

IBINAP® IBRUTINIB 140 mg CAPSULAS - VIA ORAL

Venta bajo receta profesional

Industria Argentina

FORMULA CUANTITATIVA

La capsula de 140 mg de IBINAP® dura contiene:
Ibrutinib 140,0 mg
Celulosa Microcristalina 185,5 mg
Diosmina melosa Sódica 14,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio 7,0 mg
Estearato de Magnesio 3,5 mg

La capsula está compuesta por Colorante FD&C Rojo 05 (C14720) 0,0209 mg, Colorante Azul Brillante 0,0171 mg, Dióxido de Titanio 0,8082 mg y Gelatina 112,74 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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 (LCLM), 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 sujeta 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

Agente antineoplásico 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 requieren terapia sistémica y que hayan recibido al menos una terapia previa basada en rituximab-CD20.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global (ver Estudios Clínicos). La aprobación continua para esta indicación puede estar sujeta 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).

DESCRIPCION

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 C₂₀H₁₆N₂O y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es totalmente soluble en dimetilacetil sulfuro, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

El nombre químico de ibrutinib es 1-[[3R]-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazololo-3,4-dipirimidin-5-il]-1H-piperidin-2-il]propano-1-uno.

FARMACOLOGIA CLINICA

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 serina en el sitio catalítico de la quinasa de Bruton (BTK) a través de su grupo enzimático de TKB. TKB es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citocinas. 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*.

Farmacodinámica
En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90% de ocupación del sitio activo de TKB en las monoclonales de sangre periférica hasta 24 horas después de cada dosis oral de 420 mg (1,9 mg/kg) (1,75 mg/día para un peso promedio de 70 kg).

Electrofisiología cardíaca

En un estudio con 25 pacientes, 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 IC₅₀ de 4,6 μM (205 ng/ml), y 3,8 μM (172 ng/ml) en muestras 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 (A_∞ de coeficiente de variación) observado en pacientes con LCM con 560 mg tres veces al día con LCM de 378 (82%) ng/ml, y en pacientes con LLC/LLP con 420 mg tres veces al día con 771 (71%) ng/ml, con MW de 507 (72%) ng/ml y con EICHc de 1159 (60%) ng/ml. Las concentraciones de ibrutinib en estado estacionario sin inhibidores del CYP3A se alcanzaron con un coeficiente 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 2,3% (IC del 90%: 1,1, 3,8) en sujetos sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de T_{max} de 1 a 2 horas.

Efecto de los alimentos

El estudio de ibrutinib con una comida de alto contenido graso y calcio (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_{max} 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 1.000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 693 L y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{d,ss}) fue de aproximadamente 10.000 litros.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varias metabolitos, principalmente por el citocromo P450 (CYP3A), y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito idéntico con actividad inhibitoria 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 2.000 l/h en condiciones de ayuno y 1.000 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 única de ibrutinib radiomarcado, el 90% de la radioactividad se excretó dentro de las 168 horas con el 80% excretado en las heces y menos del 10% eliminado en la orina. Ibrutinib no fue excretado en la orina. 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/moderada (clearance de creatinina [CL_{CR}]: > 25 ml/min estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvieron influencia en la exposición de ibrutinib. No se realizaron estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} < 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_{max} de ibrutinib aumentó 5,2 veces en insuficiencia hepática leve, 8,9 en insuficiencia hepática moderada y 7,0 veces en insuficiencia hepática grave en relación con sujetos con función hepática normal (ver *Usos en poblaciones específicas*).

Estudios de Interacciones farmacológicas

Efectos de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib

La coadministración de dosis múltiples de ketocoazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la C_{max} de ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la C_{max} de ibrutinib en 6 veces. Cada ciclo fue de 28 días de tratamiento estacionario y 5,7 veces el AUC. Simulaciones en condiciones de alimentación sugieren que posacaazol (inhibidor potente del CYP3A) puede aumentar de 3 a 10 veces el AUC de ibrutinib.

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

Efecto de inductores del CYP3A sobre ibrutinib

La coadministración de rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó más de 13 veces la C_{max} 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, 3A4 y 3A5 a la dosis clínica. Es poco probable que ibrutinib y PCI-45227 induzcan CYP1A2, CYP2C9, 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.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

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 (paciente) 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 de mutación 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 (DOJ) 7, y el tratamiento de las ratas macho continuó hasta el día 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] de 16 mg/kg).

ESTUDIOS CLINICOS

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 aleatorizado controlado. 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.

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).

DESCRIPCION

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 C₂₀H₁₆N₂O y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es totalmente soluble en dimetilacetil sulfuro, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

El nombre químico de ibrutinib es 1-[[3R]-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazololo-3,4-dipirimidin-5-il]-1H-piperidin-2-il]propano-1-uno.

FARMACOLOGIA CLINICA

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 serina en el sitio catalítico de la quinasa de Bruton (BTK) a través de su grupo enzimático de TKB. TKB es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citocinas. 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*.

Farmacodinámica
En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90% de ocupación del sitio activo de TKB en las monoclonales de sangre periférica hasta 24 horas después de cada dosis oral de 420 mg (1,9 mg/kg) (1,75 mg/día para un peso promedio de 70 kg).

Electrofisiología cardíaca

En un estudio con 25 pacientes, 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 IC₅₀ de 4,6 μM (205 ng/ml), y 3,8 μM (172 ng/ml) en muestras 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 (A_∞ de coeficiente de variación) observado en pacientes con LCM con 560 mg tres veces al día con LCM de 378 (82%) ng/ml, y en pacientes con LLC/LLP con 420 mg tres veces al día con 771 (71%) ng/ml, con MW de 507 (72%) ng/ml y con EICHc de 1159 (60%) ng/ml. Las concentraciones de ibrutinib en estado estacionario sin inhibidores del CYP3A se alcanzaron con un coeficiente 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 2,3% (IC del 90%: 1,1, 3,8) en sujetos sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de T_{max} de 1 a 2 horas.

Efecto de los alimentos

El estudio de ibrutinib con una comida de alto contenido graso y calcio (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_{max} 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 1.000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 693 L y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{d,ss}) 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 (CYP3A), y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito idéntico con actividad inhibitoria 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 2.000 l/h en condiciones de ayuno y 1.000 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 única de ibrutinib radiomarcado, el 90% de la radioactividad se excretó dentro de las 168 horas con el 80% excretado en las heces y menos del 10% eliminado en la orina. Ibrutinib no fue excretado en la orina. 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/moderada (clearance de creatinina [CL_{CR}]: > 25 ml/min estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvieron influencia en la exposición de ibrutinib. No se realizaron estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} < 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_{max} de ibrutinib aumentó 5,2 veces en insuficiencia hepática leve, 8,9 en insuficiencia hepática moderada y 7,0 veces en insuficiencia hepática grave en relación con sujetos con función hepática normal (ver *Usos en poblaciones específicas*).

Estudios de Interacciones farmacológicas

Efectos de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib

Criterio de valoración	Ibrutinib N=63	Otatumumab N=64
Supervivencia libre de progresión*	16 (25,4)	38 (59,4)
Número de eventos (%)	12	31
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*	47,6%	4,7%

*Evaluado por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

CR = intervalo de confianza CR = coeficiente de riesgo NE = No evaluada

63 meses de seguimiento
Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en pacientes con deleción del cromosoma 17p según los criterios de GTI-LLC fue de 40,3 meses (IC 95% (25, 4, 4, 6)) en el grupo de ibrutinib y 6,7 meses (IC 95% (4, 6, 8, 1)) en el de otatumumab, 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 otatumumab.

Estudio 4

El Estudio 4 (un Estudio de Fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton, versus cloramubiclo en pacientes de 65 años o mayores con Leucemia Linfocítica Crónica o Linfoma de Linfocitos Pequeños no tratados previamente. Los pacientes en pacientes con LLC o LLP no tratados previamente de 65 años o mayores. Los resultados se detallan en el Anexo 1 para recibir 420 mg de ibrutinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, para recibir cloramubiclo con un 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 aumento de dosis hasta 2 mg/kg, o cloramubiclo con quimioterapia. 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 a 1 y el 8% tenían un estado funcional ECOG de 2. El estudio incluyó 149 pacientes con 20 pacientes con LLP. Al inicio del estudio, el 20% de los sujetos tenía delección del cromosoma 11q. Los motivos más frecuentes para iniciar tratamiento de LLC incluyen: insuficiencia medular progresiva demostrada por los datos de trombocitopenia (36%), linfopenia progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (29%) y sudoración nocturna (26%).

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 cloramubiclo respectivamente). Con un 1% de mortalidad por causas relacionadas 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 del 95% (0,21, 0,82)) y estimados de una tasa de supervivencia en 2 años de 94,7% (IC de 95% (89,1, 97,4)) y 64,3% (IC de 95% (78,7, 89,8)) en los grupos tratados con ibrutinib y cloramubiclo, 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.

Criterio de valoración	Ibrutinib N=136	Cloramubiclo N=133
Supervivencia libre de progresión*	15 (11,0)	64 (48,1)
Número de eventos (%)	12	57
Progresión de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana (IC del 95%, meses)	NE	18,9 (14,1; 22,0)
CR (IC del 95%)	0,16 (0,09, 0,28)	—
Tasa de respuesta global*(RC + RP)	82,4%	35,3%
Valor p	<0,0001	—

*Evaluado por el CRI. Cinco pacientes (3,7%) del grupo de ibrutinib y dos sujetos (1,5%) del grupo de cloramubiclo lograron una respuesta completa.

CR = intervalo de confianza; 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.

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) se realizó en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo con un agente 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 5.

Criterio de valoración	Ibrutinib + BR N=299	Placebo + BR N=289
Supervivencia libre de progresión*	56 (19,4)	183 (63,3)
Número de eventos (%)	12	57
Progresión de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana (IC del 95%), meses	NE	18,9 (14,1; 22,0)
CR (IC del 95%)	0,20 (0,10, 0,28)	—
Tasa de respuesta global*(RC + RP)	82,7%	67,8%
Valor p	<0,0001	—

*Evaluado por el CRI. Cinco pacientes (3,7%) del grupo de ibrutinib y dos sujetos (1,5%) del grupo de cloramubiclo lograron una respuesta completa.

CR = intervalo de confianza; 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.

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) se realizó en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo con un agente 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

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.

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 "Farmacología y modo de administración" y "Propiedades farmacológicas").

Plasmasféresis
El abordaje de la hiperviscosidad en pacientes con MM puede incluir plasmasféresis 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 llevaron 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 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 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 produjeron 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 dispepsia (ver Tablas 12 y 13). Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de grado 3 o 4 (≥ 5%) fueron neutrofilia, 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	Porcentaje de pacientes (N=111)	
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	51	5
	Náuseas	25	0
	Constipación	20	0
	Dolor Abdominal	23	0
	Vómitos	19	0
	Estomatitis	17	1
	Dispepsia	23	0
Infecciones e Infecciones	Infección de las vías respiratorias superiores	34	0
	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	8 [¶]
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis [¶]	14	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Prurito	23	1
	Astenia	14	3
	Hematoma	30	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	14	3
	Petequias	11	0
	Dolor musculoesquelético	37	1
	Espasmos musculares	19	0
	Artralgia	27	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	11	5 [¶]
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	11	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolores de cabeza	13	0
	Dolor de espalda	14	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

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

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=111)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	48	4	18	2
	Náuseas	26	2	18	0
	Estomatitis [¶]	17	1	6	1
	Constipación	15	0	6	0
	Dolor Abdominal	23	0	6	1
	Vómitos	14	0	6	1
	Estomatitis	17	1	6	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	24	2	15	2 [¶]
	Edema periférico	35	3	11	0
	Prurito	23	1	6	1
	Astenia	14	3	3	0
	Hematoma	30	0	3	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	14	3	11	0
	Petequias	11	0	1	0
	Dolor musculoesquelético	37	1	11	0
	Espasmos musculares	19	0	6	0
	Artralgia	27	2	18	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	17	5 [¶]	9	2
	Tos	19	0	6	0
	Epistaxis	11	0	6	0
	Disminución del apetito	21	2	11	0
	Deshidratación	11	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0	5	0
	Dolores de cabeza	13	0	5	0
	Dolor de espalda	14	0	5	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

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

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=51)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	59	4	29	2
	Náuseas	22	2	20	2
	Constipación	20	0	2	0
	Dolor Abdominal	20	0	2	0
	Vómitos	18	0	2	0
	Estomatitis	20	0	2	0
	Dispepsia	14	0	2	0
Infecciones e Infecciones	Infección de las vías respiratorias superiores	47	2	12	0
	Sinusitis	22	6	16	6
	Infecciones de la piel	12	10	12	10
	Neumonía	12	10	12	10
	Infecciones de las vías urinarias	12	2	12	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	33	6	24	2
	Edema periférico	22	0	15	0
	Astenia	14	0	14	0
	Escalaforios	14	0	14	0
	Hematomas	51	2	16	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	22	0	18	0
	Petequias	16	0	9	0
	Dolor musculoesquelético	25	6	18	2
	Espasmos musculares	18	2	14	2
	Artralgia	24	0	14	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	12	0	12	0
	Tos	22	0	15	0
	Dolor bucofaríngeo	14	0	9	0
	Dolor de cabeza	11	0	10	2
	Mareos	20	0	12	0
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	18	2	12	2
	Espasmos musculares	16	0	9	0
	Segundas neoplasias malignas y no específicas	25	6	18	2
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Dolor musculoesquelético	25	6	18	2
	Espasmos musculares	18	2	14	2
	Artralgia	24	0	14	2
Trastornos del sistema nervioso	Disnea	12	0	12	0
	Tos	22	0	15	0
	Dolor bucofaríngeo	14	0	9	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	16	2	12	2
	Mareos	20	0	12	0
	Dolores de cabeza	18	2	12	2

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

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

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=51)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 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	0
	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
	Dolor musculoesquelético*	37	1	11	0
	Espasmos musculares	11	0	5	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en al menos 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LCLLP en el Estudio 4

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=135)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 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	0
	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
	Dolor musculoesquelético*	37	1	11	0
	Espasmos musculares	11	0	5	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 17: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LCLLP en el Estudio 3

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=195)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	48	4	18	2
	Náuseas	26	2	18	0
	Estomatitis [¶]	17	1	6	1
	Constipación	15	0	6	0
	Dolor Abdominal	23	0	6	1
	Vómitos	14	0	6	1
	Estomatitis	17	1	6	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	24	2	15	2 [¶]
	Edema periférico	35	3	11	0
	Prurito	23	1	6	1
	Astenia	14	3	3	0
	Hematoma	30	0	3	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	14	3	13	0
	Petequias	14	0	1	0
	Dolor musculoesquelético	37	1	11	0
	Espasmos musculares	19	0	6	0
	Artralgia	27	2	18	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	13	0	6	0
	Tos	19	0	6	0
	Epistaxis	11	0	6	0
	Disminución del apetito	21	2	11	0
	Deshidratación	11	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0	5	0
	Dolores de cabeza	13	0	5	0
	Dolor de espalda	14	0	5	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

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

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=135)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 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	0
	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
	Dolor musculoesquelético*	37	1	11	0
	Espasmos musculares	11	0	5	0

¶ Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 19: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LCLLP en el Estudio 4

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=135)			
		Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	53	4	27	1
	Constipación	17	0	32	0
	Estomatitis [¶]	22	1	8	1
	Dolor abdominal [¶]	19	2	10	1
	Náuseas	40	1	28	0
	Dolor musculoesquelético*	61	5	35	2
	Artralgia	41	5	10	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	32	0	25	0
	Dolor de cabeza	22	2	21	1
	Mareos	40	1	27	1
	Mareos	21	1	13	1
	Neuropatía periférica	19	1	13	1
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	40	1	27	1
	Mareos	21	1	13	1
	Neuropatía periférica	19	1	13	1
	Hemorragia [¶]	31	2	8	1
	Hipertensión [¶]	42	19	22	6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor musculoesquelético*	61	5	35	2
	Artralgia	41	5	10	1
	Dolor de cabeza	32	0	25	0
	Dolor de espalda	22	2	21	1
	Dolor de cabeza	40	1	27	1
Infecciones e Infecciones	Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
	Infección de la piel	16	1	13	3
	Trastorno del metabolismo y de la nutrición	19	1	4	0
	Hipercalcemia	15	0	20	1
	Pérdida del apetito	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	16	1	19	1
	Disnea	27	1	27	1
	Fatiga	80	2	78	3
	Dolor	23	2	8	0
	Edema periférico	28	1	17	0
Infecciones e Infecciones	Fibrilación auricular	19	2	3	0
	Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
	Infección de la piel	16	1	13	3
	Trastorno del metabolismo y de la nutrición	19	1	4	0
	Hipercalcemia	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	16	1	19	1
	Disnea	27	1	27	1
	Fatiga	80	2	78	3
	Dolor	23	2	8	0
	Edema periférico	28	1	17	0
Infecciones e Infecciones	Fibrilación auricular	19	2	3	0
	Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
	Infección de la piel	16	1	13	3
	Trastorno del metabolismo y de la nutrición	19	1	4	0
	Hipercalcemia	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	16	1	19	1
	Disnea	27	1	27	1
	Fatiga	80	2	78	3
	Dolor	23	2	8	0
	Edema periférico	28	1	17	0
Infecciones e Infecciones	Fibrilación auricular	19	2	3	0
	Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
	Infección de la piel	16	1	13	3
	Trastorno del metabolismo y de la nutrición	19	1	4	0
	Hipercalcemia	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	16	1	19	1
	Disnea	27	1	27	1
	Fatiga	80	2	78	3
	Dolor	23	2	8	0
	Edema periférico	28	1	17	0
Infecciones e Infecciones	Fibrilación auricular	19	2	3	0
	Infección del tracto respiratorio superior	29	1</		