

BINAP®
IBRUTINIB 140 mg
CÁPSULAS DURAS - VÍA ORAL

Venta bajo receta Industria Argentina

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina dura contiene:	
Ibrutinib	140,0 mg
Celulosa Microcristalina	185,5 mg
Croscarmellosa Sódica	14,0 mg
Launil Sulfato de Sodio	7,0 mg
Estearato de Magnesio	3,5 mg

La cápsula está compuesta por colorante FD&C Rojo 05 (CI 14720) 0,0029 mg, Colorante Azul Brillante 0,0171 mg, Dióxido de Titanio 0,8082 mg y Gelatina 112,754 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidores directos de la proteína quinas, Código ATC: L01EL01.

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/ linfoma de linfocitos pequeños (LLP).

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/ linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p.

Macroglobulinemia de Waldenström

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

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EiChC) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.

DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinas de Bruton (TKB, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C₂₀H₁₈N₂O₅ y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es totalmente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamen- te insoluble en agua.

El nombre químico de ibrutinib es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolol[3,4- d]pirimidina-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-uno y tiene la siguiente estructura:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína quinasa. Código ATC: L01EL01.

Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña inhibidora de la TKB. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la TKB, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de TKB. TKB es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas. La función de TKB en la señalización a través de los receptores de superficie de células B, resulta en la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, quimiotaxis y adhesión. Los estudios preclínicos demuestran que ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato *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 TKB 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.

Farmacodinamia

En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90% de ocupación del sitio activo de TKB en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib ≥ 2,5 mg/kg/día (≥175 mg/día para el peso promedio de 70 kg). En pacientes adultos con EiChC, se observó una ocupación del 93% del sitio activo de TKB en células mononucleares de sangre periférica a la dosis recomendada de ibrutinib. La ocupación media de TKB en pacientes pediátricos osciló entre el 95,1% y el 99,6%.

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.
En una dosis única 3 veces la dosis máxima recomendada (1.680 mg), ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente relevante. 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_{max} de 719 ng/ml seguida de una dosis supratrapéutica de 1.680 mg).

Agregación plaquetaria in vitro
Ibrutinib mostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores IC50 a 4,6 µM (2026 ng/ml), 0,8 µM (352 ng/ml), y 3 µM (1321 ng/ml) en muestra de sangre de donantes sanos, donantes tomando warfarina y donantes con insuficiencia renal grave, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria por ADP, ácido araquidónico, ristocetina, y TRAP-6.

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con ibrutinib un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento ≥50% con respecto al valor basal y recuento absoluto >5.000/µl), 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 refractarios tratados con ibrutinib. 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 ibrutinib 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/µl).

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

Farmacocinética

La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de células B. El área bajo la curva (ABC) medio en estado estacionario (% de coeficiente de variación) observado en pacientes con LLC/LLP con 420 mg es de 708 (71%) ng•h/ml, con MW es de 707 (72%) ng•h/ml y con EiChC es de 1159 (50%) ng•h/ml. Las concentraciones de ibrutinib en estado estacionario sin inhibidores del CYP3A se alcanzaron con un cociente de acumulación de 1 a 1,6 después de 1 semana de dosis diarias múltiples de 420 mg o 560 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de ibrutinib en condiciones de ayuno fue del 2,9% (IC del 90%: 2,1, 3,9) en sujetos sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana del tiempo máximo (T_{max}) de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,13,9) 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 ABC 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% (ABC_{0-24h}) 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 ABC_{0-24h}, ABC_{last} y C_{max}, respectivamente.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 ng/ml a 1000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 683 L, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{d,ss}/F) fue de aproximadamente 10.000 litros.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450 (CYP)3A, y en menor medida por CYP2D6. 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. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodíol con actividad inhibidora hacia TKB aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

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 una administración oral única de ibrutinib radiomarcado a personas sanas, el 90% de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas con el 80% excretado en las heces y menos del 10% eliminado en la orina. Ibrutinib inalterado representó el 1% de la dosis radiomarcada excretada en las heces y nada en la orina, con el resto de la dosis excretada como metabolitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.

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.

Pacientes con 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 existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes que reciben diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un estudio 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. El ABC de ibrutinib aumentó 2,7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6 Child-Pugh clase A), 8,2 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (n=10 Child-Pugh clase B) y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (n=8 Child-Pugh clase C) en comparación con sujetos con función hepática normal. 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 (ABC_{area, last}) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver "Uso en poblaciones específicas").

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores
Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros trasportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodíolico y otros metabolitos son sustrato de la Pgp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro*.

Estudios de Interacciones medicamentosas
Ibrutinib se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).
Efectos de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4) aumentó la C_{max} de ibrutinib en 29 veces y el ABC en 24 veces. La coadministración de dosis múltiples de voriconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) aumentó 6,7 veces la C_{max} de ibrutinib en estado estacionario y 5,7 veces el ABC (ver interacciones medicamentosas). La coadministración de múltiples dosis de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó 3,4 veces la C_{max} de ibrutinib en el estado estacionario y 3 veces el ABC.

Efecto de inductores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de rifampicina (inductor potente de CYP3A4) disminuyó más de 13 veces la C_{max} de ibrutinib y más de 10 veces el ABC (ver interacciones medicamentosas).

Estudios In Vitro

Efectos de ibrutinib sobre sustratos del CYP

Estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que ibrutinib y PCI-45227 inhiban el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A a dosis clínicas. Es poco probable que ibrutinib PCI-45227 induzca CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a dosis clínicas.

Efecto de ibrutinib sobre sustratos de transportadores
Estudios *in vitro* sugieren que ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La coadministración oral de sustratos de P-gp o BCRP con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, metotrexato) con ibrutinib puede aumentar sus concentraciones (ver interacciones medicamentosas).

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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 linfoide en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAE) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (ABC) a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de ABC fueron de 2,6 y 21 al NOAE en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAE 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 ABC 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 ABC). 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 ABC). Todos los efectos gastrointestinales, linfoides 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.

Carcinogénesis/genotoxicidad

Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rash2) a dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día resultando en exposiciones aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces mayor que la exposición en humanos a dosis de 560 mg diarios (Ver "Advertencias y precauciones - Segundas neoplasias malignas primarias"). 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 ABC 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 ABC ≥5,6 en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAE fetal fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el ABC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg).

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 (ABC) en pacientes 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 NOAE fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el ABC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios).

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad ni sobre las capacidades reproductivas en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis analizada de 100 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos [DEH] 16 mg/kg).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Lineamientos sobre la posología

Administrar BINAP por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. Las cápsulas deben ser tomadas enteras oralmente con un vaso de agua. No se debe abrir, romper, o masticar las cápsulas. No se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

Dosis recomendada

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños y Macroglobulinemia de Waldenström

La dosis recomendada es de 420 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En combinación con venetoclax para el tratamiento de la LLC, BINAP se debe administrar en monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguidos de 12 ciclos de BINAP más venetoclax. Ver el prospecto de venetoclax para conocer toda la información posológica de venetoclax. Para LLC/LLP, BINAP puede administrarse en monoterapia, en combinación con rituximab u obinutuzumab, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para WM, BINAP puede administrarse en monoterapia o en combinación con rituximab. Cuando se administra BINAP en combinación con rituximab u obinutuzumab, en el mismo día, considerar administrar BINAP previamente a rituximab u obinutuzumab

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

La dosis recomendada de BINAP para EiChC es 420 mg administrados por vía oral una vez al día, hasta la progresión de EiChC, recurrencia de una malignidad subyacente o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente va no requiere terapia para el tratamiento de EiChC, BINAP debe ser discontinuado considerando la evaluación médica individual del paciente.

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

El tratamiento con BINAP 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 ≥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 ibrutinib a la dosis recomendada por las tablas a continuación.

Para las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla, interrumpa el tratamiento con BINAP. Una vez que la reacción adversa haya mejorado a Grado 1 o al valor inicial (recuperación), siga las modificaciones de dosis recomendadas en la tabla.

Reacción Adversa ^{a,b}	Aparición de la toxicidad	Modificación de la dosis para LLC/LLP, MW y EiChC luego de la recuperación Dosis inicial = 420 mg
Insuficiencia cardíaca Grado 2	Primera	Reanudar con 280 mg diarios ^c
	Segunda	Reanudar con 140 mg diarios ^c
	Tercera	Discontinuar ibrutinib
Arritmia cardíaca Grado 3	Primera	Reanudar con 280 mg diarios ^c
	Segunda	Discontinuar ibrutinib
Insuficiencia cardíaca Grado 3 o 4 Arritmia cardíaca Grado 4	Primera	Discontinuar ibrutinib
Otra toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4 ^d	Primera	Reanudar con 280 mg diarios
Neutropenia de Grado 3 o 4 con infección o fiebre	Segunda	Reanudar con 140 mg diarios
Toxicidades hematológicas de Grado 4	Tercera	Discontinuar ibrutinib

^aVer Advertencias y Precauciones

^bClasificación basada en los criterios del National Cancer Institute -Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), o los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) para toxicidades hematológicas en CLL/SLL.

^cEvaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

^dPara toxicidades no hematológicas de Grado 4, evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A
Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib.

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.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de BINAP (ver "Posología y modo de administración" e "Interacciones medicamentosas").

Poblaciones especiales

Modificaciones de la dosis para usar en 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.
Pacientes adultos con Linfomas de células B
Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios.
Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis recomendada es de 140 mg diarios, (Child-Pugh clase B). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a BINAP y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario.

No se recomienda administrar BINAP en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver *Uso en "Poblaciones Específicas"* y "*Propiedades Farmacológicas*").

Pacientes con EiChC

La dosis recomendada es de 140 mg diarios para pacientes con un nivel de bilirrubina total >1,5 a 3 x límite superior de la normalidad (LSN) (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert). Evitar el uso de BINAP en pacientes con nivel de bilirrubina total > 3 x LSN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert).

Modificaciones de la dosis para usar en 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 ibrutinib. 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 ibrutinib 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 farmacocinética).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

No se recomienda el uso de ibrutinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad, ya que no se ha establecido su eficacia.

Pacientes de edad avanzada

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

Dosis omitida

En caso de omitirse una dosis de BINAP a la hora programada, se puede administrar la dosis tan pronto como sea posible ese mismo día, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de BINAP para compensar una omisión de dosis.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación. En los pacientes tratados con ibrutinib está contraindicado el uso de preparados que contengan Hierba de San Juan o hipérico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragias

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, tales como contusión, epistaxis y ptequias; y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracranial y hematuria. No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos. No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita. El uso concomitante de ibrutinib con agentes antiplaquetarios o anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragias mayores. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias graves con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando se administra simultáneamente con ibrutinib. Monitorear los signos y síntomas de hemorragia. No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con ibrutinib. Se debe evitar el uso de suplementos tales como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El tratamiento con ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (>400.000/µl) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de ibrutinib. 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 ibrutinib. 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 ibrutinib. 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 ibrutinib 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 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 (LC

Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita

Con la terapia con ibrutinib han ocurrido arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca graves y fatales. Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2 o con comorbilidades cardíacas pueden encontrarse en mayor riesgo para estos 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 ibrutinib se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de signos de deterioro clínico de la función cardíaca y controlarlos clínicamente durante el tratamiento. 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 ibrutinib; se puede considerar un tratamiento alternativo.

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

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, ibrutinib 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. La arritmia y la insuficiencia cardíaca deben ser abordadas adecuadamente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con ibrutinib y seguir las guías de modificación de la dosis (ver “Posología y modo de administración”). Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con BINAP. En algunos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de BINAP.

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con ibrutinib, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión concomitante. Entre los casos con latencia notificada, el inicio del tratamiento con ibrutinib 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), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con ibrutinib. Se debe controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con ibrutinib e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con ibrutinib según corresponda.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con ibrutinib. 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.

Cáncer de piel distinto del melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con ibrutinib 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 cánceres de piel distinto del melanoma.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con ibrutinib. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Evaluar el riesgo inicial y tomar las precauciones adecuadas. Monitorear a los pacientes estrechamente y tratar según corresponda.

Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con ibrutinib 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 ibrutinib 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 BINAP 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 ibrutinib. 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 ibrutinib.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con ibrutinib.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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 BINAP 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 ABC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman Ibrutinib con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la C_{max} 6,7 veces y el ABC 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 Ibrutinib a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente Ibrutinib (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.

Inhibidores moderados del CYP3A4

En pacientes con neoplasias de células B que toman Ibrutinib con comida, la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 entromicina aumenta la C_{max} 3,4 veces y el ABC 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 Ibrutinib 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.

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 ABC 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 jugo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (C_{max} y ABC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de BINAP 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 ABC) 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 Ibrutinib, 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. Se pueden usar inductores leves concomitantemente con ibrutinib, 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 farmacocinética). 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 ibrutinib. 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 ABC) 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 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No se debe utilizar ibrutinib durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de ibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

Lactancia

No existe información sobre la presencia de ibrutinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre los lactantes, ni los efectos sobre la producción de leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ibrutinib. Debido al potencial de efectos adversos serios en niños lactantes, se aconseja no amamantar durante el tratamiento con ibrutinib e incluso una semana después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, ibrutinib puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando ibrutinib 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 ibrutinib.

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con BINAP.

Hombres

Se debe advertir a los hombres por parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz mientras reciben BINAP y durante 1 mes después de la última dosis.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ibrutinib en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 992 pacientes en estudios clínicos de ibrutinib para neoplasias de células B o EICHc, el 62% tenía ≥65 años mientras que el 22% tenía ≥75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada. Se observaron casos de anemia (todos los grados), neumonía (grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión y fibrilación atrial con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con ibrutinib.

Insuficiencia hepática

Pacientes adultos con neoplasias de células B

Evitar el uso de BINAP en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). La seguridad de ibrutinib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave según los criterios de Child-Pugh.

Se recomienda reducir la dosis de BINAP en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y clase B). Monitorear de cerca a los pacientes por reacciones adversas a BINAP (ver “Posología y modo de administración” y “Propiedades farmacológicas”).

Pacientes con EICHc

Evitar el uso de ibrutinib en pacientes con nivel de bilirrubina total > 3 x LSN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert). Reducir la dosis recomendada cuando se administre ibrutinib a pacientes con nivel de bilirrubina total > 1,5 a 3 x LSN (a menos que sea de origen no hepático o debido al síndrome de Gilbert).

Plasmaféresis

El abordaje de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con BINAP. No se requieren modificaciones de la dosis de BINAP.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hemorragias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Leucostasis [ver *Advertencias y precauciones*].
- Rotura del bazo [ver *Advertencias y precauciones*].

- Infecciones [ver *Advertencias y precauciones*].
- Acontecimientos hepáticos [ver *Advertencias y precauciones*].
- Citopenias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) [ver *Advertencias y precauciones*].
- Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita [ver *Advertencias y precauciones*].
- Accidentes cerebrovasculares [ver *Advertencias y precauciones*].
- Hipertensión [ver *Advertencias y precauciones*].
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) [ver *Advertencias y precauciones*].
- Cáncer de piel distinto del melanoma [ver *Advertencias y precauciones*].
- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones*].

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥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 (≥5%) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.981 pacientes tratados con ibrutinib en cuatro estudios clínicos fase 2 y ocho estudios aleatorizados fase 3 y durante la experiencia post comercialización. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de Ibrutinib una vez al día y para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg ibrutinib una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo, excepto en los estudios con ibrutinib en combinación con venetoclax en los que los pacientes recibieron un tratamiento de duración fija. La mediana de duración del tratamiento de ibrutinib 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) y en MW fue 21,6 meses (hasta 37 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib y las reacciones adversas durante la post comercialización agrupadas según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/1.000); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/1.000 a <1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B¹

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (Todos los Grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado≥3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía ^a *	12	7
		Infección de las vías respiratorias altas	21	1
		Infección cutánea ^a *	15	2
	Frecuentes	Septicemia ^a *	3	3
		Infección de las vías urinarias	9	1
	Poco frecuentes	Sinusitis ^a *	9	1
		Infecciones criptocócicas ^a *	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis ^a *	<1	<1
		Infecciones por Aspergillus ^a *	<1	<1
		Reactivación de la Hepatitis B ^a *	<1	<1
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma ^a *	5	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia ^a *	39	31
		Trombocitopenia ^a *	29	8
	Frecuentes	Linfocitosis ^a *	15	11
		Neutropenia febril	4	4
	Raras	Leucocitosis	4	4
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Síndrome de leucostasis intersticial ^a *	<1	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	9	1
		Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica ^a *	7	<1
		Accidente cerebrovascular ^a *	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Ictus isquémico ^a *	<1	<1
		Visión borrosa	6	0
		Hemorragia en el ojo ²	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca ^a *	2	1
		Fibrilación auricular	8	4
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular ^a *	1	<1
		Paro cardíaco ^a *	<1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Hemorragia ^a *	35	1
		Hematomas ^a *	27	<1
		Hipertensión ^a *	18	8
Trastornos hepatoiliares	Poco frecuentes	Diarrea	47	7
		Vómitos	15	1
		Estomatitis ^a *	17	1
		Náuseas	31	1
		Estreñimiento	16	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dispepsia	11	<1
		Insuficiencia hepática ^a *	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Exantema ^a *	34	3
		Urticaria	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasias	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Angioedema	<1	<1
		Paniculitis ^a *	<1	<1
		Dermatosis neutrofílica ^a *	<1	<1
		Granuloma piogénico	<1	0
		Vasculitis cutánea	<1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dolor musculoesquelético ^a *	36	3
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Daño renal agudo ^a *	<2	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	19	1
Observaciones	Muy frecuentes	Edema periférico	16	1
		Aumento de creatinina en sangre	10	<1

¹ Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

² Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

³ En algunos casos asociado con pérdida de visión.

⁴ Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

⁵ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

El 6% de los 1.981 pacientes tratados con ibrutinib para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Estas 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.

Pacientes de edad avanzada

El 50% de los 1.981 pacientes tratados con irutinib eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 11% de los pacientes de ≥65 años frente al 4% de los pacientes <65 años de edad) y trombocitopenia (el 11% de los pacientes de ≥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 ibrutinib.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1.284 pacientes tratados con ibrutinib. 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 ibrutinib 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 periodo