de 50 a 1 000 ng/ml. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (Vd<sub>d,ss</sub>/F) fue de aproximadamente 10 000 l.

### Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodiólico con una actividad inhibidora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. La implicación del CYP2D6 en el metabolismo de ibrutinib parece ser mínima.

Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de la CYP2D6.

### Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1 000 l/h. La semivida de ibrutinib es de 4 a 13 horas. Después de la administración de una dosis única oral de ibrutinib radiomarcado con [<sup>14</sup>C] a personas sanas, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80 %) en las heces y < 10 % en la orina. El ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1 % del medicamento radiomarcado excretado en las heces y nada fue excretado en la orina.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.

### *Población pediátrica*

Los datos farmacocinéticos muestran que la exposición a ibrutinib en niños de 12 años de edad o mayores con linfoma no-Hodgkin de células B maduras en recaída o refractario, que recibieron una dosis diaria de 329 mg/m<sup>2</sup> y en aquellos de 3 años a menos de 12 años que recibieron una dosis diaria de 440 mg/m<sup>2</sup> estuvo generalmente dentro del intervalo de exposiciones observadas en pacientes adultos a los que se les administró una dosis diaria de 560 mg.

### *Sexo*

Los datos de la farmacocinética poblacional indicaron que el género no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.

### *Raza*

Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de ibrutinib.

### *Peso corporal*

Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el peso corporal (intervalo: de 41 a 146 kg; media [DE]: 83 [19 kg]) tuvo un efecto insignificante en el aclaramiento de ibrutinib.

### *Insuficiencia renal*

La eliminación renal de ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es < 10 % de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver sección 4.2).

### *Insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7; 8,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib (AUC<sub>last</sub>) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC<sub>libre, last</sub>) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección 4.2).

### *Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores*

Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodíolico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro* (ver sección 4.5).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó que ibrutinib inducía efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfocítica en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (AUC) a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de las células acinares pancreáticas (considerado un efecto adverso) con dosis  $\geq$ 100 mg/kg en ratas macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (21,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró  $\geq$ 100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfocíticos y óseos remitieron después de unos períodos de

recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación.

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

#### *Carcinogenicidad/genotoxicidad*

Ibrutinib no mostró carcinogenicidad en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2) a dosis orales de hasta 2 000 mg/kg/día, con un margen de exposición de aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces superior al AUC de ibrutinib en seres humanos, con una dosis de 560 mg al día. Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones.

#### *Toxicidad para la reproducción*

En ratas gestantes, ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis  $\geq 40$  mg/kg/día, ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos fetales (cociente de AUC  $\geq 5,6$  en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg) (ver sección 4.6).

En conejos gestantes, ibrutinib a dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) e ibrutinib a dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios) (ver sección 4.6).

#### *Fertilidad*

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis ensayada, 100 mg/kg/día (DHE 16 mg/kg/día).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Lauril sulfato de sodio (E487)

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)

#### Tinta de impresión

Goma laca  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol (E1520)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno.

Cada caja contiene un frasco de 90 o 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 Octubre 2014  
Fecha de la última renovación: 25 Junio 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.