BINAP®
IBRUTINIB 140 mg
CÁPSULAS

Venta bajo receta archivada | Industria Argentina

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA
Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Celulosa Microscristalina	185,5 mg
Croscarmelosa Sódica	14,0 mg
Lauril 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 de la proteína quinasa, Código ATC: L01XE27.

INDICACIONES
Linfoma de células del manto
Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM), que recibieron al menos un tratamiento previo.
Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio *(ver Estudios Clínicos).*

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) *(ver Estudios Clínicos).*

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 *(ver Estudios Clínicos).*

Macroglobulinemia de Waldenström
Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) *(ver Estudios Clínicos)*.

Linfoma de zona marginal
Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido al menos una terapia previa basada en anti-CD20.
Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global *(ver Estudios Clínicos)*. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.

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 *(ver Estudios Clínicos).*

DESCRIPCIÓN
Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (TKB, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{25}H_{24}N_6O_2$ y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es totalmente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.
El nombre químico de ibrutinib es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4- d]pirimidina-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-uno.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE27.

Mecanismo de acción
Ibrutinib es un inhibidor de la molécula pequeña de 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*.

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).

Electrofisiología cardíaca
En una dosis única 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg), Ibrutinib no prolongó el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante.

Agregación plaquetaria in vitro
Ibrutinib mostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores IC_{50} 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.

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 AUC medio en estado estacionario (% de coeficiente de variación) observado en pacientes con LCM con 560 mg es de 865 (69%) ng•h/ml y con LZM es de 978 (82%) ng•h/ml, y 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 de $T_{\text{máx}}$ de 1 a 2 horas.
Efecto de los alimentos
La administración de Ibrutinib con una comida de alto contenido graso y calórico (800 a 1.000 calorías con aproximadamente el 50% del contenido calórico total de la comida proveniente de la grasa) aumentó 2 a 4 veces la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib y aproximadamente 2 veces el AUC, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Los estudios *in vitro* sugieren que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) o de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, *por sus siglas en inglés*).

Distribución
La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana *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 (Vd) fue de 683 L, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V d,s/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. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol 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 clearance intravenoso fue de 62 l/h en condiciones de ayuno y 76 l/h con alimentos. Conforme con un efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es 2000 l/h en condiciones de ayuno y 1000 l/h con alimentos. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Excreción
Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de ibrutinib radiomarcado, 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
Edad y género
La edad y el género no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de ibrutinib.

Pacientes con Insuficiencia renal
La insuficiencia renal leve y moderada (clearance de creatinina [CLcr] > 25 ml/min estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvieron influencia en la exposición de ibrutinib.
No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 25 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Pacientes con Insuficiencia hepática
El AUC de Ibrutinib aumentó 2,7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), 8,2 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) en comparación con sujetos con función hepática normal. La $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib aumentó 5,2 veces en insuficiencia hepática leve, 8,8 en insuficiencia hepática moderada y 7,0 veces en insuficiencia hepática grave en relación con sujetos con función hepática normal *(ver "Uso en poblaciones específicas")*.

Estudios de Interacciones medicamentosas
Efectos de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La coadministración de dosis múltiples de voriconazol (un inhibidor potente del CYP3A) aumentó 6,7 veces la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib en estado estacionario y 5,7 veces el AUC. Simulaciones en condiciones de alimentación sugieren que posaconazol (inhibidor potente del CYP3A) puede aumentar de 3 veces a 10 veces el AUC de ibrutinib.

La coadministración de múltiples dosis de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A) aumentó 3,4 veces la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib en el estado estacionario y 3 veces el AUC.

Efecto de de inductores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó más de 13 veces la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib y más de 10 veces el AUC. Simulaciones sugieren que efavirenz (inductor moderado del CYP3A) puede disminuir 3 veces el AUC de ibrutinib.

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 ó 3A a dosis clínicas. Es poco probable que Ibrutinib PCI-45227 induzca CYP1A2, CYP2B6 ó 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 co-administración oral de sustratos de P-gp o BCRP con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo digoxina, metotrexato) con Ibrutinib puede aumentar sus concentraciones.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones rasH2 a dosis orales de hasta 2000 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 fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones con dosis de hasta 2000 mg/kg.

Se administraron dosis diarias por vía oral de ibrutinib a ratas durante 4 semanas antes del apareamiento y durante el mismo a machos y 2 semanas antes del apareamiento y durante el mismo a hembras. El tratamiento de las ratas hembras continuó durante el embarazo hasta el día de gestación (DG) 7, y el tratamiento de las ratas macho continuó hasta el final del estudio. 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).

ESTUDIOS CLÍNICOS
Linfoma de células del manto
La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo fueron evaluadas en el Estudio 1 un ensayo abierto, multicéntrico, de grupo único con 111 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 68 años (rango, 40-84 años), 77% eran varones y el 92% caucásicos. Al inicio, el 89% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 3 (rango, 1 a 5 tratamientos), incluyendo el 11% con trasplante previo de células madre. Al inicio, 39% de los sujetos tenían al menos un tumor ≥ 5 cm, 49% tenían afectación de la médula ósea, y 54% tenía una afectación extranodal en el momento de la selección.
Ibrutinib se administró por vía oral a 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional (IWG, *por sus siglas en inglés*) revisado para los criterios de linfoma no Hodgkin (LNH). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del investigador en pacientes con LCM en el Estudio 1

	Total (N=111)
TRG (%)	65,8
IC del 95% (%)	(56,2 - 74,5)
RC (%)	17,1
RP (%)	48,6
Mediana de la DDR en meses, IC del 95%	17,5 (15,8 - NE)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; NE = no evaluada

Un Comité de Revisión Independiente (IRC, *por sus siglas en inglés*) realizó una lectura e interpretación en forma independiente de las imágenes. La revisión del IRC demostró un TRG del 69%.
La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses.

Linfocitosis
Después de comenzar el tratamiento con Ibrutinib ocurrió un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir, ≥ 50% de aumento desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5000/l) en el 33% de los pacientes del estudio de LCM. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante las primeras semanas de tratamiento con Ibrutinib y se resuelve en una mediana de 8 semanas.

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP se demostraron en un ensayo no controlado y tres ensayos aleatorios controlados y aleatorizados.

Estudio 2
El estudio 2, un ensayo abierto y multicéntrico, fue realizado en 48 pacientes con LLC previamente tratados. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 37 a 82 años), 71% eran varones y 94%, caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue 4 (rango, 1 a 12 tratamientos). Al inicio, 46% de los sujetos tenían al menos un tumor ≥ 5 cm.
Ibrutinib se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la TRG y la DDR de acuerdo con una versión modificada de los criterios sobre LLC del Grupo de Trabajo Internacional (GTI). La TRG fue del 58,3% (IC del 95%: 43,2%, 72,4%), todas respuestas parciales. Ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa. La DDR varió de 5,6 a 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DDR.

Estudio 3
El estudio 3 (un estudio Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK) Ibrutinib versus ofatumumab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de Linfocitos Pequeños Recidivante o Refractario) fue realizado en pacientes con LLC o LLP tratados previamente. Los pacientes (n=391) se aleatorizaron 1:1 para recibir 420 mg de Ibrutinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o ofatumumab con una dosis inicial de 300 mg, seguida por una dosis semanal de 2000 mg una semana después por 7 dosis y luego cada 4 semanas por 4 dosis adicionales. Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab se cruzaron después de la progresión para recibir Ibrutinib. La mediana de edad fue de 67 años (rango, de 30 a 88 años), 68% fueron varones y 90% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El estudio reclutó a 373 pacientes con LLC y a 18 pacientes con LLP. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 91 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 2 (rango, de 1 a 13 tratamientos). Al inicio, el 58% de los pacientes tenía al menos un tumor ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenía deleción del cromosoma 17p.
Los resultados de eficacia del Estudio 3 se muestran en la Tabla 2, evaluada por un CRI (comité de revisión independiente) de acuerdo con los criterios del GTI-LLC, y para la SG (supervivencia global).

Tabla 2: Resultados de eficacia en Pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3

Criterio de valoración	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
Supervivencia libre de progresión[b]		
Número de eventos (%)	35 (17,9)	111(56,6)
Progresión de la enfermedad	26	93
Eventos de muerte	9	18
Mediana (95% IC), meses	NE	8,1(7,2-8,3)
CR (IC del 95%)	0,22 (0,15-0,32)	
Supervivencia global[a]		
Número de muertes (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
CR (95% IC)	0,43(0,24-0,79)	
Tasa de respuesta global[b]	42,6%	4,1%

[a] Mediana de SG no evaluada en ningún grupo.
[b] Evaluada por el (CRI). Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.
IC = intervalo de confianza CR = cociente de riesgos NE= no evaluada

Seguimiento de 63 meses
Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de la SLP evaluada por el investigador según los criterios del GTI-LLC fue de 44,1 meses [IC 95% (38.5, 56.9)] en el grupo de Ibrutinib y 8,1 meses [IC 95% (7.8, 8.3)] en el grupo de ofatumumab, respectivamente. La tasa de respuesta global según la evaluación de los investigadores fue del 87,2% en el grupo de ibrutinib frente al 22,4% en el grupo de ofatumumab

LLC/LLP con deleción 17p (del 17p LLC/LLP) en el Estudio 3
El Estudio 3 incluyó 127 pacientes con LLC/LLP con deleción 17p. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 30 a 84 años), 62% eran varones y 88% eran caucásicos. Al inicio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El CRI evaluó la SLP y la TRG. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia para LLC/LLP con deleción 17p.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP con deleción del cromosoma 17p en el Estudio 3

Criterio de valoración	Ibrutinib N=63	Ofatumumab N=64
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	16 (25,4)	38 (59,4)
Progresión de la enfermedad	12	31
Eventos de la muerte	4	7
Mediana (IC del 95%), meses	NE	5,8 (5,3, 7,9)
CR (IC del 95%)	0,25 (0,14, 0,45)	
Tasa de respuesta global[a]	47,6%	4,7%

[a] Evaluada por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.
IC = intervalo de confianza CR = cociente de riesgos NE = No evaluada

63 meses de seguimiento
Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de la supervinecia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en pacientes con deleción del cromosoma 17p según los criterios de GTI-LLC fue de 40,6 meses [IC 95% (25,4, 44,6)] en el grupo de Ibrutinib y 6,2 meses [IC 95% (4,6, 8.1)] en el de ofatumumab, respectivamente. La tasa de respuesta global evaluada por los investigadores en pacientes con deleción del cromosoma 17p fue del 88,9% en el grupo de ibrutinib frente al 18,8% en el grupo de ofatumumab.

Estudio 4
El estudio 4 (un Estudio de Fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton, versus clorambucilo en pacientes de 65 años o mayores con Leucemia Linfocítica Crónica o Linfoma de Linfocitos Pequeños no tratados previamente) fue realizado en pacientes con LLC o LLP no tratados previamente de 65 años o mayores. Los pacientes (n = 269) se aleatorizaron 1: 1 para recibir 420 mg de Ibrutinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, para recibir clorambucilo con una dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con un permiso de aumentos de dosis intrapaciente de hasta 0,8 mg/kg basado en la tolerabilidad.
La mediana de edad fue de 73 años (rango, 65 a 90 años), el 63% eran varones y el 91% eran caucásicos. Al inicio, el 91% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 á 1y el 9% tenían un estado funcional ECOG de 2. El estudio reclutó 249 pacientes con LLC y 20 pacientes con LLP. Al inicio del estudio, el 20% de los sujetos tenía deleción del cromosoma 11q. Los motivos más frecuentes para iniciar tratamiento de LLC incluyen: insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia y/o trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (27%) y sudoración nocturna (25%).
Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, se registraron 32 eventos de muerte [11 (8,1%) y 21 (15,8%) en los grupos de tratamiento con Ibrutinib y clorambucilo respectivamente]. Con 41% de los pacientes transferidos de clorambucilo a Ibrutinib, el análisis de supervivencia global en la población de pacientes con intención de tratar produjo un CR estadísticamente significativo de 0,44 [IC de 95% (0,21, 0,92)] y estimados de una tasa de supervivencia en 2 años de 94,7% [IC de 95% (89,1, 97,4)] y 84,3% [IC de 95% (76,7, 89,6)] en los grupos tratados con Ibrutinib y clorambucilo, respectivamente.

Los resultados de eficacia del Estudio 4 se muestran en la Tabla 4, evaluada por un CRI de acuerdo con los criterios del GTI-LLC.

Tabla 4: Resultados de eficacia en Pacientes con LLC/LLP en el Estudio 4

Criterio de valoración	Ibrutinib N=136	Clorambucilo N=133
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Progresión de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana (IC del 95%, meses)	NE	18,9 (14,1; 22,0)
CR[b] (IC del 95%)	0,16 (0,09; 0,28)	
Tasa de respuesta global[a] (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valor p	<0.0001	

[a] Evaluada por el CRI.; Cinco pacientes (3,7%) del grupo de Ibrutinib y dos sujetos (1,5%) del grupo de clorambucilo lograron una respuesta completa.
[b] CR = cociente de riesgo; NE = no evaluada; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Seguimiento de 55 meses
Con un seguimiento general de 55 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en el grupo de ibrutinib.

Estudio 5
El estudio 5 (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3 de ibrutinib, un inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK) en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en sujetos con Leucemia Linfocítica Crónica Recidivante o Refractaria/Linfoma de Linfocitos Pequeños) fue realizado en pacientes con LLC o LLP tratados. Los pacientes (n=578) fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir 420 mg de Ibrutinib una vez al día, ya sea ibrutinib dosis diaria de 420 mg o placebo en combinación con BR hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR por un máximo de 6 ciclos de 28 días. Bendamustina fue dosificada a 70 mg/m², en infusión IV durante 30 minutos en el Ciclo 1, Días 2 y 3 y en los Ciclos 2-6, Días 1 y 2 hasta 6 ciclos. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, Día 1, y 500 mg/m² los Ciclos 2 a 6, Día 1.
La edad mediana fue de 64 años (intervalo, 31 a 86 años), 66% de los pacientes fueron hombres y el 91% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG basal de 0 ó 1. El tiempo mediano desde el diagnóstico fue de 5,9 años y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango, 1 a 11 tratamientos).
En condiciones basales, 56% de los pacientes tenían por lo menos un tumor ≥ 5 cm y 26% presentaban deleción 11q.
Los resultados de eficacia del Estudio 5 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de Eficacia en Pacientes con LLC/LLP en el Estudio 5

Criterio de valoración	Ibrutinib + BR N=289	Placebo + BR N=289
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	56 (19,4)	183 (63,3)
Mediana (95% IC), meses	NE	13,3 (11,3; 13,9)
CR (95% IC)	0,20 (0,15; 0,28)	
Tasa de Respuesta Global[a]	82,7%	67,8%

[a] Evaluado por el CRI, 24 sujetos (8,3%) en el brazo de Ibrutinib + BR y 6 sujetos (2,1%) en el brazo placebo + BR alcanzaron una respuesta completa.
BR = bendamustina y rituximab; IC = intervalo de confianza; CR = cociente de riesgo; NE = no evaluada.

Estudio 6
El estudio 6 (un estudio multicéntrico de ibrutinib en combinación con obinutuzumab versus clorambucilo en combinación con obinutuzumab) se realizó en pacientes con LLC o LLP sin tratamiento previo. Los pacientes tenían 65 años de edad o más o < 65 años de edad con condiciones médicas coexistentes, función renal reducida según lo medido por el clearance de creatinina < 70 ml/min, o presencia de mutación del cromosoma 17p/TP53. Los pacientes (n = 229) fueron elegidos aleatoriamente 1:1 para recibir ibrutinib 420 mg al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucilo a una dosis de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1.000 mg de obinutuzumab en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, seguido del tratamiento el primer día de 5 ciclos posteriores (total de 6 ciclos, 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg). La mediana de edad fue de 71 años (rango, 40 a 87 años), el 64% eran hombres y el 96% eran caucasicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional a ECOG de 0 (48%) o 1-2 (52%). El ensayo incluyó a 214 pacientes con LLC y 15 pacientes con LLP. Al inicio del estudio, el 65% de los pacientes presentaron LLC/LLP con factores de alto riesgo (mutación del 17p/TP53 [18%], del 11q [15%] o región variable del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutada (IGHV no mutado) [54%]). Las razones más comunes para iniciar la terapia de LLC incluyen: linfadenopatía (38%), sudoración nocturna (34%), insuficiencia progresiva de la médula (31%), fatiga (29%), esplenomegalia (25%) y linfocitosis progresiva (21%) . Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, los resultados de eficacia para este estudio fueron evaluados por un CRI de acuerdo con los criterios de GTI-LLC, los cuales se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP en el Estudio multicéntrico de ibrutinib en combinación con obinutuzumab versus clorambucilo en combinación con obinutuzumab

Criterios de valoración	Ibrutinib + Obinutuzumab N=113	Clorambucilo + Obinutuzumab N=116
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos %	24 (21)	74 (64)
Progresión de la enfermedad	11	64
Eventos de muerte %	13	10
Mediana (95% IC)	NE	19(15,1; 22,1)
CR (95% IC)	0,23 (0,16 - 0,37)	
P-valor[b]	<0,0001	
Tasa de Respuesta Global[a]	88,5	73,3
RC[c] (%)	19,5	7,8
RP[d] (%)	69,0	65,5

[a] CRI-evaluado.
[b] P-valor es la prueba de rango log no estratificada.
[c] Incluye 1 paciente del grupo con ibrutinib + obinutuzumab alcanzaron una respuesta completa con recuperación incompleta de médula (CRi).
[d] PR = nPR + PR
CR = razón de riesgo, NE = no evaluado; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Estudio 7
El estudio 7 (un estudio de fase III aleatorizado con tratamiento basado en Ibrutinib versus fludarabina estándar, ciclofosfamida y quimioinmunoterapia Rituximab [FCR] en pacientes jóvenes con leucemia linfocítica crónica [LLC] no tratados, se realizó en pacientes adultos de ≤ 70 años con LLC o LLP no tratados previamente que requieren terapia sistémica. Todos los pacientes tenían un CLcr > 40 ml/min al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con deleción 17p. Los pacientes (n = 529) fueron aleatorizados 2:1 para recibir ibrutinib más rituximab (R) o FCR. Se administró 420 mg diarios de Ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La fludarabina se administró a una dosis de 25 mg/m², y la ciclofosfamida se administró a una dosis de 250 mg/m², tanto en los días 1, 2 y 3 de los ciclos 1-6. Rituximab se inició en el ciclo 2 para el grupo ibrutinib + R y en el ciclo 1 para el grupo FCR y se administró 50 mg/m² el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m² el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m² en el día 1 de 5 ciclos posteriores, para un total de 6 ciclos. Cada ciclo fue de 28 días.
La mediana de edad fue de 58 años (rango, 28 a 70 años), 67% eran hombres, 90% eran blancos y 98% tenían un estado funcional a ECOG de 0-1. Al inicio del estudio, el 43% de los pacientes con etapa Rai 3 o 4 y el 59% de los pacientes presentaron factores de alto riesgo (mutación TP53 [6%], del 11q [22%] o IGHV no mutado [53%]). Con un tiempo medio de seguimiento en el estudio de 37 meses, los resultados de eficacia para el estudio 7 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP en el estudio 7

Criterios de valoración	Ibrutinib + R N=354	FCR N=175
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos %	41(12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	39	38
Eventos de muerte %	2	6
Mediana (95% IC)	NE (49,4; NE)	NE(47,1; NE)
RH (95% IC)	0,34 (0,11;0,52)	
P-valor[a]	<0,0001	

FCR: Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; R = rituximab.
[a]: P-valor: es la prueba de rango log no estratificada.
RH = razón de riesgo, NE = no evaluado.

Con un tiempo medio de seguimiento en el estudio de 49 meses, la supervivencia libre de progresión con un total de 23 muertes, no se alcanzó: 11 (3%) en el grupo de ibrutinib más rituximab y 12 (7%) en los grupos de tratamiento de FCR

Linfocitosis
Al iniciarse el tratamiento con Ibrutinib, un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento ≥ 50% con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5.000/l) ocurrió en el 66% de los pacientes del estudio de LLC. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de tratamiento con Ibrutinib y se resuelve en una mediana de 14 semanas (rango de 0,1 a 104 semanas). Cuando Ibrutinib fue administrado con quimioterapia, la linfocitosis fue del 7% con Ibrutinib + BR en comparación con 6% con placebo + BR y 7% con Ibrutinib + obinutuzumab en comparación con 1% clorambucil + obinutuzumab.

Macroglobulinemia de Waldenström
La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con MW fue demostrada en 2 ensayos de un único brazo y un ensayo aleatorizado, controlado.

Estudio 8 y brazo monoterapia Estudio 10
La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW se evaluaron en el Estudio 8, un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (rango, de 44 a 86 años); 76% eran varones y 95% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional de ECOG inicial de 0 ó 1. La mediana de desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana de tratamientos previos fue de 2 (rango, 1 a 11 tratamientos).
Al inicio, la mediana del valor del IgM sérico era de 3,5 g/dl (rango entre 0,7 a 8,4 g/dl).
Ibrutinib se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y CRI utilizando los criterios adoptados del Grupo de Trabajo Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström. Las respuestas, definidas como respuesta parcial o mejor, por el CRI se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del CRI en Pacientes con MW en el Estudio 8

	Total (N=63)
Tasa de respuesta (RC+VGPR+RP), (%)	61,9
IC del 95% (%)	(48,8; 73,9)
Respuesta completa (RC)	0
Respuesta parcial muy buena (RPMB), (%)	11,1
Respuesta parcial (RP), (%)	50,8
Mediana de respuesta, meses (rango)	NE (2,8+; 18,8+)

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluado
La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,2 meses (rango: de 0,7 a 13,4 meses).

El brazo de monoterapia Estudio 10 incluyó 31 pacientes con MW previamente tratados que fallaron en terapias previas que contenían rituximab y recibieron Ibrutinib en monoterapia. La edad media fue 67 años (rango: 47 a 90 años). Ochenta y un porciento de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 0 ó 1, y 19% tuvieron un estado de funcionamiento ECOG de base de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue 4 (rango: 1 a 7 tratamientos). El rango de respuesta observado en el brazo monoterapia del Estudio 10 fue 71% (0% RC, 29% MBRP, 42% RP). Con una mediana de tiempo de seguimiento del estudio de 34 meses (rango: 8,6+ a 37,7 meses), la mediana de la duración de respuesta no se ha alcanzado.

Estudio 10
El estudio 10 (un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de ibrutinib o placebo en combinación con rituximab en sujetos con Macroglobulinemia de Waldenström) fue llevado a cabo en pacientes con MW sin tratamiento previo o previamente tratados. Los pacientes (n=150) fueron aleatorizados 1:1 para recibir Ibrutinib 420 mg diarios o placebo en combinación con rituximab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Rituximab fue administrado semanalmente a una dosis de 375 mg/m² por 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de un segundo curso de rituximab por 4 semanas consecutivas (semanas 17-20). La principal medida de resultado de eficacia es la sobrevida libre de progresión (SLP) establecida por un IRC con medida adicional de eficacia del rango de respuesta.
La mediana de la edad fue 69 años (rango: 36 a 89 años), 66% eran hombres, y 79% eran caucásicos. Noventa y tres por ciento de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 0 ó 1, y 7% de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 2. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes no recibieron tratamiento previo, y 55% de los pacientes fueron tratados previamente. Dentro de los pacientes tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 6 tratamientos). De base, la mediana del valor de IgM sérica fue 3,2 g/dl (rango: 0,6 a 8,3 g/dl), y las mutaciones MYD88 L265P estaban presentes en 77% de los pacientes, ausente en el 13% de los pacientes, y 9% de los pacientes no fueron evaluados por el estado de mutación.
Los resultados de eficacia para Estudio 10 son establecidos por un IRC se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes con MW en el Estudio 10

Criterio de valoración	Ibrutinib+ R N=75	Placebo + R N=75
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	14 (19)	42 (56)
Mediana (IC 95%), meses	NE	20,3 (13,7; 27,6)
CR (IC 95%)	0,20 (0,11; 0,38)	
Valor P[a]	<0,0001	
Tasa de respuesta (RC+MBRP+RP)[b]	72%	32%
IC 95%	(0,62; 0,82)	(0,21; 0,43)
Respuesta completa (RC)	3%	1%
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	23%	4%
Respuesta parcial (RP)	47%	27%
Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango)	NE (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)

CI = intervalo de confianza; CR = cociente de riesgo; NE = no evaluado; R = rituximab.
[a] El valor P es por una prueba rango log estratificada según MW IPSS (baja, media, alta) y el número de regímenes de tratamientos sistemáticos previos (0 ≥ 1).
[b] El valor P asociado con un rango de respuesta fue < 0,0001.
Mediana del tiempo de seguimiento del estudio = 26,5 meses.

Un análisis exploratorio demostró una mejoría sostenida de hemoglobina (definido como un aumento ≥ 2 g/dl sobre el valor basal por al menos 8 semanas sin transfusiones sanguíneas o soporte con factor de crecimiento) en 65% de los pacientes en el grupo Ibrutinib + R y 39% de los pacientes en el grupo placebo + R.

Linfoma de zona marginal
La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en LZM fueron evaluadas en el estudio 8-9, un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en pacientes que recibieron por lo menos una terapia previa. El análisis de eficacia incluyó 63 pacientes con 3 subtipos de LZM: tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, por sus siglas en inglés; N=32), nodal (N=17) y esplénico (N=14). La mediana de la edad fue de 66 años (rango, 30 a 92 años), el 59% eran mujeres y 84% caucásicos. Noventa y dos por ciento de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1 y 8% tenía un estado funcional ECOG de 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 3,8 años y la mediana de número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo, 1 a 9 tratamientos).
Ibrutinib fue administrado oralmente a la dosis de 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por los investigadores y por un CRI, utilizando los criterios adoptados del Grupo de Trabajo Internacional en linfoma maligno. Las respuestas de acuerdo con el CRI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Tasa de Respuesta Global (TRG) y Duración de la Respuesta (DDR) basada en la Evaluación del CRI en Pacientes con LZM en el Estudio 9

	Total (N=63)
Tasa de respuesta (RC+ RP), (%)	46,0%
IC del 95% (%)	(33,4; 59,1)
Respuesta completa (RC), (%)	3,2
Respuesta parcial (RP), (%)	42,9
Mediana de duración de la respuesta, meses (rango)	NE (16,7; NE)

IC = intervalo de confianza, NE = no evaluado.
Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio = 19,4 meses.

La mediana del tiempo de respuesta fue de 4,5 meses (rango, 2,3 a 16,4 meses). Las tasas de respuesta global fueron 46,9%, 41,2% y 50,0% para los 3 subtipos de LZM (MALT, nodal y esplénico), respectivamente.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica
La seguridad y eficacia de ibrutinib en EICHc fueron evaluadas en el Estudio 11, un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único de 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia de primera línea con corticoides y requiriendo terapia adicional. La mediana de edad fue 56 años (rango, 19 a 74 años), 52% eran hombres y 93% eran caucásicos. Las neoplasias malignas subyacentes más comunes que condujeron a trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, y LLC. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de EICHc fue 14 meses, la mediana del número de tratamientos previos de EICHc fue 2 (rango, 1 a 3 tratamientos), y 60% de los pacientes tenían puntuación de rendimiento según la escala de Karnofsky ≤ 80. La mayoría de los pacientes (88%) tenían al menos 2 órganos involucrados desde el inicio, con los órganos más frecuentemente involucrados siendo boca (86%), piel (81%), y tracto gastrointestinal (33%). La dosis diaria mediana de corticosteroides (prednisona o equivalente de prednisona) al inicio fue 0,3 mg/kg/día, y el 52% de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores en curso, además de corticosteroides sistémicos al inicio. La profilaxis para infecciones se manejó de acuerdo a las guías institucionales con 79% de los pacientes recibiendo combinaciones de sulfonamidas y trimetoprim y 64% recibiendo derivados del triazol.
Ibrutinib se administró oralmente en dosis de 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores utilizando los Criterios de Respuesta del Panel de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) del 2005, con dos modificaciones para alinear con los Criterios de Respuesta del Panel de Consenso de NIH actualizados del 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Mejor Tasa de Respuesta Global (TRG) y Tasa de Respuesta Sostenida Basado en la Evaluación del Investigadora en pacientes con EICHc en el Estudio 11

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

IC = intervalo de confianza
[a] Evaluación del investigador basado en los Criterios de Respuesta de NIH 2005 con dos modificaciones (se agregó "no evaluable" para los órganos con anormalidades no relacionadas a EICHc, y el cambio en la puntuación de órganos de 0 a 1 no se consideró progresión de la enfermedad).
[b] Tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o RP sostenida por al menos 20 semanas.

La mediana de tiempo hasta la respuesta coincidiendo con la primera evaluación de respuesta programada fue 12,3 semanas (rango, 4,1 a 42,1 semanas). Las respuestas se observaron a lo largo de todos los órganos involucrados para EICHc (piel, boca, tracto gastrointestinal, e hígado). Los resultados de TRG fueron respaldados por análisis exploratorios de los síntomas molestos reportados por los pacientes los cuales mostraron al menos una disminución de 7 puntos en la puntuación general de la Escala de Síntomas de Lee en 24% (10/42) de los pacientes en al menos 2 visitas consecutivas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Lineamientos sobre la posología
Administrar BINAP® por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. La dosis debe ser tomada oralmente con un vaso de agua. No abra, rompa, o mastique las cápsulas.

Dosis recomendada
Linfoma de células del manto y Linfoma de zona marginal
La dosis recomendada de BINAP® para tratar el LCM y LZM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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.
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 (tres cápsulas de 140 mg) administrados en forma oral una vez al día hasta la progresión de EICHc, recurrencia de una malignidad subyacente, o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya 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
Interrumpir el tratamiento con BINAP® en caso de toxicidad no hematológica de Grado 3 o mayor, neutropenia de Grado 3 o mayor con infecciones o fiebre, o toxicidades hematológicas de Grado 4. El tratamiento con BINAP® puede reiniciarse con la dosis inicial una vez que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto hasta Grado 1 o al nivel inicial (recuperación). En caso de reaparición de la toxicidad, reducir la dosis en una cápsula (140 mg por día). Se puede considerar una segunda reducción de dosis de otros 140 mg si fuera necesario. Se debe suspender el tratamiento con BINAP® si estas toxicidades persisten o recurren luego de estas dos reducciones de la dosis.
A continuación se describen las modificaciones recomendadas de las dosis para estas toxicidades:

Aparición de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM y LZM luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg	Modificación de la dosis para LLC/LLP, MW y EICHc luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios
Cuarta	Discontinuar BINAP®	Discontinuar BINAP®

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A
Las modificaciones de dosis recomendadas se describen a continuación *(ver "Interacciones medicamentosas").*

Población de pacientes	Medicamento co-administrado	Dosis recomendada de BINAP®
Neoplasias malignas de Células B	• Inhibidor moderado del CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración - Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
Neoplasias malignas de Células B	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día	140 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración).
	• Posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol IV inyectable 300 mg una vez al día • Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día	70 mg una vez al día Interrumpir la dosis según lo recomendado.
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser utilizados por un corto periodo de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir BINAP®.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidor moderado del CYP3A	420 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración).
	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración).
	• Posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol inyectable IV 300 mg una vez al día • Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día	140 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración).
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores serán utilizados por un corto periodo de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir BINAP®.

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

Modificaciones de la dosis para usar en insuficiencia hepática
Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 140 mg diarios.
Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis recomendada es de 70 mg diarios, (Child-Pugh clase B).
Evitar el uso de BINAP® en pacientes con insuficiencia hepática (grave y C) *(ver Uso en "Poblaciones Específicas" y "Propiedades Farmacológicas").*

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 conocida (por ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Hemorragias
Han ocurrido eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con Ibrutinib.
Eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayores (hemorragia de grado 3 o mayores (hemorragia intracraneal [incluido hematoma subdural]), sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención) han ocurrido en 4% de los pacientes, con fatalidades ocurriendo en 0,4% de 2.838 pacientes expuestos a ibrutinib en 27 ensayos clínicos. Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, incluyendo hematomas y petequias, ocurrieron en 39% de los pacientes tratados con ibrutinib.
No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.
Es posible que ibrutinib aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes. En todos los ensayos clínicos, el 3,1% de 2.838 pacientes que recibieron Ibrutinib sin tratamiento antiplaquetario o anticoagulante experimentaron hemorragia grave. La adición de terapia antiplaquetaria con o sin terapia anticoagulante aumentó este porcentaje a 4,4%, y la adición de terapia anticoagulante con o sin terapia antiplaquetaria aumentó este porcentaje a 6,1%. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando se administra simultaneamente con Ibrutinib. Monitorear los signos y síntomas de hemorragia.
Considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de Ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia *(ver Estudios clínicos).*

Infecciones
Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales (incluyendo bacteriana, viral o micótica) con el tratamiento de Ibrutinib. Infecciones Grado 3 o mayores ocurrieron en el 21% de los 1476 pacientes expuestos a Ibrutinib en ensayos clínicos *(ver "Reacciones adversas")*. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con ibrutinib. Considerar profilaxis de acuerdo al estándar de atención en pacientes que tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Monitorear a los pacientes por fiebre e infecciones y tratar adecuadamente.

Citopenias
Citopenias de Grado 3 ó 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (23%), trombocitopenia (8%) y anemia (3%) basado en mediciones de laboratorio se presentaron en 645 pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib como agente único.
Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Arritmias cardiacas
Con la terapia con Ibrutinib han ocurrido arritmias cardiacas graves y fatales. Taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor ocurrieron en el 0,2% de los pacientes, y fibrilación auricular y aleteo auricular de Grado 3 o mayor ocurrieron en el 4% de los 1476 pacientes expuestos a Ibrutinib en ensayos clínicos. Estos eventos ocurrieron particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes previos de arritmias cardiacas *(Ver "Otras reacciones adversas importantes").*
Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar arritmias cardiacas. Los pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, dolor en el pecho) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. La arritmia cardiaca debe ser abordada adecuadamente y si persiste, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Ibrutinib y seguir las guías de modificación de la dosis (ver "Posología y modo de administración").

Hipertensión
Se produjo hipertensión en el 19% de 1.476 pacientes que recibieron Ibrutinib en ensayos clínicos. Se produjo hipertensión de grado 3 o mayor en el 8% de los pacientes. Según los datos 1.124 de estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 meses (rango, 0,03 a 24 meses). Controlar la presión arterial en pacientes tratados con Ibrutinib e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con Ibrutinib según corresponda.

Segundas neoplasias malignas primarias
En los estudios clínicos en 1476 pacientes tratados con Ibrutinib han ocurrido otras neoplasias malignas (10%), incluyendo carcinomas no cutáneos (4%). La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (6%).

Síndrome de lisis tumoral
Se ha informado infrecuentemente síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con Ibrutinib. Evaluar el riesgo inicial (por ej.: alta carga tumoral) y tomar las precauciones adecuadas. Monitorear a los pacientes estrechamente y tratar según corresponda.

Toxicidad embriofetal
De acuerdo con los hallazgos en animales, Ibrutinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones con exposiciones superiores a 2-20 veces superiores a las reportadas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman ibrutinib y durante 1 mes después de suspender el tratamiento. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar a la paciente sobre los posibles peligros para el feto *(ver Uso en Poblaciones Específicas).*

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Efecto de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de BINAP® con un inhibidor potente o moderado del CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib *(ver "Propiedades farmacológicas").* Concentraciones aumentadas de ibrutinib pueden incrementar el riesgo de toxicidad relacionada al medicamento.

Se recomiendan modificaciones de la dosis de BINAP® cuando es utilizado concomitantemente con posaconazol, voriconazol e inhibidores moderados del CYP3A *(ver "Posología y modo de administración").*
Evitar el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A. Interrumpir BINAP® si estos inhibidores se utilizan durante un corto periodo de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos) *(ver "Posología y modo de administración").*

Evitar el pomelo y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento con BINAP®, ya que contienen inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

Efectos de inductores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de BINAP® con inductores potentes del CYP3A puede disminuir las concentraciones de ibrutinib. Evitar la coadministración con inductores potentes de CYP3A *(ver "Propiedades farmacológicas").*

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo
Resumen de los riesgos
Ibrutinib es un inhibidor de la quinasa, puede causar daño fetal según los hallazgos en estudios en animales. No hay datos disponibles sobre el uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores o aborto espontáneo.
En los estudios de reproducción realizados en animales la administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones, con exposiciones de hasta 2-20 veces las dosis clínicas de 420-560 mg diarios *(ver "Datos")*. Si se usa Ibrutinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe Ibrutunib, la paciente debe ser informada sobre los posibles peligros para el feto. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos congénitos, pérdida, u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE.UU, el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazadas clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos
Datos de animales
Ibrutinib fue administrado por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Una dosis de 80 mg/kg/día de Ibrutinib se asoció con malformaciones viscerales (corazón y los grandes vasos) y aumento de resorciones y de pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 14 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM o LZM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC/LLP o MW administrados con la dosis de 560 mg y 420 mg diarios, respectivamente. La dosis de 40 mg/kg/día o mayor de Ibrutinib se asoció con una disminución en el peso fetal. La dosis de 40 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 6 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM que reciben la dosis de 560 mg diarios.
Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día. La dosis de 15 mg/kg/día o mayor de Ibrutinib se asoció con variaciones esqueléticas (esternón fusionado) y la dosis de 45 mg/kg/día de Ibrutinib se asoció con un aumento de resorciones y de pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 15 mg/kg/día en conejos es de aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC), en pacientes con LCM y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC/LLP o MW, que reciben la dosis de 560 mg diarios y 420 mg diarios respectivamente.

Lactancia
Resumen de los riesgos
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.
Debido a potentes 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
Prueba de embarazo
Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con BINAP®.

Anticoncepción
Mujeres
Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras toman BINAP® y por hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Hombres
Aconsejar a los hombres que eviten concebir un hijo mientras reciben BINAP® y durante 1 mes después de la última dosis de BINAP®.

600 x 367 mm

Uso en pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes pediátricos. Estudios pediátricos no han sido completados.

Uso en pacientes de edad avanzada
De los 1124 pacientes en estudios clínicos de Ibrutinib, el 64% tenía ≥ 65 años de edad mientras que el 23% tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada.
Casos de Anemia (todos los grados), de neumonía (Grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión y fibrilación atrial ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

Insuficiencia hepática
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 de BINAP® *(ver "Posología y modo de administración" y "Propiedades farmacológicas").*

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®.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:
- Hemorragias *[ver Advertencias y precauciones].*
- Infecciones *[ver Advertencias y precauciones].*
- Citopenias *[ver Advertencias y precauciones].*
- Arritmias cardíacas *[ver Advertencias y precauciones].*
- Hipertensión *[ver Advertencias y precauciones].*
- Segundas neoplasias malignas primarias *[ver Advertencias y precauciones].*
- Síndrome de lisis tumoral *[ver Advertencias y precauciones].*

Experiencia de estudios clínicos
Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.
Los datos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a Ibrutinib en 6 ensayos como monoterapia de 420 mg por vía oral una vez al día en 475 pacientes y a 560 mg por vía oral una vez al día en 174 pacientes y en 4 ensayos administrados en combinación con otros fármacos a 420 mg por vía oral una vez al día en 827 pacientes. Entre estos 1.476 pacientes con neoplasias de células B que recibieron Ibrutinib, el 87% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 68% estuvo expuesto por más de un año. En el grupo de población de 1.476 pacientes con neoplasias malignas de células B, las reacciones adversas más comunes (≥ 30%) fueron trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción cutánea, anemia y hematomas.

Linfoma de células del manto
Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en el estudio clínico 1 que incluyó 111 pacientes con LCM tratados previamente con 560 mg al día, con una mediana de duración del tratamiento de 8,3 meses.
Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia (≥ 20%) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (véanse las Tablas 12 y 13).
Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de grado 3 ó 4 (≥ 5%) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel.
Se observaron casos de insuficiencias renales mortales y graves con el tratamiento con Ibrutinib. El 9% de los pacientes experimentó aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa ≥ 10 % en el estudio de LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de Ibrutinib como agente único.

Tabla 12: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LCM (N = 111)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Náuseas Constipación Dolor Abdominal Vómitos Estomatitis Dispepsia	51 31 25 24 23 17 11	5 0 0 5 0 1 0
Infecciones e Infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias Neumonía Infecciones de la piel Sinusitis	34 14 14 14 13	0 3 8∞ 5 1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Edema periférico Pirexia Astenia	41 35 18 14	5 3 1 3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematoma Erupción cutánea Petequias	30 25 11	0 3 0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculo-esquelético Espasmos musculares Artralgia	37 14 11	1 0 0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Epistaxis	27 19 11	5∞ 0 0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación	21 12	2 4
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Dolores de cabeza	14 13	0 0

∞ Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 13: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LCM (N = 111)

	Porcentaje de pacientes (N=111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de plaquetas	57	17
Disminución de neutrófilos	47	29
Disminución de hemoglobina	41	9

Basado en las mediciones de laboratorio y reacciones adversa Trombocitopenia de grado 4 y neutropenia en el 6% y 13% de los pacientes ocurrieron emergentes al tratamiento.

Diez pacientes (9 %) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en el estudio (N = 111). La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1,8 %). Las reacciones adversas que produjeron una reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes.
Los pacientes con LCM que desarrollaron linfocitosis mayor a 400.000/l han tenido hemorragia intracraneal, letargo, inestabilidad de la marcha y dolor de cabeza. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en la fase de progresión de la enfermedad.
El 40% de los pacientes tuvo niveles elevados de ácido úrico en el estudio, incluyendo 13% con valores superiores a 10 mg/dl. Se informó la reacción adversa de hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de un estudio abierto de grupo único (Estudio 2) y en cinco estudios clínicos controlados y aleatorizados (Estudios 3, 4, 5, 6 y 7) en pacientes con LLC/LLP (N=2.016 total y n=1.133 pacientes expuestos a Ibrutinib). En general, los pacientes con Clearence de creatinina (Clcr ≤ 30 ml/min), AST o ALT ≥ 2.5 x LSN, o la bilirrubina total ≥ 1.5 x ULN (a menos que sea de origen no hepático) se excluyeron de estos ensayos. En el Estudio 7, se excluyeron los pacientes con AST o ALT > 3 x LSN o bilirrubina total > 2.5 x LSN. El Estudio 2 incluyó 51 pacientes con LLC/LLP tratados previamente. El Estudio 3 incluyó 386 pacientes aleatorizados con LLC o LLP tratados previamente que recibieron Ibrutinib u ofatumumab como agente único. El Estudio 4 incluyó 267 pacientes aleatorizados de 65 años o mayores sin tratamiento previo para LLC o LLP que recibieron Ibrutinib o clorambucilo como agente único y el Estudio 5 incluyó 574 pacientes aleatorizados con LLC o LLP previamente tratados que recibieron Ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab o placebo en combinación con bendamustina y rituximab. El estudio 6 incluyó 228 pacientes aleatorizados con LLC/LLP sin tratamiento que tenían ≥ 65 años con afecciones médicas coexistentes y recibieron Ibrutinib en combinación con obinutuzumab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. El estudio 7 incluyó a 510 pacientes con LLC/LLP no tratados previamente que tenían ≤ 70 años y recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o recibieron fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).
Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con LLC/LLP que recibieron Ibrutinib (≥ 30%) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, erupción cutánea, hematomas, fatiga. Del 4% al 10% de los pacientes que recibieron Ibrutinib suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, erupción cutánea, artralgia, trombocitopenia y neutropenia. Aproximadamente el 9% de los pacientes sufrió reacciones adversas que produjeron reducción de la dosis.

Estudio 2
En la Tabla 14 y la Tabla 15 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa ≥ 10% con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el ensayo de LLC/LLP (N = 51) que empleó 420 mg diarios de Ibrutinib como agente único en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 14: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LLC/LLP (N = 51) en el Estudio 2

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Constipación Náuseas Estomatitis Vómitos Dolor abdominal Dispepsia	59 22 20 20 18 14 12	4 2 2 0 2 0 0
Infecciones e Infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Sinusitis Infecciones de la piel Neumonía Infecciones de las vías urinarias	47 22 16 12 12	2 6 6 10 2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Edema periférico Astenia Escalofríos	33 24 22 14 12	6 2 0 6 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas Erupción cutánea Petequias	51 25 16	2 0 0
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Artralgia	25 18 24	6 2 0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Dolor bucofaríngeo	12 22 14	0 0 0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Dolores de cabeza	20 18	0 2
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segundas neoplasias malignas*	10	2∞
Trastornos vasculares	Hipertensión	16	8

∞ Se produjo la muerte de un paciente debido a sarcoma histiocítico.

Tabla 15: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LLC/LLP (N=51) en el Estudio 2

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

* Basado en mediciones de laboratorio según criterio GTI-LLC y las reacciones adversas.
La trombocitopenia y neutropenia de grado 4 emergentes al tratamiento ocurrió en el (8%) y en el (12%) de los pacientes.

Estudio 3
Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 16 y 17 reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una mediana de duración de 5,3 meses en el Estudio 3 en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 16: Reacciones adversas informadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3

Clasificación por sistema y órganos - Reacción adversa	Ibrutinib (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	48	4	18	2
Náuseas	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Constipación	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	24	2	15	2∞
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	16	1	11	2∞
Neumonía*	15	12∞	13	10∞
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Espasmos musculares	13	0	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	11	0	3	0
Trastornos oculares				
Visión borrosa	10	0	3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	19	0	23	1
Disnea	12	2	10	1

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR.
La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib.
* Incluye múltiples términos ADR
∞ Incluye 3 eventos de neumonía con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de pirexia e infección del tracto respiratorio superior con desenlace fatal en el grupo con ofatumumab.

Tabla 17: Anormalidades hematológicas de laboratorios emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3

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

La trombocitopenia de grado 4 emergente al tratamiento ocurrió en el 2% del grupo de ibrutinib frente al 3% del grupo de ofatumumab y 8% de neutropenia en el grupo de ibrutinib frente al 8% en el grupo de ofatumumab.

Estudio 4
Las reacciones adversas que se describen a continuación en la tabla 18 reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a clorambucilo fue de 7,1 meses en el Estudio 4.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 4

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibrutinib (N=135)		Clorambucilo (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Náuseas	22	1	39	1
Constipación	16	1	16	0
Estomatitis*	14	1	4	1
Vómitos	13	0	20	1
Dolor abdominal	13	3	11	1
Dispepsia	11	0	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
Trastornos oculares				
Ojo seco	17	0	5	0
Aumento de lacrimación	13	0	6	0
Visión Borrosa	13	0	8	0
Disminución de la agudeza visual	11	0	2	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de la piel*	15	2	3	1
Infección del tracto respiratorio superior	17	2	17	2
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	22	0	15	0
Disnea	10	1	10	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico	19	1	9	0
Pirexia	17	0	14	2
Fatiga	30	1	38	5
Trastornos vasculares				
Hipertensión*	14	4	1	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	12	1	10	2
Mareos	11	0	12	1
Investigaciones				
Descenso de peso	10	0	12	0

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR.
La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en grupo de Ibrutinib.
* Incluye múltiples términos ADR.

Tabla 19: Anormalidades hematológicas de laboratorios emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 4

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

La trombocitopenia de grado 4 emergente al tratamiento ocurrió en el 1% en el grupo de ibrutinib frente al 3% en el grupo de clorambucilo y neutropenia 11% en el grupo de ibrutinib frente al 12% en el grupo de clorambucilo.

Estudio 5
Las reacciones adversas descriptas en la Tabla 20 reflejan la exposición a ibrutinib + BR con una mediana de duración de 14,7 meses y exposición a placebo + BR con una mediana de duración de 12,8 meses en el Estudio 5 en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 20: Reacciones Adversas Reportadas en al menos 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el brazo de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 5

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibrutinib + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	66	61	60	56∞
Trombocitopenia*	34	16	26	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	32	4	25	1
Hematomas*	20	<1	8	<1
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	13	2	10	3
Infecciones de la piel	10	3	6	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	10	2	6	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Pirexia	25	4	22	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	19	2∞	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	2	23	1
Dolor Abdominal	12	1	8	<1

La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR están organizados en orden de frecuencia descendente en el grupo de ibrutinib.
* Incluye múltiples términos ADR.
< 1 utilizado en frecuencias mayores que 0 y menores que 0,5%
†∞ Incluye 2 eventos de hemorragia con desenlace fatal en el grupo Ibrutinib y 1 evento de neutropenia con desenlace fatal en el grupo placebo + BR.

Se registró fibrilación auricular de cualquier grado en 7% de los pacientes tratados con ibrutinib + BR y en 2% de los pacientes tratados con placebo + BR. La frecuencia de fibrilación auricular de Grado 3 y 4 fue de 3% en los pacientes tratados con ibrutinib + BR y de 1% en los pacientes tratados con placebo + BR.

Estudio 6
Las reacciones adversas que se describen a continuación en la Tabla 21 reflejan la exposición a Ibrutinib + obinutuzumab con una mediana de duración de 29,3 meses y la exposición a clorambucilo + obinutuzumab con una mediana de 5,1 meses en el estudio 6 en pacientes con LLC/LLP no tratados previamente.

Tabla 21. Reacciones adversas reportadas al menos en el 10% de los pacientes en el grupo de Ibrutinib con LLC/LLP en el estudio 6

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibrutinib + Obinutuzumab (N=113)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=115)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o mayor (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o mayor (%)
Trastornos del sistema hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	48	39	64	48
Trombocitopenia*	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	36	3	11	0
Hematomas*	32	3	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	34	3	10	0
Constipación	16	0	12	1
Náuseas	12	0	30	0
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0
Espasmos musculares	13	0	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	27	1	12	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	25	2	58	8
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	25	1	9	0
Hipertensión*	17	4	4	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	19	2	26	1
Fatiga	18	0	17	2
Edema periférico	12	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	16	9	9	4∞
Infección del tracto respiratorio superior	14	1	6	0
Infección de la piel*	13	1	3	0
Infección del tracto urinario	12	3	7	1
Nasofaringitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
Trastorno del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	13	1	0	0
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	4	0

La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib.
* Incluye múltiples términos ADR.
∞ Incluye un evento con desenlace fatal.

Estudio 7
Las reacciones adversas descriptas en para la tabla 22 reflejan la exposición de Ibrutinib + rituximab con una mediana de tiempo de duración de 34,3 meses y para FCR con una mediana de tiempo de 4,7 meses en el Estudio 7 en los pacientes con LLC/LLP previamente no tratados, quienes tienen ≤ 70 años.

Tabla 22: Reacciones adversas reportadas al menos en el 15% de los pacientes en el grupo de Ibrutinib con LLC/LLP en el estudio 7

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibrutinib + Rituximab (N = 352)		Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (N = 158)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o Mayor (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o Mayor (%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	49	4	29	5
Hematomas*	36	1	4	1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	53	4	27	1
Constipación	17	0	32	0
Estomatitis*	22	1	8	1
Dolor abdominal*	19	2	10	1
Vómitos	18	2	28	0
Náuseas	40	1	64	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	61	5	35	2
Artralgia	41	5	10	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	32	0	25	0
Disnea	22	2	21	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	40	1	27	1
Mareos	21	1	13	1
Neuropatía periférica*	19	1	13	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	31	2	8	1
Hipertensión*	42	19	22	6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	27	1	27	1
Fatiga	80	2	78	3
Dolor	23	2	8	0
Edema periférico	28	1	17	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
Infección de la piel*	16	1	3	1
Trastorno del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	19	1	4	0
Pérdida del apetito	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	16	1	19	1

La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib.
* Incluye múltiples términos ADR.

Tabla 23: Anormalidades hematológicas del laboratorio (≥ 15% de cualquier grado), nuevo o empeoramiento de los pacientes que están recibiendo Ibrutinib en el Estudio 7

	Ibrutinib + Rituximab (N= 352)		Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (N=158)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Anormalidades hematopoyéticas				
Descenso de neutrófilos	53	30	70	44
Descenso de plaquetas	43	7	69	25
Descenso de hemoglobina	26	0	51	2
Anormalidades químicas				
Incremento de creatinina	38	1	17	1
Incremento de bilirrubina	30	2	15	0
Incremento de AST	25	3	23	<1

Basado en las mediciones de laboratorio según el criterio GTI-LLC.

Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de Zona Marginal
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en 3 estudios clínicos abiertos de una sola rama (Estudio 8, Estudio 9 y el brazo de monoterapia Estudio 10) y un ensayo controlado aleatorizado (Estudio 711) en pacientes con MW o LZM, incluyendo un total de n=307 pacientes en general y n=232 pacientes expuestos a Ibrutinib. El Estudio 8 incluyó 63 pacientes con MW previamente tratados que recibieron Ibrutinib en monoterapia. El estudio 9 incluyó 63 pacientes con LZM previamente tratados que recibieron Ibrutinib en monoterapia. El brazo de monoterapia Estudio 10 incluyó 150 pacientes con MW no tratados previamente que recibieron Ibrutinib o placebo en combinación con rituximab. El brazo de monoterapia del estudio 10 incluyó 31 pacientes con MW previamente tratada que fallaron en una terapia previa conteniendo rituximab y recibieron Ibrutinib.
Las reacciones adversas más comunes en los Estudios 8, 9 y 10 (≥ 20%) fueron trombocitopenia, diarrea, hematomas, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia, anemia, erupción cutánea, fatiga y náuseas.
El 7% de los pacientes que recibieron Ibrutinib en los Estudios 8, 9 y 10 suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, diarrea y erupción cutánea. En el 13% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis.

Estudio 8 y el brazo de monoterapia del Estudio 10
Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio descritas a continuación en las Tablas 24 y 25 reflejan la exposición a Ibrutinib con una mediana de duración de 11,7 meses en el estudio 8 y 33 meses en el brazo de monoterapia del estudio 10.

Tabla 24: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con MW en el Estudio 8 y en el brazo monoterapia del Estudio 10 (N=94)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Náuseas Estomatitis* Constipación Enfermedad de reflujo gastroesofágico	38 21 15 12 12	2 0 0 1 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*	28 21	1 1
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia	18 12	2 1
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión*	28 14	0 4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético* Espasmos musculares	21 19	0 0
Infecciones e Infestaciones	Infección de las vías respiratorias superioriores Infección de la piel* Sinusitis* Neumonía*	19 18 16 13	0 3 0 5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	13	0
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza Mareos	14 13	0 0

La clasificación por sistema y órgano y los términos preferidos ADR se clasifican en orden de frecuencia descendente.
* Incluye múltiples múltiples términos ADR.

Tabla 25: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con MW en el Estudio 8 y en el brazo monoterapia del Estudio 10 (N = 94)

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

* Basado en las mediciones de laboratorio.

Estudio 10
Las reacciones adversas descritas más abajo en la tabla 26 reflejan la exposición a Ibrutinib más rituximab con una duración media de 25,8 meses y la exposición a placebo más rituximab con una duración media de 15,5 meses en pacientes sin tratamiento previo o previamente tratados para MW en el estudio 10.

Tabla 26: Reacciones adversas reportadas en al menos 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el brazo Ibrutinib en pacientes con MW en el estudio 10

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	Ibrutinib + R (N=75)		Placebo + R (N=75)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	37	1	5	0
Erupción cutánea*	24	1	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
Trastornos Vasculares				
Hemorragia*	32	3	17	4∞
Hipertensión*	20	13	5	4∞
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	28	0	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Constipación	13	1	11	1
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	19	13	5	3
Infecciones de la piel*	17	3	3	0
Infección del tracto urinario	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Influenza	12	0	7	1
Infección viral del tracto respiratorio superior	11	0	7	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Edema periférico	17	0	12	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	11	0
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	16	12	11	4
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	11	0	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalemia	11	0	1	1

Los términos preferidos del sistema ADR corporal e individual se ordenan en orden descendiente de frecuencia.
*Incluye múltiples términos ADR.
∞Incluye un evento con desenlace fatal.

Se observaron reacciones relacionadas a la infusión Grado 3 ó 4 en 1% de los pacientes tratados con Ibrutinib más rituximab.

Estudio 9
Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descriptas en las Tablas 27 y 28, reflejan la exposición a ibrutinib con una mediana de duración de 11,6 meses en el Estudio 9.

Tabla 27: Reacciones adversas no hematológicas en 10% en pacientes con LZM en el Estudio 9 (N = 63)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción Adversa	Todos los Grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Náusea Dispepsia Estomatitis* Dolor abdominal Constipación Dolor abdominal superior Vómito	43 25 19 17 16 14 13 11	5 0 0 2 2 0 0 2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga Edema Periférico Pirexia	44 24 17	6 2 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea* Prurito	41 29 14	0 5 0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético* Artralgia Espasmos musculares	40 24 19	3 2 3
Infecciones e Infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Sinusitis* Bronquitis Neumonía*	21 19 11 11	0 0 0 10
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Disminución del apetito Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hipopotasemia	16 16 14 13	2 0 0 0
Trastornos Vasculares	Hemorragia* Hipertensión*	30 14	2∞ 5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea	22 21	2 2
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea	19 13	0 0
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	16	2

La clasificación por sistemas y órganos y los términos preferidos ADR individuales están clasificados en orden de frecuencia descendente.
* Incluye múltiples términos ADR.
∞ Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 28: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes al tratamiento en pacientes con LZM en el Estudio 9 (N = 63)

	Porcentaje de pacientes (N=63)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de Plaquetas	49	6
Disminución de Hemoglobina	43	13
Disminución de Neutrófilos	22	13

Trombocitopenia y neutropenia de grado 4 ocurrió en el 3% y 6% de los pacientes emergentes al tratamiento

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en un estudio clínico abierto (Estudio 11) que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de terapia de primera línea con corticoesteroides y terapia adicional requerida.
Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el ensayo de EICHc (≥ 20%) fueron fatiga, hematomas, diarrea, trombocitopenia, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia, anemia y neumonía. Un paciente (2%) experimentó fibrilación auricular que fue de Grado 3.
El 24% de los pacientes que recibieron Ibrutinib en el ensayo de EICHc suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que produjeron la suspensión del tratamiento fueron fatiga y neumonía. Las reacciones adversas que produjeron una reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.
Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en la Tabla 29 y Tabla 30 reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 4,4 meses en el ensayo de EICHc.

Tabla 29: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de pacientes con EICHc (N = 42)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Edema periférico	57 17 12	12 5 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*	40 12	0 0
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Estomatitis* Náuseas Constipación	36 29 26 12	10 2 0 0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*	29 14	2 5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infección de las vías respiratorias superiores Sepsis*	21 19 10	14∞ 0 10
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	17	5
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea	14 12	0 2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	12	7

La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.
* Incluye múltiples términos ADR.
∞ Incluye dos evento con desenlace fatal.

Tabla 30: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con EICHc (N = 42)

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

Neutropenia de grado 4 ocurre en el 2% de los pacientes emergentes al tratamiento

Otras reacciones adversas importantes
Arritmias cardiacas
En estudios aleatorizados y controlados (n = 2115; mediana de duración del tratamiento de 19,1 meses para pacientes tratados con Ibrutinib y 5,3 meses para pacientes en el grupo control), la incidencia de taquiarritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, aleteo ventricular y taquicardia ventricular) de cualquier grado fue 1,0% versus 0,4% y para Grado 3 o mayor fue 0,2% versus 0% en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con los pacientes del grupo control. Además, la incidencia de fibrilación auricular y aleteo auricular de cualquier grado fue 8,4% versus 1,6% y para Grado 3 o mayor fue 4% versus 0,5% en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con los pacientes del grupo control.

Diarrea
En un estudio aleatorizado controlado (n = 2115; la mediana de duración del tratamiento fue de 19,1 meses para 1157 pacientes tratados con ibrutinib y 5,3 meses para 958 pacientes en el brazo control), se produjeron casos de diarrea de cualquier grado a una tasa de 43% de los pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el 19% de los pacientes en el brazo control. Los casos de diarrea de Grado 3 ocurrieron en el 3% versus el 1% de los pacientes tratados con Ibrutinib comparados con el brazo control, respectivamente. Menos que el 1% (0,3%) de los pacientes discontinuaron Ibrutinib debido a diarrea en comparación con el 0% en el brazo control. Basado en los datos de 1605 de esos pacientes, la mediana de tiempo hasta la primera aparición fue 21 días (rango: 0 a 708) versus 46 días (rango: 0 a 492) para diarrea de cualquier grado y 117 días, (rango, 3 a 414) versus 194 días (rango: 11 a 325) para diarrea Grado 3 en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron diarrea, el 85% versus 89% tuvo una resolución completa, y el 15% versus 11% no reportaron resolución al tiempo del análisis en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución en pacientes tratados con Ibrutinib fue de 7 días (rango: 1 a 655) versus 4 días (rango: 1 a 367) para diarrea de cualquier grado y de 7 días (rango: 1 a 78) versus 19 días (rango: 1 a 56) para diarrea Grado 3 en sujetos tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente.

Trastorno visual
En un estudio aleatorizado controlado (n = 2115; la mediana de duración del tratamiento fue de 19,1 meses para 1157 pacientes tratados con ibrutinib y 5,3 meses para 958 pacientes en el brazo control), se produjeron casos de visión borrosa y disminución de la agudeza visual de cualquier grado en el 11% de los pacientes tratados con Ibrutinib (9% Grado 1; 2% Grado 2: no Grado 3 o mayor) en comparación con 6% en el brazo control (5% Grado 1 y <1% Grado 2 y 3). Basado en los datos de 1605 de esos pacientes la mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 91 días (rango de 0 a 617) versus 100 días (rango: 2 a 477) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron trastornos visuales, el 60% versus 71% tuvo una resolución completa y el 40% versus el 29% no reportaron resolución al momento del análisis en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución fue de 37 días (rango: 1 a 457 días) versus 26 días (rango: 1 a 721) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el brazo control, respectivamente.

Seguridad a largo plazo
Los datos de seguridad del seguimiento a largo plazo durante 5 años de 1.178 pacientes (LLC/LLP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLP recidivante/refractario n = 646, y LCM recidivante/refractario n = 370) tratados con Ibrutinib fueron analizados. La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLP fue de 51 meses (rango: 0,2 a 98 meses). La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue de 11 meses (rango: 0 a 87 meses). La tasa acumulada de hipertensión aumentó con el tiempo en el tratamiento prolongado con Ibrutinib. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 6% (año 1-2), 8% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5). La incidencia para el período de 5 años fue del 11%.

Datos posteriores a la comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Ibrutinib posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.
- Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática incluyendo eventos agudos y/o mortales, cirrosis hepática
- Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: Síndrome de lisis tumoral *(Ver advertencias y precauciones)*
- Trastornos del sistema inmune: Shock anafiláctico, angioedema, urticaria
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), onicoclasis, paniculitis
- Infecciones: Reactivación de la hepatitis B
- Desórdenes del sistema nervioso: Neuropatía periférica

SOBREDOSIS
No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Ibrutinib en pacientes. Un sujeto sano experimentó incrementos reversibles Grado 4 en las enzimas hepáticas (AST y ALT) después de una dosis de 1680 mg. Monitoree cuidadosamente a los pacientes que ingieren más de la dosis recomendada y suministre el tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN
Las cápsulas se encuentran disponibles en envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase original.

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.845

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK), Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

VARIFARMA

512-000-061 - V3-Sep20