

Vilanor Ibrutinib 140 mg

CÁPSULAS DURAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **VILANOR** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmellose sódica, Dióxido de silico coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo de quinolina, Colorante rojo FDC 40, Azorubina laca aluminica, Metilparabeno, Propilparabeno.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente anti neoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa. Código ATC: L01EL01

INDICACIONES

Linfoma de Células del Manto

VILANOR en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCLM) en recaída o refractario.

Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

VILANOR en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) que no han sido tratados previamente.

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

Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p

VILANOR está indicado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/ Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p.

Macroglobulinemia de Waldenström

VILANOR en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunquimioterapia no se considera apropiada.

VILANOR en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

Linfoma de la Zona Marginal

VILANOR está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de la Zona Marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido uno o más un tratamiento previo basado en anti-CD20.

Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica

VILANOR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónica después del fracaso de una o más líneas de tratamiento sistémico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citocinas. La vía del BCR está implicada en la patogénesis de varias enfermedades de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento y remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCLM y en 14 con LCL. En algunos pacientes se ha observado un aumento de linfocitos en circulación (p.e. ej., >400000/μL). No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con ibrutinib.

Propiedades farmacodinámicas

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento >50 % con respecto al valor basal y recuento absoluto [RAL] >5000/μL), a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractario tratados con ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento y remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCLM y en 14 con LCL. En algunos pacientes se ha observado un aumento de linfocitos en circulación (p.e. ej., >400000/μL).

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

Agregación plaquetaria in vitro

Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

El efecto de ibrutinib en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supratratéutica de 1680 mg, ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90 % para las diferencias de la media ajustada basal entre ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (<5,3 ms [IC 90 %: -8,4 a -1,1] a una C_{max} de 719 ng/ml según una dosis supratratéutica de 1680 mg).

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma de Células del Manto

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM en recaída o refractario se evaluaron en un único estudio abierto y multicéntrico fase II (Estudio 1) realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad fue 68 años (intervalo: 40 a 84 años), el 77 % fueron varones y el 92 % caucásicos. Al inicio del estudio, el 89 % de los pacientes tenían un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) inicial de 0 o 1; se excluyeron a los que presentaban ECOG ≥3. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 3 (intervalo: 1 a 5 tratamientos), incluyendo quimioterapia a altas dosis en el 35 %, bortezomib en el 43 %, lenalidomida en el 24 % y trasplante autólogo o allogenico de células madre en el 11 %. En el momento basal, el 39 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 49 % tenía una puntuación de alto riesgo según el Índice Internacional de Pronóstico en el LCM simplificado (MIPi) y el 72 % presentaba enfermedad avanzada (afección extraganglionar y/o de la médula ósea). La selección de ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el Linfoma No Hodgkin (LNH). El criterio de valoración primario en este estudio fue la tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a ibrutinib se muestran en la **Tabla 1**.

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

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

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

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses.

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

La eficacia y seguridad de Ibrutinib se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase 3 (**Estudio 2**), que incluyó 280 pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 560 mg diarios vía oral durante 21 días de ibrutinib o 175 mg vía intravenosa de temisilomus los días 1, 8, 15 del primer ciclo seguido de 75 mg los días 1, 8, 15 de cada ciclo posterior de 21 días. El tratamiento en ambas ramas continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad era de 68 años (intervalo de 34 a 88 años), el 74 % eran varones y el 87 % caucásicos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia a altas dosis en el 51 %, bortezomib en el 18 %, lenalidomida en el 45 % y trasplante de células madre en el 24 %. En el momento basal, el 43 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 41 % tenía una puntuación de alto riesgo según el MIPi simplificado, el 60 % enfermedad extraganglionar y el 54 % afectación de la médula ósea.

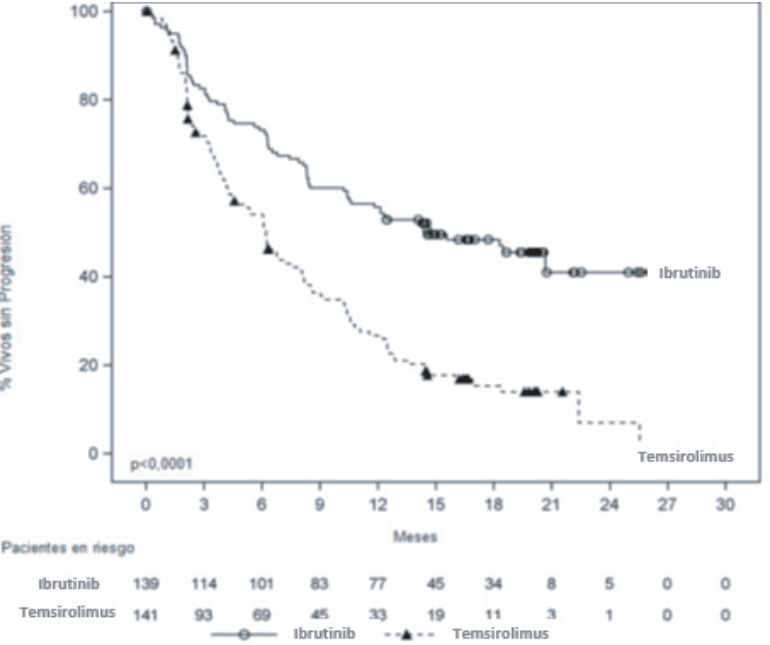
La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por el CRI aplicando los criterios revisados del IWG para LNH. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 2** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la **Figura 1**.

Criterios de valoración	Ibrutinib N= 139	Temisilomus N= 141
SLP*		
Mediana de SLP (IC 95 %)	14,6 (10,4- NE)	6,2 (4,2- 7,9)
IC 95 %	HR= 0,43 (IC 95 %: 0,32- 0,58)	
TRG (TRG)	71,9	40,4
Valor p	p<0,0001	

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

Una proporción menor de pacientes tratados con ibrutinib experimentaron un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma frente a temisilomus (27 % frente a 52 %) y el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas ocurrió de forma más lenta con ibrutinib frente a temisilomus (HR 0,27, p <0,0001).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 2



Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Pacientes sin tratamiento previo de LLC

Monoterapia

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto fase III (**Estudio 3**) de ibrutinib frente a clorambuclo en pacientes con LLC no tratados previamente de 65 años o mayores. Se requirió que los pacientes entre 65 y 70 años tuvieran al menos una comorbilidad que impidiera el uso en primera línea de inmunquimioterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

Los pacientes (N= 269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambuclo a 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 la posibilidad de incrementos de dosis de hasta 0,8 mg/kg en función de la tolerabilidad. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, a los pacientes con clorambuclo se les permitió cambiar a ibrutinib.

La mediana de edad era de 73 años (intervalo: 65 a 90 años), el 63 % eran varones, y el 91 % caucásicos. El 91 % de los pacientes presentaban un estado funcional EOCG de 0 o 1 y el 9 % de 2. El estudio incluyó a 249 pacientes con LLC y a 20 con LLP. En el momento basal el 45 % presentaban un estado clínico avanzado (Estado II o IV de Rai), el 35 % al menos un tumor ≥5 cm, el 39 % anemia, el 23 % trombocitopenia, el 16 % elevación de la microglobulina β2>3500 mcg/L, el 47 % clearance de creatinina (CrCl) <60 ml/min, el 20 % deleción del 11q, el 47 % del 17p/mutación TP53 (TP53) y el 44 % el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) no mutado.

La SLP evaluada por el CRI aplicando los criterios del Grupo de trabajo internacional para el LLC (IWCLL) indicó un 84 % de reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o progresión en el brazo de ibrutinib. En la **Tabla 3** se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el **Estudio 3** y en las **Figuras 2** y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la supervivencia global (SG), respectivamente. Hubo una mejora sostenida de plaquetas o hemoglobina estadísticamente significativa en la población por intención de tratar (ITT) a favor de ibrutinib frente a clorambuclo. En los pacientes con citopenias en el momento basal, la mejora hematológica sostenida fue: plaquetas 77,1 % frente a 42,9 %, y hemoglobina 84,3 % frente a 45,5 % para ibrutinib y clorambuclo, respectivamente.

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 136	Clorambuclo N= 133
SLP*		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	18,9 (14,1-22,0)
HR (IC 95 %)	0,161 (0,091- 0,283)	
TRG* (RC + RP)	82,4 %	35,3 %
Valor p	<0,0001	
SG*		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95 %)	0,163 (0,048- 0,558)	

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

* Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses.

^ Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos p <0,005 para SG

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 3

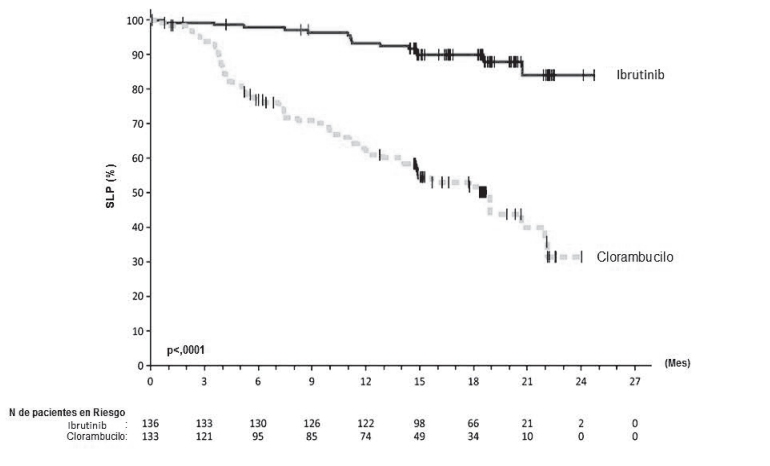
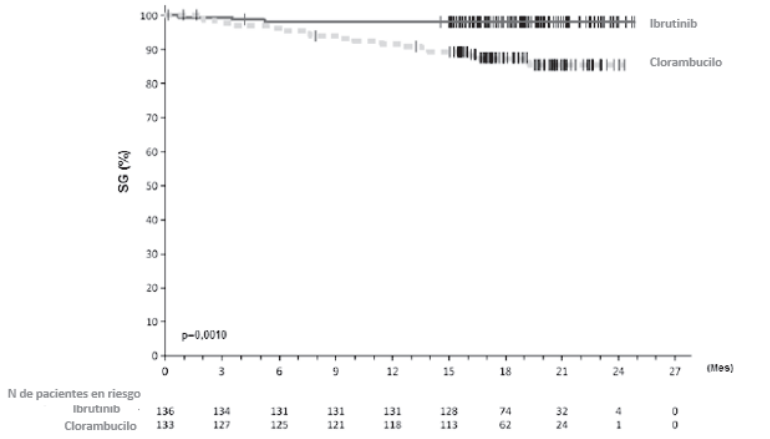


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio 3

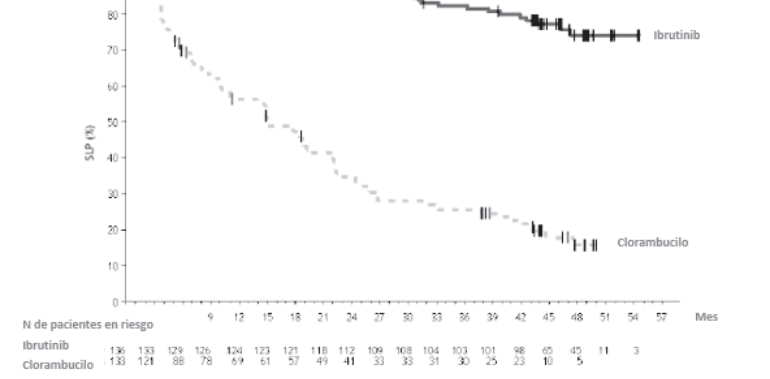


Seguimiento durante 48 meses

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 48 meses, en el **Estudio 3** y su estudio de extensión, se observó una reducción del 86 % del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de ibrutinib. La mediana de la SLP evaluada por el investigador no se alcanzó en el brazo de ibrutinib y fue de 15 meses (IC 95 %: 10,22- 19,35) en el brazo de clorambuclo (HR=0,14 [IC 95 %: 0,09- 0,21]). La SLP estimada a los 4 años fue del 73,9 % con ibrutinib y del 15,5 % con clorambuclo. En la **Figura 4** se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 91,2 % en el brazo de ibrutinib y del 36,8 % en el de clorambuclo. La tasa de RC según los criterios del IWCLL fue del 16,2 % con ibrutinib y del 3,0 % con clorambuclo. En el momento del seguimiento a largo plazo, un total de 73 sujetos (54,9 %) que fueron aleatorizados originalmente al brazo de clorambuclo recibieron posteriormente ibrutinib tras cambiar de grupo de ibrutinib. La estimación de referencia de Kaplan-Meier de la SG a los 48 meses fue del 85,5 % en el grupo de ibrutinib.

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

N de pacientes en riesgo	Ibrutinib	Clorambuclo
136	134	131
128	127	121
121	121	118
118	118	111
108	108	94
94	94	62
74	74	32
44	44	1
30	30	0
22	22	0
10	10	0
4	4	0
1	1	0
0	0	0



Tratamiento combinado

La seguridad y la eficacia de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP no tratados previamente se evaluaron en un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto (**Estudio 4**) de ibrutinib en combinación con obinutuzumab frente a clorambuclo en combinación con obinutuzumab. Los pacientes tenían 65 años o más, o <65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por CrCl <70 ml/min o presencia de deleción 17p/mutación TP53. Los pacientes (N=229) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 420 mg diarios de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o 0,5 mg/kg de clorambuclo en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1000 mg de obinutuzumab en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, y después tratamiento el día 1 en los 5 ciclos posteriores (total de 6 ciclos de 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 71 años (intervalo: 40 a 87 años), el 64 % eran hombres y el 96% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 (48 %) o 1-2 (52 %). El estudio incluyó 214 pacientes con LLC y 15 con LLP. En el momento basal, el 52 % presentaban un estado clínico avanzado (Estado II o IV de Rai), el 32 % enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 44 % anemia, el 22 % trombocitopenia, el 28 % CrCl <60 ml/min y la mediana de la puntuación de enfermedades autoinmunes en genética (GRiS-G) era de 4 (intervalo de 0 a 12). En el momento basal, el 65 % de los pacientes presentaba LLC/LLP con factores de alto riesgo (deleción 17p/mutación TP53 [18 %], del 11q [15 %] o IGHV no mutado [54 %]).

La SLP evaluada por el CRI según los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 77 % en el riesgo de muerte o progresión en el brazo de ibrutinib. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de ibrutinib + obinutuzumab y fue de 18 meses en el de clorambuclo + obinutuzumab. Los resultados de eficacia del Estudio 4 se presentan en la **Tabla 4** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, en la **Figura 5**.

Criterio de valoración	Ibrutinib + obinutuzumab N= 113	Clorambuclo + obinutuzumab N= 116
Supervivencia libre de progresión*		
Número de eventos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC 95 %) meses	No alcanzada	19,0 (15,1-22,1)
HR (IC 95 %)	0,23 (0,15-0,37)	
Tasa de Respuesta Global (%)^	88,5	73,3
RC^ (%)	19,5	7,8
RP^ (%)	69,0	65,5

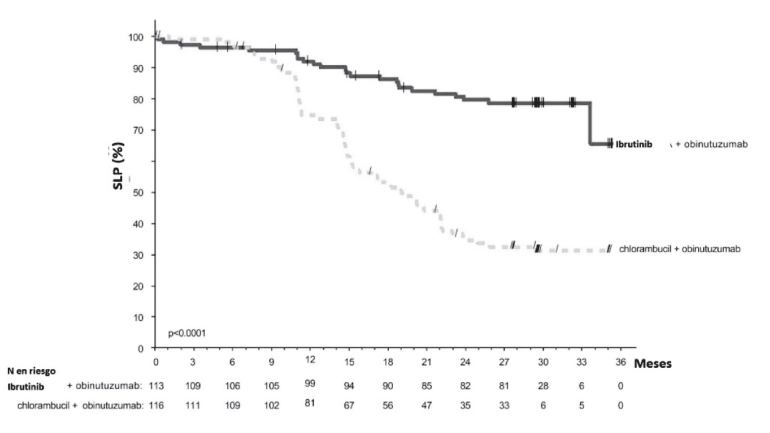
IC= intervalo de confianza; HR= *hazard ratio*; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

* Evaluado por CRI

^ Incluye 1 paciente en el grupo de ibrutinib + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación incompleta de médula (RC)

^ RP = nRP + RP

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 4



El efecto terapéutico de ibrutinib fue uniforme en toda la población con LLC/LLP de alto riesgo (mutación del17p/TP53, del11q o IGHV no mutado), el cociente de riesgo de la SLP (IC 95 %: 0,09-0,27), como se muestra en la **Tabla 5**. Las estimaciones de la tasa de SLP a los 2 años en la población con LLC/LLP de alto riesgo fueron del 78,8 % (IC 95 %: 67,3- 86,7) y 15,5 % (IC 95 %: 8,1- 25,2) en los brazos de ibrutinib + obinutuzumab y clorambuclo + obinutuzumab, respectivamente.

Tabla 5: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio 4)

	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los sujetos	229	0,231	0,145- 0,367
Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)			
Si	148	0,154	0,087- 0,270
No	81	0,521	0,221- 1,231
del17p/TP53			
Si	41	0,109	0,031- 0,380
No	188	0,275	0,166- 0,455
FISH			
del17p	32	0,141	0,039- 0,506
del11q	35	0,131	0,030- 0,573

Otras	162	0,302	0,176- 0,520
IGHV no mutado			
Si	123	0,150	0,084- 0,269
No	91	0,300	0,120- 0,749
Edad			
<65	46	0,293	0,122- 0,705
≥65	183	0,215	0,125- 0,372
Enfermedad voluminosa			
<5 cm	154	0,289	0,161- 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085- 0,398
Estado de Rai			
0/II/II	110	0,221	0,115- 0,424
III/IV	119	0,246	0,127- 0,477
ECOG según CRD			
0	110	0,226	0,110- 0,464
1-2	119	0,239	0,130- 0,438

Razón de riesgo basada en análisis no estratificados

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 25

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

Se observaron relaciones relacionadas con la evolución de grado 3 o 4 en el 1 % de los pacientes tratados con ibrutinib + rituximab y en el 16 % de los tratados con placebo + rituximab.

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

Análisis final a 63 meses de seguimiento

Con un seguimiento global de 63 meses, los resultados de eficacia evaluados por el CRI en el momento del análisis final se muestran en la **Tabla 13** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la **Figura 10**. La razón de riesgo de la SLP para los pacientes no tratados previamente (0,31 [IC 95 %: 0,14 - 0,69]) y para los previamente tratados (0,22 [IC 95 %: 0,11 - 0,43]) fueron consistentes con la razón de riesgo de la SLP para la población ITT.

Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes con MW en Estudio 11 (análisis final) *

Criterio de valoración		Ibrutinib + rituximab N= 75	Placebo + rituximab N= 75
Supervivencia libre de progresión^{a,b}			
Número de eventos (%)		22(29)	50 (67)
Mediana (IC 95 %) meses		No alcanzada	20,3 (13,0-27,6)
HR (IC 95 %)		0,25 (0,15- 0,42)	
Valor p		< 0,0001	
THST			
Mediana (IC 95 %), meses		No alcanzada	18,1 (11,1- 33,1)
HR (IC 95 %)		0,1 (0,05- 0,21)	
Mejor respuesta global (%)			
RC		1,3	1,3
RPMB		29,3	4,0
RP		45,3	25,3
RM		16,0	13,3
Tasa de respuesta global (RC+ RPMB+ RP+ RM) c (%)			
Mediana de la DR global, meses (intervalo)		No alcanzada (2,7- 58,9+)	27,6 (1,9- 55,9+)
Tasa de respuesta (RC + RPMB + RP)^{c,d} (%)			
Mediana de la DR, meses (intervalo)		No alcanzada (1,9+ 58,9+)	No alcanzada (4,6- 49,7+)
Tasa de mejoría mantenida de la hemoglobina^{e,f} (%)			
		77,3	42,7

IC= intervalo de confianza; RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; RC= respuesta completa; HR= Hazard ratio; RM= respuesta menor; NE= no evaluado; THST= tiempo hasta el siguiente tratamiento

^aMediana del tiempo de seguimiento en el estudio: 49,7 meses

^bEvaluado por CRI.

^cLas estimaciones de la SLP a 4 años fueron 70,6 % (IC 95 %: 58,1 - 80,0) en el brazo de Ibrutinib+ R versus 25,3 % (IC 95 %: 16,3 - 36,6) en el brazo de placebo + R.

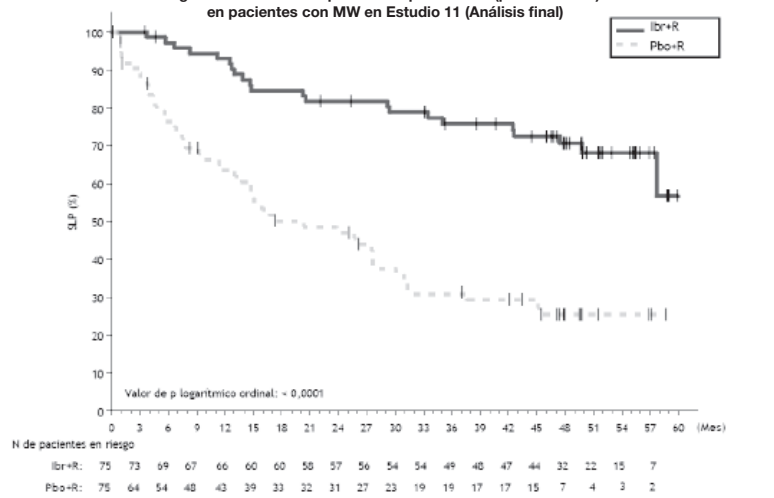
^dValor p asociado con la tasa de respuesta fue <0,0001.

^eLa tasa de respuesta fue del 76 % vs 41 % en pacientes no tratados previamente y 76 % vs 22 % en pacientes tratados previamente en el brazo de Ibrutinib + R vs el brazo de placebo + R, respectivamente.

^aDefinida como un aumento >2 g/dl con respecto al valor basal (con independencia del valor basal) o como un aumento >11 g/dl con una mejora >0,5 g/dl si el valor basal era <11 g/dl.

^bDefinida como un aumento >2 g/dl con respecto al valor basal (con independencia del valor basal) o como un aumento >11 g/dl con una mejora >0,5 g/dl si el valor basal era <11 g/dl.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en pacientes con MW en Estudio 11 (Análisis final)



El Estudio 11 tuvo un grupo de monoterapia que incluyó a 31 pacientes con WM previamente tratados en los cuales fracasó el tratamiento previo con rituximab y recibieron ibrutinib en monoterapia. La mediana de edad fue 67 años (intervalo: 47 a 90 años). El 81 % de los pacientes tenía un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 19 % de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue 4 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). Con un seguimiento global de 61 meses, la tasa de respuesta observada según el CRI fue del 77 % (0 % RC, 29 % RPMB, 48 % RP). La mediana de DR fue 33 meses (intervalo de 2,4 a 60,2+ meses). La TRG observada según el CRI fue 87% (0% RC, 25% RPMB, 61% RP, 10% RM). La mediana de duración de la respuesta global fue 39 meses (intervalo de 2,0 a 60,2+ meses).

Linfoma de la Zona Marginal

La seguridad y eficacia de ibrutinib en LNZM se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (**Estudio 12**) en pacientes que recibieron el mismo tratamiento previo. El análisis de eficacia incluyó 63 pacientes con 3 subtipos de LNZM: tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT; N= 32), nodal (N= 17) y esplénico (N=14). La mediana de edad fue 66 años (intervalo: 30 a 92 años), el 59 % eran mujeres y el 84 % caucásicos. El 92 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 8 % de 2. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 3,8 años y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: 1 a 9 tratamientos). Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un CRI aplicando los criterios adoptados del Grupo de trabajo internacional en linfoma maligno. Las respuestas evaluadas por el CRI se muestran en la **Tabla 14**.

Tabla 14: TRG y DR según evaluación del CRI en pacientes con LNZM en el Estudio 12

		Total (N= 63)
Tasa de Respuesta (RC + RP), (%)		46,0
IC 95 %		(33,4 - 59,1)
RC (%)		3,2
RP (%)		42,9
Mediana de la DR meses (intervalo)		NE (16,7- NE)

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa; NE= no evaluado

Mediana del tiempo de seguimiento = 19,4 meses.

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

Enfermedad Injerito Contra Huésped Crónica

La seguridad y eficacia de ibrutinib en EICH crónica se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (**Estudio 13**) en 42 pacientes con EICH crónica después del fracaso del tratamiento de primera línea con corticosteroides y que requieren tratamiento adicional. La mediana de edad fue 56 años (intervalo: 19 a 74 años), el 52 % de los pacientes eran hombres y el 43 % caucásicos. Las neoplasias malignas subyacentes más comunes que condujeron a trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y LLC. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EICH crónica fue 14 meses, la mediana del número de tratamientos previos (intervalo: 1 a 4 tratamientos) y el 60 % de los pacientes tenían una puntuación en la escala Karnofsky (KPS) ≥80. El 88 % de los pacientes presentaban al menos 2 órganos involucrados al inicio del estudio, siendo los involucrados con mayor frecuencia la boca (86 %), piel (81 %) y tracto gastrointestinal (33 %). La mediana de la dosis diaria de corticosteroides (prednisona o equivalentes de prednisona) en el momento basal fue 0,3 mg/kg/día y 52 % de los pacientes recibían inmunosupresores además de los corticosteroides sistémicos. La profilaxis de las infecciones se realizó según las pautas institucionales, el 79 % recibió combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima y el 64 % derivados de triazol.

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores aplicando los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH) 2005 con dos modificaciones para alinearlos con los criterios actualizados 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 15**.

Tabla 15: Mejor TRG y Tasa de respuesta sostenida según evaluación del investigador en pacientes con EICH crónica en el Estudio 13

		Total (N= 42)
Tasa de Respuesta Global		28 (67 %)
IC 95 %		(51- 80 %)
RC		9 (21 %)
RP		19 (45 %)
Tasa de respuesta sostenida^a		20 (48 %)

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa

^aEvaluación del investigador según los criterios de respuesta de NIH 2005 con dos modificaciones (agregación de "no evaluable" para los órganos con anomalías no-EICH crónicas y el cambio en la puntuación del órgano de 0 a 2 no se consideró progreso de la enfermedad).

^bLa tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que lograron una RC o RP sostenida durante al menos 20 semanas.

La mediana del tiempo de respuesta que coincidió con la primera evaluación de respuesta programada fue 12,3 semanas (intervalo: 4,1 a 42,1). Se observaron respuestas en todos los órganos involucrados para EICH crónica (globo, boca, tracto gastrointestinal y hígado). Los resultados de TRG fueron respaldados por análisis exploratorios de los síntomas reportados por el paciente que mostraron al menos una disminución de 7 puntos en *Leae Symptom Scale* en 24 % (10/42) de los pacientes en al menos 2 consultas consecutivas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T_{max} de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (N= 8) fue del 2,9 % (IC 90 %: 2,1 -3,9 %) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de linfocitos B. La exposición a ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada). El área bajo la curva (AUC) en el estudio estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de media (desviación estándar) de 705 ng h/mL. La exposición a ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% ($AUC_{0-\infty}$) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) 2 horas después de un desayuno rico en grasas. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más alta. En individuos sanos en ayunos a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol al día durante 5 días, comparado con ibrutinib solo, las razones de media geométrica (IC 90 %) fueron 68 % (68 - 102 %), 92 % (78 - 116 %) y 38 % (26-53 %) para AUC_{0-24} h, $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} , respectivamente.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% no dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 1000 ng/mL. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (V_{dss}) fue aproximadamente 1000 L.

Metabolismo

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

Eliminación

El *clearance* aparente (CL/F) es de aproximadamente 1000 L/h. La semivida de ibrutinib es de 4 a 13 horas. Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina en mayor parte a través de las heces. Después de la administración de una dosis única oral de ibrutinib radiomarcado con C^{14} a personas sanas, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose mayor parte (80 %) por heces y <10 % por orina. Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1 % del medicamento radiomarcado excretado por las heces y media fue excretado por orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indica que la edad no influye significativamente en el *clearance* de ibrutinib de la circulación.

Población pediátrica

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

Sexo

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

Raza

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

Peso corporal

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

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal de ibrutinib es mínima; la insuficiencia urinaria de metabolitos es <10 % de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <25 mL/min) o en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un estudio en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se les administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7, 6,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib ($AUC_{0-\infty}$) y en la exposición a metabolitos de ibrutinib (AUC_{0-24} h), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=6, Clase C de Child-Pugh), respectivamente.

La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0 %, un 3,8 % y un 4,8 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3 % en el plasma de los controles sanos empapados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC_{free}) es de 4,1; 3,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Se produjo un mayor índice que ibrutinib no sustrato de la P-gp y de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidroclórico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp.

Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) *in vitro*.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Linfoma de Células del Manto y Linfoma de la Zona Marginal

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM y LNZM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día. El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos perniciosa y Macroglobulinemia de Waldenström (MM)

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC/LPL y MM, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administre **VILANOR** en combinación con rituximab u obinituximab, considerar la administración de **VILANOR** antes de rituximab u obinituximab cuando se administren el mismo día.

Enfermedad Injerito Contra Huésped Crónica

La dosis recomendada para el tratamiento de EICH crónica es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día hasta progresión de la enfermedad, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere tratamiento de EICH crónica, se debe suspender **VILANOR** según evaluación médica.

Ajustes de dosis por reacciones adversas

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

En la **Tabla 16** se describen las modificaciones de dosis recomendadas.

Tabla 16: Ajuste de dosis por reacciones adversas

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM y LNZM después de la recuperación Dosis inicial: 560 mg/día	Modificación de la dosis para LLC/LPL, MM y EICH crónica después de la recuperación Dosis inicial: 420 mg/día
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con VILANOR	suspender el tratamiento con VILANOR

Ajustes de dosis por administración concomitante de inhibidores de ECP3A

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib. La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se usen conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

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

El tratamiento con ibrutinib se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier insuficiencia cardíaca grado 2, arritmias cardíacas grado 3, toxicidad no hematológica grado ≥3, neutropenia grado 3 o mayor con infección fiebre, o toxicidades hematológicas grado 4.

Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con ibrutinib a la dosis recomendada por las tablas a continuación.

Las modificaciones de dosis recomendadas se describen en la **Tabla 17**.

Tabla 17: Modificaciones de la dosis recomendada para acontecimientos no cardíacos

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

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

A continuación, se indican las modificaciones de la dosis recomendada para insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas:

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

1. Evaluar el balance beneficio/riesgo antes de reanudar el tratamiento

Dosis alteradas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios con ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl >30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl ≤30 mL/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se los vigilará estrechamente por si presentan signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar la aparición de signos de toxicidad debido a **VILANOR** y seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis sea necesario. No se recomienda administrar **VILANOR** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

No en los estudios clínicos de ibrutinib se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ibrutinib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

VILANOR se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir, romper ni masticar. **VILANOR** no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En los pacientes tratados con ibrutinib está contraindicado el uso de preparados que contengan la *hierba de San Juan* o *hipérico*.

ADVERTENCIAS

Eventos hemorrágicos

Se han notificado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos leves, como hematomas, contusiones, epistaxis y petequias, y graves, en algunos casos fatales, como hemorragia digestiva, hemorragia intracranial (incluyendo hematomas subaracnoideales) y hematuria. No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K junto con ibrutinib.

No uso de ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) puede aumentar el riesgo de hemorragias graves. Se observó un mayor riesgo de hemorragias con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando es coadministrado con ibrutinib, y monitorizar los signos y síntomas de sangrado.

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

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

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

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (>40000/mm³) puede aumentar el riesgo de leucostasis. Los pacientes deben considerar apagar temporalmente la administración de ibrutinib y vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y citoreducción, según este indicado.

Rotura del bazo

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

Infecciones

En pacientes tratados con ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, pruebas anormales en la función hepática, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antimicrobiano según este indicado. Se debe considerar profilaxis de acuerdo con los estándares de tratamiento de pacientes con aumento de infecciones oportunistas.

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

Han ocurrido casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos mortales, tras el uso de ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante. Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. La LMP se sospecha de ibrutinib se debe evaluar al paciente con un neurologo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Se han presentado casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con ibrutinib.

Citopenias

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita

Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con ibrutinib. Se han notificado casos de fibrilación auricular e aleteo auricular especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se debe vigilar de manera periódica a todos los pacientes por si presentan manifestaciones cardíacas, incluyendo arritmia e insuficiencia cardíacas. Se debe realizar una evaluación clínica y un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que presenten síntomas de arritmia, mareos o desvanecimiento o disnea de aparición reciente.

En pacientes que presenten signos u/o síntomas de taquiarritmia ventricular, se debe interrumpir temporalmente ibrutinib y realizar una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

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

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

Se han producido arritmias cardíacas fatales y graves con el tratamiento con ibrutinib.

En ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca en el 1 % de 4896 pacientes que recibieron ibrutinib, incluyendo pacientes a quienes se les administró como régimen de monoterapia no aprobada o en combinación. Estas reacciones adversas ocurrieron en personas con o sin enfermedades cardíacas preexistentes. Los pacientes con comorbilidades cardíacas pueden encontrarse en mayor riesgo para estos eventos. En los ensayos clínicos se reportaron taquiarritmias ventriculares grado 3 o mayores en el 0,2% y fibrilación auricular y aleteo (flutter) auricular grado 3 o mayores en el 3,7% de 4896 pacientes que recibieron ibrutinib, incluyendo a quienes se les administró como régimen de monoterapia no aprobada o en combinación.

Estos eventos ocurrieron particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíacos incluyendo hipertensión y diabetes mellitus, antecedentes de arritmias cardíacas y en pacientes con infecciones agudas.

Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la a insuficiencia cardíaca, la aparición de arritmias y la función cardíaca. Se debe monitorizar la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca, la aparición de arritm