

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea en presencia de delección del 17p o mutación de TP53 en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

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

Linfoma de células del manto

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día.

Leucemia linfática crónica

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de la dosis

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

La dosis de IMBRUVICA se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de IMBRUVICA 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 toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con IMBRUVICA a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

A continuación se recogen las modificaciones de la dosis recomendadas:

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC después de la recuperación
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con IMBRUVICA	suspender el tratamiento con IMBRUVICA

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 ≥ 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 inferior a 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 los estudios clínicos de IMBRUVICA se excluyó a los pacientes con valores séricos de la aspartato transaminasa (AST/SGOT) o de la alanino transaminasa (ALT/SGPT) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). En un ensayo específicamente realizado en pacientes con insuficiencia hepática y sin cáncer, los datos preliminares 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 ha establecido la seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

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, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracranial, y hematuria.

Se excluyó de la participación en los estudios de fase II y III de IMBRUVICA a los pacientes que necesitaban warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con IMBRUVICA. Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El uso de IMBRUVICA en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas puede aumentar el riesgo de hemorragia y se debe tener especial precaución cuando se utilice un tratamiento anticoagulante. No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

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.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400.000/\mu\text{l}$) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender 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.

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. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado.

Citopenias

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

Fibrilación auricular/flutter

Se ha notificado fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes tratados con IMBRUVICA, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran fibrilación auricular. Los pacientes que presenten síntomas de arritmia o aparición reciente de disnea se deben someter a una evaluación clínica y si está indicado realizar un electrocardiograma (ECG).

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.

Efectos sobre el intervalo QT

En un estudio de fase II, las evaluaciones del ECG mostraron que IMBRUVICA producía una ligera disminución del intervalo QTcF (media de 7,5 ms). Aunque no se conoce el mecanismo subyacente ni la relevancia de este hallazgo para la seguridad, los médicos deben usar su criterio clínico cuando evalúen la posibilidad de prescribir ibrutinib a pacientes con riesgo de un acortamiento adicional del intervalo QTc (p. ej., síndrome congénito del QT corto o pacientes con antecedentes familiares de ese síndrome).

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/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 paciente por si presentaran signos de toxicidad debidos a IMBRUVICA (ver 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

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

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor 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. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazadona y cobicistat). 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) o interrumpir temporalmente el tratamiento (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 secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados del CYP3A4, diltiazem, eritromicina y voriconazol, pueden aumentar el AUC de ibrutinib entre 5 y 9 veces. Se deben evitar los inhibidores moderados (p. ej., voriconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona). Si se tiene que usar un inhibidor moderado del CYP3A4, se debe reducir el tratamiento con IMBRUVICA a 140 mg (una cápsula) 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 secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores leves del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones clínicamente relevantes de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en un factor < 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 rifampina, 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 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.

Como la solubilidad de ibrutinib es dependiente del pH, hay un riesgo teórico de que los medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones) puedan disminuir la exposición a ibrutinib. Esta interacción no se ha estudiado *in vivo*.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib

Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp. Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal después de una dosis terapéutica. Para evitar una posible interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp con un margen terapéutico estrecho, como la digoxina, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de IMBRUVICA.

Hay riesgo de que ibrutinib pueda inhibir el CYP3A4 intestinal y de ese modo aumentar la exposición a los sustratos de CYP3A4 que presenten una importante contribución del metabolismo del CYP3A4 intestinal para su eliminación de primer paso. Esta interacción no se ha estudiado *in vivo* y actualmente se desconoce su relevancia clínica.

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 una mujer embarazada. 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. Actualmente se desconoce si ibrutinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por lo tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera.

Embarazo

No debe utilizarse 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 recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 357 pacientes tratados con IMBRUVICA en dos estudios clínicos fase II y un estudio aleatorizado fase III. Los pacientes tratados para el LCM recibieron 560 mg de IMBRUVICA una vez al día y los pacientes tratados para la LLC recibieron 420 mg de IMBRUVICA una vez al día. Todos los pacientes recibieron IMBRUVICA hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$,) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, infecciones de las vías respiratorias altas, hematomas, exantema, náuseas, pirexia, neutropenia y estreñimiento. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento del LCM o de la LLC agrupadas según el sistema de clasificación de órganos 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 $< 1/100$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento (RAM) aparecidas durante el tratamiento en pacientes con LCM o LLC tratados con ibrutinib (N = 357)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía* Infección de las vías respiratorias altas Sinusitis*
	Frecuentes	Septicemia* Infección de las vías urinarias Infección cutánea*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia Anemia
	Frecuentes	Neutropenia febril Leucocitosis Linfocitosis
	Poco frecuentes	Leucostasis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia* Hematomas* Petequias
	Frecuentes	Hematoma subdural Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis* Náuseas Estreñimiento
	Frecuentes	Xerostomía
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Dolor musculoesquelético*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pírexia Edema periférico

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Interrupción y reducción de la dosis debido a RAM

El 6% de los 357 pacientes tratados con IMBRUVICA para la LLC o el LCM suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron infecciones y hematomas subdurales. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El 60% de los 357 pacientes tratados con IMBRUVICA eran mayores de 65 años. Los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA presentaron con más frecuencia neumonía, anemia, mareo, fibrilación auricular, infección de las vías urinarias y estreñimiento.

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 nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con IMBRUVICA. En el estudio de fase I en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. 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 protein-quinasa, código ATC: L01XE27.

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*.

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 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 las primeras semanas del tratamiento con IMBRUVICA (mediana de tiempo: 1,1 semanas) y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y 18,7 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., $> 400.000/\mu\text{l}$).

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma de células del manto

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 II (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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 (≥ 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). El criterio de valoración principal en este estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a IMBRUVICA se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DR) en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio PCYC-1104-CA)

	Total N = 111
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;

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 DR en 19,6 meses.

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

Leucemia linfática crónica

La seguridad y eficacia de 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 (≥ 5 cm), el 35,3% presentaba delección del 17p y el 31,4% delección del 11q.

La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CRI aplicando los criterios del Grupo de trabajo internacional 2008 para la LLC (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 III, 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 ó 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 ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenían una delección del 17p y el 31% una delección del 11q.

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 supervivencia global (SG) demostró una reducción estadísticamente significativa del 57% en el riesgo de mortalidad para los pacientes del grupo de IMBRUVICA. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio PCYC-1112-CA.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (Estudio PCYC-1112-CA)

Criterio de valoración	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzada	8,1 meses
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
Supervivencia global ^a	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
Tasa de respuesta global ^{d,e} (%)	42,6	4,1
Tasa de respuesta global, incluyendo RP con linfocitosis ^d (%)	62,6	4,1

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

^b Los pacientes aleatorizados a ofatumumab fueron censurados al iniciar el tratamiento con IMBRUVICA.

^c 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.

^d Conforme al CRI. Fue necesario repetir las TC para confirmar la respuesta.

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

La eficacia fue similar en todos los subgrupos examinados, incluso en pacientes con y sin delección de 17p, un factor de estratificación predefinido (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión (Estudio PCYC-1112-CA)

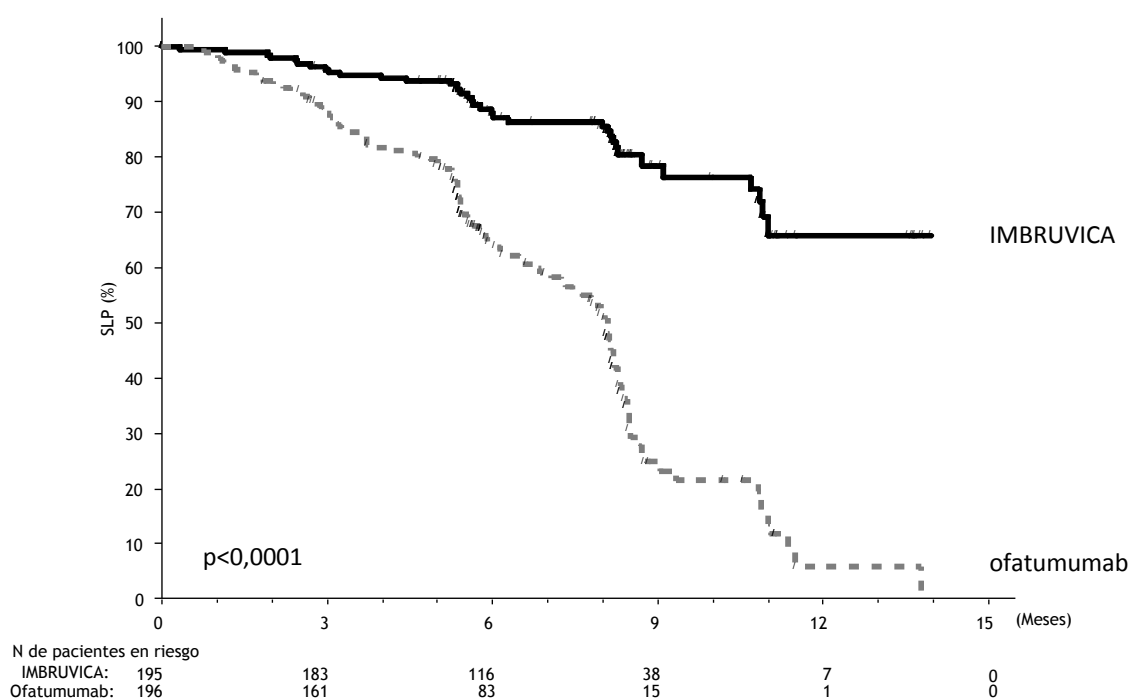
	N	Razón de riesgo	IC del 95%
Todos los individuos	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Sí	127	0,247	(0,136; 0,450)
No	264	0,194	(0,117; 0,323)
Enfermedad refractaria a análogo de purina			
Sí	175	0,178	(0,100; 0,320)
No	216	0,242	(0,145; 0,404)
Edad			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Número de líneas previas			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)

≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Enfermedad voluminosa			
< 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 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población por intención de tratar) en el estudio PCYC-1112-CA



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con IMBRUVICA en los diferentes grupos de población pediátrica en LCM y LLC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T_{max} 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 \pm 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_{last}) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas.

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 ($V_{d,ss}/F$) fue de aproximadamente 10.000 l.

Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodíolico con una actividad inhibitoria 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 [^{14}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 menos del 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

No se han realizado estudios farmacocinéticos con IMBRUVICA en pacientes menores de 18 años.

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 del 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. En un ensayo realizado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática y sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento, los datos preliminares mostraron un aumento de aproximadamente 4, 8, y 9 veces en la exposición a ibrutinib de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6), moderada (n = 10) y grave (n = 8), 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 aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib es de 4, 9 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección 4.2).

Administración conjunta con sustratos del CYP

Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4. El metabolito dihidrodíolico de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, y CYP2D6. Tanto ibrutinib como su metabolito dihidrodíolico son, como mucho, inductores débiles de las isoenzimas CYP450 *in vitro*. Por consiguiente, es poco probable que el medicamento produzca alguna interacción farmacológica clínicamente relevante con medicamentos que pueden ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, del OATP1 y del OATP1B3. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp *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 ≥ 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 la exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró ≥ 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

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con ibrutinib. 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 ≥ 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).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ibrutinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
croscarmelosa sódica

estearato de magnesio
celulosa microcristalina
lauril sulfato de sodio

Cubierta de la cápsula

gelatina
dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

goma laca
óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 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 ó 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Presentación del informe final del estudio MLC3001	1 ^{er} cuatrimestre del 2016
Presentación de actualizaciones anuales de los resultados sobre progresión y supervivencia del estudio 1112 – a facilitar hasta que se alcance la madurez	2 ^o cuatrimestre del 2015

de los datos del brazo de ibrutinib, por ejemplo 70%, y preferentemente se incluirá la SLP2, o, al menos, el tiempo hasta el siguiente tratamiento.	
---	--

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas duras
Ibrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 140 mg de ibrutinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

imbruvica

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IMBRUVICA 140 mg cápsulas
ibrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 140 mg de ibrutinib

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 cápsulas
120 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

IMBRUVICA 140 mg cápsulas duras. ibrutinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IMBRUVICA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IMBRUVICA
3. Cómo tomar IMBRUVICA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IMBRUVICA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IMBRUVICA y para qué se utiliza

Qué es IMBRUVICA

IMBRUVICA es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de las protein-quinasas.

Para qué se utiliza IMBRUVICA

Se utiliza en adultos para el tratamiento de los siguientes cánceres de la sangre:

- Linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Leucemia linfática crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos. Se usa cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento, o en los pacientes con LLC de alto riesgo (pacientes cuyas células cancerosas tienen unos cambios específicos en su ADN llamados “deleción del 17p” o “mutación de TP53”) para los que la quimioterapia administrada junto con un anticuerpo no sea un tratamiento apropiado.

Cómo actúa IMBRUVICA

En LCM y LLC, IMBRUVICA actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del cuerpo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, IMBRUVICA ayuda a destruir y reducir el número de células del cáncer. Puede ralentizar también el empeoramiento del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IMBRUVICA

No tome IMBRUVICA

- si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)

- si está tomando un medicamento a base de una planta llamada Hierba de San Juan o hipérico, utilizado para la depresión. Si no está seguro de lo anterior, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar IMBRUVICA:

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado (ver sección “**Uso de IMBRUVICA con otros medicamentos**”)
- si ha tenido un antecedente de latidos irregulares del corazón (fibrilación auricular) o insuficiencia cardíaca grave, lo que le produce dificultad para respirar y puede dar lugar a hinchazón de las piernas
- si tiene problemas hepáticos o renales
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si ésta ha podido afectar a la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o el intestino
- si va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar IMBRUVICA durante un corto período de tiempo.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

Las evaluaciones analíticas pueden mostrar un aumento de los glóbulos blancos (llamados “linfocitos”) en su sangre durante las primeras semanas del tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que su cáncer sanguíneo esté empeorando. El médico comprobará su analítica de sangre antes o durante el tratamiento y en casos raros puede que le tenga que administrar otro medicamento. Hable con su médico sobre el significado de los resultados de estas pruebas.

Niños y adolescentes

IMBRUVICA no se debe utilizar en niños ni adolescentes, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Toma de IMBRUVICA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas medicinales y los suplementos. Esto es porque IMBRUVICA puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que IMBRUVICA actúa.

IMBRUVICA puede hacer que sangre más fácilmente. Eso significa que debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan su riesgo de sangrado. Esto incluye:

- ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o naproxeno
- anticoagulantes como warfarina, heparina u otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos
- suplementos que pueden aumentar su riesgo de sangrado, como aceite de pescado, vitamina E o semillas de linaza.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar IMBRUVICA.

Informe también a su médico si toma alguno de los medicamentos siguientes, ya que pueden aumentar o reducir la cantidad de IMBRUVICA en su sangre:

- medicamentos llamados antibióticos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacino, eritromicina o rifampina

- medicamentos para las infecciones producidas por hongos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol o voriconazol
- medicamentos para la infección por el VIH: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir o fosamprenavir
- medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia: aprepitant
- medicamentos para la depresión: nefazodona
- medicamentos llamados inhibidores de las quinasas para el tratamiento de otros cánceres: crizotinib o imatinib
- medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio para la presión arterial alta o dolor en el pecho: diltiazem o verapamilo
- medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: amiodarona o dronedarona.
- medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia, o medicamentos para tratar un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar IMBRUVICA.

Si está tomando digoxina, un medicamento utilizado para los problemas del corazón, lo debe tomar al menos 6 horas antes o después de IMBRUVICA.

Uso de IMBRUVICA con alimentos

No tome IMBRUVICA con pomelo ni con naranjas amargas: esto significa que no puede comerlos, beber su zumo ni tomar un suplemento que pueda contenerlos. Esto es así porque pueden aumentar la cantidad de IMBRUVICA en su sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

No se debe utilizar IMBRUVICA durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de IMBRUVICA en mujeres embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de recibir IMBRUVICA, para no quedarse embarazadas durante el tratamiento con IMBRUVICA. Si usa anticonceptivos hormonales, como píldoras o dispositivos anticonceptivos, debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p.ej., preservativos).

- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.
- No de el pecho a su hijo mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que sienta cansancio o mareo después de tomar IMBRUVICA, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar IMBRUVICA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto debe tomar

Linfoma de células del manto (LCM)

La dosis recomendada de IMBRUVICA es de cuatro cápsulas (560 mg) una vez al día.

Leucemia linfática crónica (LLC)

La dosis recomendada de IMBRUVICA es de tres cápsulas (420 mg) una vez al día.

Es posible que el médico tenga que ajustar su dosis.

Cómo tomar IMBRUVICA

- Tome las cápsulas por vía oral (por la boca) con un vaso de agua.
- Tome las cápsulas a la misma hora todos los días.
- Trague las cápsulas enteras. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.

Si toma más IMBRUVICA del que debe

Si toma más IMBRUVICA del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar IMBRUVICA

- Si se olvida una dosis, puede tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con IMBRUVICA

No deje de tomar este medicamento salvo que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Deje de tomar IMBRUVICA y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

erupción cutánea con bultos y picor, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias u hongos). Pueden incluir infecciones de la nariz, los senos nasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), infecciones de los pulmones o los senos nasales.
- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas o pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel.

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- sangre en las heces o en la orina, mayor sangrado en la menstruación, sangrado de una herida que no puede pararse, confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el estómago, el intestino o el cerebro.
- aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular (síntomas de fibrilación auricular)

- aumento del número o la proporción de glóbulos blancos en los análisis de sangre
- descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- visión borrosa
- sequedad de boca
- infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia)
- infecciones urinarias, infecciones de la piel
- sangrado de nariz
- falta de suficiente agua en el cuerpo (deshidratación)
- nivel alto de “ácido úrico” en la sangre (se refleja en los análisis de sangre), lo que puede causar gota.

Poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 personas)

- aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren.

Otros efectos adversos muy frecuentes

- llagas en la boca
- dolor de cabeza o sensación de mareo
- estreñimiento
- sentirse o estar nauseoso (náuseas o vómitos)
- diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento
- erupción cutánea
- dolor en brazos o piernas
- dolor en la espalda o en las articulaciones
- calambres musculares o dolor muscular
- número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbulos blancos, número bajo de glóbulos rojos (anemia): se refleja en los análisis de sangre
- manos, tobillos o pies hinchados.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IMBRUVICA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IMBRUVICA

- El principio activo es ibrutinib. Cada cápsula dura contiene 140 mg de ibrutinib.
- Los demás componentes son:
 - contenido de la cápsula: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio
 - cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171)
 - tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro (E172), y propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

IMBRUVICA se presenta en cápsulas duras de color blanco marcadas con “ibr 140 mg” en tinta negra en una cara.

Las cápsulas se suministran en un frasco de plástico con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno. Cada frasco contiene 90 ó 120 cápsulas. Cada envase contiene un frasco.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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