

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

140 mg, 280 mg, 420 mg y 560 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VILANOR 140 mg** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: De acuerdo a la fórmula aprobada en el registro sanitario

Cada comprimido recubierto de **VILANOR 280 mg** contiene: Ibrutinib 280 mg. Excipientes: De acuerdo a la fórmula aprobada en el registro sanitario

Cada comprimido recubierto de **VILANOR 420 mg** contiene: Ibrutinib 420 mg. Excipientes: De acuerdo a la fórmula aprobada en el registro sanitario

Cada comprimido recubierto de **VILANOR 560 mg** contiene: Ibrutinib 560 mg. Excipientes: De acuerdo a la fórmula aprobada en el registro sanitario

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos. Inhibidores de la proteína cinasa. Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés)

Código ATC: L01EL01

INDICACIONESLeucemia linfocítica crónica (LLC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con delección 17p.

La eficacia clínica en pacientes adultos con LLC con delección 17p no tratados previamente se basa en el beneficio observado en pacientes con LLC con delección 17p que han recibido al menos un tratamiento previo. Los datos de ensayos clínicos en pacientes con LLC con delección 17p no tratados previamente son muy limitados.

- En combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con delección 17p.
- En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente. Los datos de los ensayos clínicos en combinación con rituximab en pacientes adultos con LLC con delección 17p son limitados.
- En combinación con venetoclax para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con delección 17p.
- Para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos una terapia previa, incluyendo aquellos con delección 17p.
- En combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Los datos de los ensayos clínicos en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes adultos con LLC con delección 17p son limitados.

Linfoma de células del manto (LCM)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario.

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.

Linfoma de zona marginal (LZM)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LZM que requieran terapia sistémica y hayan recibido al menos una terapia basada en anti-CD20.

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.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

La eficacia clínica se basa en las tasas de respuesta demostradas en un estudio de un solo grupo en pacientes adultos que habían recibido al menos una terapia previa.

- En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICHc)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con EICHc dependiente de esteroides o refractaria.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de VILANOR en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

Pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada (≥65 años): En estudios de pacientes con neoplasias de células B tratados con ibrutinib, no se observaron diferencias generales en la eficacia del tratamiento con ibrutinib entre pacientes ≥65 años de edad y pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas de Grado 3 o superiores, las reacciones adversas graves, las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del medicamento y las reacciones adversas mortales ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con ibrutinib que entre los pacientes más jóvenes.

Un estudio de 42 pacientes con EICHc tratados con ibrutinib no incluyó un número suficiente de pacientes ≥65 años de edad para determinar las diferencias en eficacia o seguridad entre pacientes mayores (≥65 años) y pacientes más jóvenes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Consideraciones posológicas**

- Considere una reducción de la dosis a 140 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh clase A).
- Si debe utilizarse un inhibidor moderado o potente del CYP3A, considere una reducción de la dosis.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis**Dosis recomendada**

Leucemia linfocítica crónica (LLC) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada de VILANOR para LLC o MW es de 420 mg una vez al día.

Cuando se administra como agente único, VILANOR se administra hasta la progresión de la enfermedad o si el paciente ya no lo tolera.

Cuando se administra en combinación, VILANOR se administra de la siguiente manera:

- En pacientes con LLC no tratada previamente, VILANOR se puede usar en combinación con obinutuzumab o rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere. Para obtener información sobre la dosificación de obinutuzumab o rituximab, consultar los prospectos correspondientes.
- En pacientes con LLC no tratada previamente, VILANOR se puede utilizar en combinación con venetoclax durante una duración fija del tratamiento. VILANOR debe administrarse como agente único durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de VILANOR más venetoclax, comenzando en el ciclo 4. Venetoclax debe administrarse según el prospecto venetoclax.
- En pacientes con LLC previamente tratados, VILANOR puede utilizarse en combinación con bendamustina y rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o ya no sea tolerado por el paciente. Para obtener información sobre la dosificación de bendamustina y rituximab, consultar los prospectos correspondientes.
- En pacientes con MW, VILANOR se puede utilizar en combinación con rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o ya no sea tolerado por el paciente. Para obtener información sobre la dosificación y administración de rituximab, ver el prospecto.
- Cuando administre VILANOR en combinación con rituximab u obinutuzumab, considere administrar VILANOR antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administre el mismo día.

Linfoma de células del manto (LCM) y Linfoma de zona marginal (LZM)

La dosis recomendada de VILANOR para LCM o LZM es de 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no la tolere.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICHc)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

La dosis recomendada de VILANOR para la EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, la recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o hasta que el paciente ya no la tolere. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, se debe suspender VILANOR teniendo en cuenta la evaluación médica de cada paciente.

Al inicio del tratamiento con VILANOR, se ha observado un aumento reversible en los recuentos de linfocitos, a menudo asociado con una reducción de las linfadenopatías, en la mayoría de los pacientes con LLC y en algunos pacientes con LCM. Esta linfocitosis observada puede ser un efecto farmacodinámico de la inhibición de la localización y adhesión celular mediada por la Tirosina Cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), y no debe considerarse una enfermedad progresiva en ausencia de otros hallazgos clínicos.

Ajuste de dosis

El tratamiento con VILANOR debe interrumpirse por cualquier nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca de Grado 2, arritmias cardíacas de Grado 3, toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 , neutropenia de Grado ≥ 3 con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de Grado 4. Una vez que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al basal (recuperación), reanude el tratamiento con VILANOR a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

Las modificaciones de dosis recomendadas para eventos no cardíacos se proporcionan en Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para eventos no cardíacos

Eventos	Ocurrencia de toxicidad	Modificación de la dosis de LLC/MW/EICHc después de la recuperación	Modificación de la dosis de LCM/LZM después de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4	Primero	reiniciar con 280 mg al día	reiniciar con 420 mg al día
Neutropenia de grado 3 o 4 con infección o fiebre	Segundo	reiniciar con 140 mg al día	reiniciar con 280 mg al día
Toxicidades hematológicas de Grado 4	Tercero	discontinuar VILANOR	

Las modificaciones de dosis recomendadas para eventos de insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas se describen en Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para eventos de insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas

Eventos	Ocurrencia de toxicidad	Modificación de la dosis de LLC/MW/EICHc después de la recuperación	Modificación de la dosis de LCM/LZM después de la recuperación
Insuficiencia cardíaca de Grado 2	Primero	reiniciar con 280 mg al día	reiniciar con 420 mg al día
	Segundo	reiniciar con 140 mg al día	reiniciar con 280 mg al día
	Tercero	discontinuar VILANOR	
Arritmias cardíacas de Grado 3	Primero	reiniciar con 280 mg al día [†]	reiniciar con 420 mg al día [†]
	Segundo	discontinuar VILANOR	
Insuficiencia cardíaca de Grado 3 o 4 Arritmias cardíacas de Grado 4	Primero	discontinuar VILANOR	

[†] Evaluar el beneficio-riesgo antes de reanudar el tratamiento.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de inhibidores moderados y potentes del CYP3A aumenta la exposición de ibrutinib. Evite el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor del CYP3A fuerte o moderado, ver las recomendaciones de dosificación en Tabla 3. Después de suspender el inhibidor potente o moderado del CYP3A, reanude la dosis anterior de ibrutinib si se había ajustado o interrumpido. No se requiere ajuste de dosis en combinación con inhibidores leves. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por toxicidad. Siga las pautas de modificación de la dosis según sea necesario.

Tabla 3: Uso con inhibidores de CYP3A

Población de pacientes	Fármaco coadministrado	Dosis de ibrutinib recomendada para la duración del uso del inhibidor ^a
Neoplasias de células B	• Inhibidores leves de CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajuste de dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores moderados de CYP3A 	280 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A. Modificar la dosis según recomendación.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol 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 durante el uso del inhibidor del CYP3A. Modificar la dosis según recomendación.
	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazol suspensión 200 mg tres veces o 400 mg dos veces al día Posaconazol intravenoso 300 mg una vez al día Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día 	Evitar el uso concomitante. Interrumpir la dosis según recomendación.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores potentes del CYP3A 	Se debe evitar el uso concomitante y se debe considerar una alternativa con menor potencial inhibidor del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con ibrutinib temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A.
Enfermedad crónica de injerto contra huésped	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores leves de CYP3A 	420 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores moderados de CYP3A 	420 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis.
	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol 200 mg dos veces al día Posaconazol en dosis menores o iguales a 200 mg dos veces al día (suspensión) 	280 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día Posaconazol intravenoso 300 mg una vez al día 	140 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A.
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores potentes de CYP3A Posaconazol en dosis superiores a 200 mg dos veces al día (suspensión) o 300 mg una vez al día (tableta de liberación retardada) * 	Se debe evitar el uso concomitante y se debe considerar una alternativa con menor potencial inhibidor del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con VILANOR temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A.
* El posaconazol en dosis más altas incluye la suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, y la inyección intravenosa de posaconazol 300 mg una vez al día.		
ª Basado en una combinación de datos observados y simulaciones farmacocinéticas basadas en fisiología.		

Poblaciones y condiciones especiales

Pacientes pediátricos (<18 años): No se ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años): No se requiere ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Se debe mantener la hidratación.

Insuficiencia hepática: VILANOR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C). Si se considera que el beneficio supera el riesgo en un paciente con insuficiencia hepática leve (Child Pugh clase A), se debe considerar una reducción de la dosis a 140 mg. Supervisar con mayor frecuencia a los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Administración

VILANOR debe administrarse por vía oral, con o sin alimentos, con un vaso de agua una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día. VILANOR debe tragarse entero con agua y no debe abrirse, romperse ni masticarse. VILANOR no debe tomarse con jugo de pomelo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg****Dosis omitida**

Si no se toma una dosis de VILANOR a la hora programada, se puede tomar lo antes posible el mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES

Ibrutinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ibrutinib o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Advertencias y precauciones graves**

VILANOR sólo debe ser prescrito por un médico calificado con experiencia en el uso de agentes anticancerígenos.

- Se han notificado eventos hemorrágicos graves, algunos mortales
- VILANOR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave
- Se han reportado arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca mortales y graves
- Se debe evitar el uso concomitante de VILANOR con un inhibidor potente de CYP3A

Carcinogénesis y mutagénesisSegundas neoplasias primarias

En la base de datos de seguridad agrupada, se produjeron cánceres de piel no melanoma en el 5% de los pacientes tratados con ibrutinib. Se produjeron neoplasias no relacionadas con la piel en el 3% de los pacientes de la base de datos de seguridad agrupada. Supervisar a los pacientes para detectar la aparición de cánceres de piel no melanoma.

CardiovascularArritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca

Se han producido arritmias cardíacas graves y mortales o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con ibrutinib. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden correr un mayor riesgo de eventos, incluyendo eventos cardíacos fatales repentinos. Se produjeron muertes por causas cardíacas o muertes repentinas en el 1% de los 4896 pacientes que recibieron ibrutinib en ensayos clínicos, incluyendo pacientes que recibieron ibrutinib en monoterapia o regímenes combinados no aprobados.

Se notificaron taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor en 0,2%, fibrilación auricular de Grado 3 o mayor y aleteo auricular en 3,7%, y falla cardíaca de Grado 3 o mayor en 1,3% de 4896 pacientes que recibieron ibrutinib en ensayos clínicos, incluso en pacientes que recibieron ibrutinib en monoterapia o regímenes combinados no aprobados. Estos eventos se han producido particularmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíacos que incluyen hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca antes de iniciar ibrutinib. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento para detectar signos de deterioro clínico de la función cardíaca y deben ser manejados clínicamente. Considere una evaluación adicional (por ejemplo, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma), según lo indicado para pacientes en los que haya preocupaciones cardiovasculares. Considere los beneficios y riesgos del tratamiento con ibrutinib (incluyendo un posible aumento en el riesgo de hemorragia con el uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios) y siga las pautas de modificación de la dosis.

Prolongación del intervalo PR

Ibrutinib provoca una prolongación dependiente de la dosis y de la concentración del intervalo PR del electrocardiograma. Se debe tener precaución en pacientes con anomalías preexistentes del sistema de conducción (por ejemplo, Bloqueo AV de primer grado marcado o bloqueo AV de segundo o tercer grado, bloqueo sinoauricular) o antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, Taquiarritmias).

Hipertensión

En la base de datos de seguridad agrupada, se produjo hipertensión en el 18% de los pacientes tratados con ibrutinib. Se produjo hipertensión de grado 3 o 4 en el 8% de los pacientes. Según los datos disponibles de 1124 pacientes, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 meses (intervalo: 0,3 a 24 meses). Se ha observado un aumento de la prevalencia de hipertensión con el tiempo con el tratamiento con ibrutinib. Supervisar a los pacientes para detectar hipertensión de nueva

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

aparición o hipertensión que no se controle adecuadamente después de comenzar con ibrutinib. Ajustar los medicamentos antihipertensivos existentes y/o iniciar un tratamiento antihipertensivo según corresponda.

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e ictus isquémico, incluyendo muertes, con el uso de ibrutinib, con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión concomitante, aunque no se ha establecido la causalidad con ibrutinib. Se recomienda el monitoreo regular y el tratamiento adecuado de las condiciones que pueden contribuir a la ocurrencia de estos eventos.

Conducción y operación de maquinaria

Se han notificado con mucha frecuencia fatiga, mareos y astenia en pacientes que toman ibrutinib y deben tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Interacciones medicamentosas

El uso concomitante de ibrutinib y medicamentos que inhiben fuerte o moderadamente el CYP3A puede aumentar la exposición a ibrutinib de manera significativa. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A. No se deben consumir pomelos y naranjas de Sevilla durante el tratamiento con ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A. Si debe utilizarse un inhibidor del CYP3A potente o moderado.

El uso concomitante de ibrutinib y medicamentos que inducen fuertemente el CYP3A disminuye la exposición a ibrutinib y debe evitarse.

Endocrino y metabolismo**Síndrome de lisis tumoral**

Se ha notificado el síndrome de lisis tumoral (SLT) con la terapia con ibrutinib. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral antes del tratamiento. Supervise a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

Gastrointestinal**Diarrea**

En la base de datos de seguridad agrupada, se produjo diarrea en aproximadamente el 48% de los pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib, con diarrea de Grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes. En un estudio de 42 pacientes con EICHc tratados con ibrutinib, se produjo diarrea en el 36% de los pacientes, con diarrea de Grado 3 o 4 en el 10% de los pacientes.

Para prevenir la deshidratación, administre reemplazo de líquidos y electrolitos y medicamentos antidiarreicos según sea necesario. Siga la guía de modificación de la dosis de ibrutinib según sea necesario.

Hematológico**Citopenias**

En la base de datos de seguridad agrupada de pacientes tratados con ibrutinib como agente único, se notificaron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, que incluían neutropenia (14%), trombocitopenia (6%) y anemia (6%). Los pacientes deben tener sus hemogramas completos monitoreados mensualmente y sus dosis modificadas según sea necesario.

Linfocitosis

Tras el inicio de ibrutinib como agente único en estudios clínicos controlados de LLC, se produjo un aumento temporal en los recuentos de linfocitos (aumento $\geq 50\%$ desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de $5000/\mu\text{L}$) en la mayoría (57% a 69%) de pacientes; la mayoría (77% a 95%) de estos pacientes lograron la resolución. La mediana de tiempo hasta la linfocitosis emergente del tratamiento fue de 1 a 2 semanas, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12 a 14 semanas. En un estudio de pacientes con LLC no tratados previamente que recibieron ibrutinib en combinación con obinutuzumab, se produjo linfocitosis derivada del tratamiento en el 7% de los pacientes; la mediana del tiempo transcurrido hasta la linfocitosis derivada del tratamiento fue de aproximadamente 1 semana y la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución fue de aproximadamente 3 semanas; todos estos pacientes lograron la resolución. En un estudio de pacientes con LLC previamente tratados que recibieron ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR), se produjo linfocitosis en el 7% de los pacientes; la mediana del tiempo transcurrido hasta la linfocitosis derivada del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

tratamiento fue de aproximadamente 1 semana y la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución fue de aproximadamente 2 semanas; el 95% de estos pacientes logró la resolución.

En el estudio clínico de LCM, se produjo linfocitosis en el 35% de los pacientes; el 68% de estos pacientes logró la resolución. La mediana de tiempo hasta la linfocitosis emergente del tratamiento fue de 1,1 semanas, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8 semanas.

En el estudio clínico LZM, se produjo linfocitosis en el 11% de los pacientes; todos estos pacientes lograron la resolución. La mediana de tiempo hasta la linfocitosis emergente del tratamiento fue de 1,1 semanas, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11 semanas.

Se observó linfocitosis en menos del 1% de los pacientes con MW tratados con ibrutinib.

La linfocitosis puede ser un efecto farmacodinámico de la inhibición de la adhesión y el tránsito celular mediadas por la tirosina cinasa de Bruton (BTK) y no debe considerarse una enfermedad progresiva en ausencia de otros hallazgos clínicos.

Leucostasis

Se han notificado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Los casos se reportaron típicamente dentro de las dos a tres semanas posteriores al inicio de ibrutinib e incluyeron casos de hemorragia intracraneal, letargo, inestabilidad de la marcha y cefalea. Un alto número de linfocitos circulantes ($>400000/\mu\text{L}$) puede conferir un mayor riesgo. En pacientes con un alto número de linfocitos circulantes ($>400000/\mu\text{L}$), considere la posibilidad de suspender temporalmente el tratamiento con ibrutinib y controle de cerca a los pacientes para detectar signos de leucostasis, particularmente en pacientes que experimentan un aumento rápido del recuento de linfocitos por encima de $400000/\mu\text{L}$. Administrar cuidados de apoyo, incluida la hidratación y/o la citorreducción, según se indique.

Hemorragia

En la base de datos de seguridad agrupada, los eventos hemorrágicos mayores (Grado ≥ 3), incluida la hemorragia intracraneal (hematoma subdural, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea), sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior al procedimiento, ocurrieron en el 3% de los pacientes. Algunos eventos fueron fatales. Eventos de sangrado de cualquier grado, incluyendo contusión, epistaxis y petequias, ocurrieron en 48% de los pacientes tratados con ibrutinib, con y sin trombocitopenia. En ensayos clínicos, se ha reportado hemorragia ocular en 0.3%, hemorragia retiniana en 0,4% y hemorragia vítrea en 0,2% de los pacientes. BTK se expresa en plaquetas; sin embargo, el mecanismo de los eventos hemorrágicos no se comprende bien. Según los informes de eventos hemorrágicos mayores de la base de datos de seguridad global de ibrutinib de los ensayos clínicos y la exposición posterior a la comercialización, se observó un aumento numérico del riesgo de hemorragia en pacientes de mayor edad (>65 años), pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos, disminución del recuento de trombocitos al inicio, aumento del recuento de linfocitos al inicio y el uso de agentes anticoagulantes y/o antiagregantes. Los eventos hemorrágicos mortales se debieron a hemorragia del SNC en la mayoría de los casos.

En un estudio *in vitro* de la función plaquetaria humana, se demostró que ibrutinib tiene un efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno.

En estudios clínicos, los pacientes tratados con ibrutinib que usaban agentes antiplaquetarios o anticoagulantes concomitantes tuvieron un mayor riesgo de hemorragia mayor en comparación con aquellos sin estos fármacos concomitantes. Se observó un mayor riesgo de hemorragia mayor con anticoagulantes que con agentes antiplaquetarios. Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios ibrutinib si tenían antecedentes recientes de ictus o hemorragia intracraneal. La mayoría de los ensayos clínicos de ibrutinib excluyeron a los pacientes que requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No se han estudiado pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Ibrutinib debe utilizarse con precaución en pacientes que requieran anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria. Controle los signos y síntomas de sangrado. Si se requiere anticoagulación terapéutica, considere la posibilidad de suspender temporalmente el tratamiento con ibrutinib hasta que se logre una anticoagulación estable. Se deben evitar los suplementos que puedan tener un efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria, como el aceite de pescado, la linaza y las preparaciones de vitamina E.

Ibrutinib debe mantenerse al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía, y reiniciarse a criterio del médico, según el tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Hepático/Biliar/Pancreático**Insuficiencia hepática**

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Los pacientes con aspartato transaminasa sérica (AST) o alanina transaminasa (ALT) $\geq 3,0$ x límite superior de lo normal (ULN) fueron excluidos de los ensayos clínicos de ibrutinib. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento significativo en la exposición a ibrutinib. Dado que la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

insuficiencia hepática puede provocar coagulopatía, el riesgo de hemorragia asociado a ibrutinib puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Ibrutinib no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C). Los datos farmacocinéticos mostraron exposiciones comparables del ibrutinib libre en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) a los que se les administró una dosis de 140 mg y en pacientes sin insuficiencia hepática a los que se les administró una dosis diaria de 420 mg. Si se considera que el beneficio supera el riesgo en un paciente con insuficiencia hepática leve, se debe considerar una reducción de la dosis a 140 mg. Supervisar a los pacientes para detectar signos de toxicidad.

Inmune**Infecciones**

En la base de datos de seguridad agrupada, se produjeron infecciones (incluidas sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en aproximadamente el 70% de los pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib, con infecciones de Grado 3 o 4 en aproximadamente el 18% de los pacientes, e infecciones mortales en el 1% de los pacientes. En un estudio de 42 pacientes con EICHc tratados con ibrutinib, se produjeron infecciones en el 69% de los pacientes, con infecciones de Grado 3 o 4 en el 31% de los pacientes e infecciones mortales en el 5% de los pacientes.

La mayoría de los pacientes que reportaron infecciones, incluyendo aquellos con infecciones mortales, también tenían neutropenia. Se debe Supervisar a los pacientes para detectar fiebre, neutropenia e infección, y se debe instituir la terapia antiinfecciosa adecuada según esté indicado. Considere la profilaxis de acuerdo con el estándar de atención en pacientes que tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas. Dado que la exposición a ibrutinib puede verse afectada por los inductores e inhibidores del CYP3A, siga la guía de modificación de la dosis de ibrutinib según sea necesario durante el tratamiento antiinfeccioso.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con ibrutinib, aunque no se ha establecido la causalidad. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas (escalofríos, debilidad, confusión) y se debe instituir la terapia adecuada según esté indicado.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con ibrutinib, aunque no se ha establecido la causalidad. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas (ictericia, dolor abdominal, debilidad, fatiga, náuseas y vómitos), y se debe instituir el tratamiento adecuado según esté indicado.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Los pacientes deben medir su función renal y estado hepático basales, y el estado de coagulación antes del inicio de ibrutinib. Los pacientes también deben ser evaluados para detectar arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca antes del inicio de ibrutinib. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco o antecedentes de fibrilación auricular, o con infecciones agudas, deben evaluarse su ECG basal antes del inicio de ibrutinib.

Los pacientes tratados con ibrutinib deben ser supervisados para detectar síntomas de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infección, reactivación de la hepatitis B, fiebre, síndrome de lisis tumoral, hipertensión de nueva aparición o hipertensión que no esté adecuadamente controlada y sus recuentos sanguíneos completos se Supervisen mensualmente. Los niveles de creatinina sérica de los pacientes con insuficiencia renal deben controlarse periódicamente.

Consideraciones perioperatorias

Ibrutinib debe mantenerse al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía según el tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Renal**Insuficiencia renal**

Ibrutinib tiene un aclaramiento renal mínimo. No se han realizado estudios farmacocinéticos clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) fueron tratados en estudios clínicos sin ajuste de la dosis inicial. Se debe mantener la hidratación y supervisar los niveles de creatinina sérica periódicamente. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis.

Salud reproductiva: potencial femenino y masculino**Fertilidad**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

No se dispone de datos en humanos sobre los efectos de ibrutinib en la fertilidad. No se observaron efectos de ibrutinib sobre la fertilidad o la capacidad reproductiva en ratas macho o hembra.

Riesgo teratogénico

Con base en hallazgos en animales, ibrutinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas y no debe usarse durante el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y que utilicen medidas anticonceptivas altamente efectivas mientras reciben ibrutinib y durante los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

No se sabe si ibrutinib o sus metabolitos están presentes en el semen. Se debe advertir a los hombres que no tengan hijos ni donen espermatozoides mientras reciban ibrutinib y durante los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Respiratorio**Enfermedad pulmonar intersticial**

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo casos confirmados por biopsia, en pacientes tratados con ibrutinib.

Supervisar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de ILD. Aconseje a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Si se desarrollan síntomas, interrumpa ibrutinib, maneje adecuadamente, considere los riesgos y beneficios de ibrutinib antes de reanudar el tratamiento y siga la guía de modificación de la dosis. Si se confirma ILD, suspenda ibrutinib. En casos confirmados de ILD, se ha reportado recuperación con tratamiento médico y suspensión de ibrutinib.

Poblaciones especiales**Mujeres embarazadas**

No existen estudios adecuados y bien controlados de ibrutinib en mujeres embarazadas. En estudios con ratas preñadas, ibrutinib se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales) y una disminución del peso fetal. En estudios con conejas preñadas, ibrutinib se asoció a un aumento de la pérdida postimplantación y a malformaciones esqueléticas (esteréneas fusionadas). Con base en estos hallazgos, ibrutinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Ibrutinib no debe utilizarse durante el embarazo. Si se utiliza ibrutinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma ibrutinib, se debe advertir a la paciente del riesgo potencial para el feto.

No se sabe si ibrutinib o sus metabolitos están presentes en el semen. Los pacientes masculinos deben usar un condón si mantienen relaciones sexuales con una mujer embarazada mientras reciben ibrutinib y durante los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves a ibrutinib en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ibrutinib.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de ibrutinib en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes ≥65 años de edad tuvieron exposiciones sistémicas en estado estacionario más altas de ibrutinib y del metabolito dihidrodiol en comparación con los pacientes <65 años de edad.

En la base de datos de seguridad agrupada, el 50% de los pacientes con neoplasias malignas de células B tenían 65 años de edad o más. La neumonía de Grado 3 o superior se produjo con mayor frecuencia (≥5%) entre los pacientes de edad avanzada tratados con ibrutinib (9% de los pacientes ≥65 años frente al 3% de los pacientes <65 años de edad), además de la trombocitopenia de grado 3 o superior (9% de los pacientes ≥65 años frente al 4% de los pacientes <65 años). Las reacciones adversas graves de grado ≥3 también fueron reportadas con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes (43% frente al 28%, respectivamente), así como las reacciones adversas que provocaron la interrupción del fármaco (14% frente al 9%, respectivamente), además de las reacciones adversas mortales (6% frente al 2%, respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

Un estudio de 42 pacientes con EICHc tratados con ibrutinib no incluyó un número suficiente de pacientes ≥ 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

SOBREDOSIS

Existen datos limitados sobre los efectos de la sobredosis de ibrutinib. No se alcanzó la dosis máxima tolerada en el estudio de fase 1 en el que un pequeño número de pacientes recibió hasta 12,5 mg/Kg/día (1400 mg/día). En un estudio separado, un individuo sano que recibió una dosis de 1680 mg experimentó aumentos reversibles de las enzimas hepáticas de Grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe un antídoto específico para ibrutinib. Los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada deben ser monitoreados de cerca y recibir el tratamiento de apoyo adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen de reacciones adversas**Descripción general

La seguridad de ibrutinib se ha evaluado en estudios de desarrollo clínico completados, así como en el entorno posterior a la comercialización.

Estudios de leucemia linfocítica crónica (LLC)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ibrutinib en seis estudios clínicos controlados y aleatorizados (RESONATE-2 [Estudio PCYC-1115-CA], iLLUMINATE [Estudio PCYC-1130-CA], Estudio ECOG-1912, RESONATE [Estudio PCYC-1112 -CA], HELIOS [estudio LLC3001] y GLOW [estudio LLC3011]) y dos estudios clínicos abiertos de un solo grupo (estudio PCYC-1102-CA y CAPTIVATE [estudio PCYC-1142-CA]). Los estudios incluyeron pacientes con LLC tratados con 420 mg de ibrutinib al día, como agente único, en combinación con obinutuzumab, en combinación con rituximab, en combinación con bendamustina y rituximab, o en combinación con venetoclax.

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios ($\geq 20\%$) fueron diarrea, neutropenia, fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, anemia, hemorragia (incluyendo hematomas), artralgia, cefalea, tos, infección del tracto respiratorio superior, pirexia e hipertensión. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

Aproximadamente el 7% de los pacientes que recibieron ibrutinib en los estudios interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento ($\geq 0,5\%$) fueron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, neutropenia y erupción cutánea. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 9% de los pacientes.

Estudio de linfoma de células del manto (LCM)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ibrutinib en un estudio clínico de un solo grupo (estudio PCYC-1104-CA) que incluyó pacientes con LCM en recaída o refractario tratados con 560 mg de ibrutinib al día.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náuseas, disnea, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, edema periférico, vómitos, disminución del apetito, tos y trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, fibrilación auricular, dolor abdominal y diarrea.

Aproximadamente el 11% de los pacientes que recibieron ibrutinib en el estudio PCYC-1104-CA interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento fue el hematoma subdural (1,8%). Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 16% de los pacientes.

Estudio de linfoma de zona marginal (LZM)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ibrutinib en un estudio clínico de un solo grupo (estudio PCYC-1121-CA) que incluyó a 63 pacientes con LZM que habían recibido al menos una línea previa de terapia sistémica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas de Grado 3/4 que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron anemia, neumonía y fatiga.

El trece por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron diarrea, ILD (es decir, neumonitis, neumonía eosinofílica) y erupción cutánea. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 10% de los pacientes.

Estudios de macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a 420 mg de ibrutinib al día en pacientes con MW, como agente único o en combinación con rituximab en un estudio clínico de etiqueta abierta y de grupo único (estudio PCYC-1118E) y en un estudio clínico doble ciego aleatorizado, estudio de fase 3 controlado con un grupo de subestudio no aleatorizado (iINNOVATE [Estudio PCYC-1127-CA]).

Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en los estudios de MW ($\geq 20\%$) fueron hemorragia (por ejemplo, Hematomas), diarrea, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y neutropenia. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, neumonía, hipertensión, fibrilación auricular y trombocitopenia.

El cinco por ciento de los pacientes que recibieron ibrutinib en el estudio PCYC-1118E e iINNOVATE interrumpieron el tratamiento con ibrutinib debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de ibrutinib ocurrieron en el 14% de los pacientes.

Estudio de enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ibrutinib en un estudio clínico abierto (Estudio PCYC-1129-CA) que incluyó pacientes con EICHc que fracasaron en la terapia con corticosteroides de primera línea y requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas más frecuentes en el estudio de EICHc ($\geq 20\%$) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. El 45% de los pacientes experimentó reacciones adversas de grado 3/4. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron fatiga, diarrea, neumonía, sepsis e hipopotasemia. Se produjo fibrilación auricular en un paciente (2%), que fue de Grado 3. Se produjeron reacciones adversas graves en el 52% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (2 o más pacientes) fueron neumonía, sepsis (shock séptico), celulitis, cefalea y pirexia. Hubo dos eventos fatales, un caso de neumonía y un caso de aspergilosis pulmonar.

En el 24% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento, siendo las más frecuentes la fatiga y la neumonía. En el 26% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron una reducción de la dosis.

Cáncer de piel no melanoma

La incidencia de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con ibrutinib fue de aproximadamente 6% en los estudios pivotaes de fase 2 y 3 en pacientes con LLC, LCM, LZM, MW y EICHc.

Enfermedad pulmonar intersticial

La incidencia de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con ibrutinib fue del 2% (el 0.3% se consideró como de Grado 3 o 4 y se reportó un solo caso fatal (0.1%)) en los estudios pivotaes de fase 2 y 3 en pacientes con LLC, LCM, LZM, MW y EICHc.

Fibrilación auricular

En los ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con LLC, la fibrilación auricular se notificó con mayor frecuencia en pacientes tratados con 420 mg diarios de ibrutinib (8%; Grado 3 + 4, 3%) que en los brazos de comparación (1.5%; Grado 3 + 4, 0.4%).

En un ensayo clínico de fase 2 de un solo grupo en pacientes con LCM (estudio PCYC-1104), se notificó fibrilación auricular en el 10% (Grado 3 + 4, 6%) de los pacientes tratados con 560 mg diarios de ibrutinib.

En el ensayo clínico aleatorizado en pacientes con MW (iINNOVATE), se notificó fibrilación auricular con mayor frecuencia en pacientes tratados con 420 mg diarios de ibrutinib en combinación con rituximab (15%; Grado 3 + 4, 12%) que en el placebo + rituximab brazo comparador (3%; Grado 3 + 4, 1%). En los ensayos de un solo grupo en pacientes con MW (estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

PCYC1118E y el grupo de tratamiento con agente único de iNNOVATE), se notificó fibrilación auricular en el 5% (Grado 3 + 4, 2%) de los pacientes tratados con 420 mg diarios de ibrutinib como agente único.

Seguridad a largo plazo

Los datos de seguridad a largo plazo indican que, en general, no existe una toxicidad acumulada o única de aparición tardía con el tratamiento continuo con ibrutinib. Los datos de seguridad a largo plazo se basan en estudios en pacientes con LLC/linfoma de linfocitos pequeños (SLL) (n=808; n=162 sin tratamiento, en recaída/refractario n=646) tratados con ibrutinib como agente único o en combinación durante una mediana de 51 meses (intervalo, 0.2 a 98 meses) con el 70% y el 52% de los pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente, y estudios en pacientes con LCM (n=370) tratados con ibrutinib durante una mediana de 11 meses (intervalo, 0 a 87 meses) con 31% y 17% de los pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La prevalencia de hipertensión aumentó: año 0-1, 10% (Grado ≥3, 4%); año 1-2, 13% (Grado ≥3, 6%); año 23, 19% (Grado ≥3, 8%); año 34, 19% (Grado ≥3, 9%); y año 4-5, 21% (Grado ≥3, 9%); la incidencia para el período de 5 años fue del 20% (Grado ≥3, 11%).

Reacciones adversas de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos; por lo tanto, puede no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a los medicamentos en el uso real.

Las reacciones adversas presentadas en esta sección son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de ibrutinib según la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de forma fiable una relación causal con ibrutinib en casos individuales.

Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente

Terapia de agente único

Las reacciones adversas descritas en 4 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib con una mediana de duración de 17,4 meses, que es aproximadamente 2,5 veces la mediana de exposición al clorambucilo de 7,1 meses en RESONATE-2 (Estudio PCYC-1115-CA). Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 9.

Tabla 4: Reacciones adversas [†] notificadas por RESONATE-2

Clase de órganos del sistema Reacción adversa	Ibrutinib (N=135)		Clorambucilo (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	6	1	1	0
Trastornos oculares				
Ojo seco	17	0	5	0
Aumento del lagrimeo	13	0	6	0
Visión borrosa	13	0	8	0
Reducción de la agudeza visual	11	0	2	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Estomatitis *	14	1	4	1
Dispepsia	11	0	2	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico	19	1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección cutánea *	15	2	3	1
Neumonía *	14	8	7	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiponatremia	7	3	1	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Carcinoma de células basales	9	1	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	22	0	15	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	21	4	12	2
Moretones *	19	0	7	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión *	14	4	1	0
* Incluye múltiples términos de reacciones adversas				
† Se presentan reacciones adversas que cumplen los siguientes criterios: ≥incidencia del 10% en el grupo de ibrutinib e incidencia ≥5% mayor en comparación con el grupo de clorambucilo, o reacciones graves notificadas en ≥2% de los pacientes en el grupo de ibrutinib y >2% mayor incidencia en comparación con el grupo de clorambucilo, o plausibilidad biológica. Los pacientes con múltiples eventos para un término de reacción adverso determinado se cuentan una sola vez para cada término de reacción adversa. Los eventos se clasifican por sistema de clase de órganos y por la disminución de la frecuencia del término de reacción adversa en el grupo de ibrutinib.				

Terapia combinada con obinutuzumab

Las reacciones adversas descritas a continuación en 5 reflejan la exposición a ibrutinib + obinutuzumab con una duración mediana de 29,3 meses, que es aproximadamente 5,8 veces la exposición mediana a clorambucilo + obinutuzumab de 5,1 meses en iLLUMINATE (estudio PCYC-1130-CA). Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 10.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en ≥10% (todos los grados) de los pacientes en el brazo de ibrutinib + obinutuzumab de iLLUMINATE

	Ibrutinib + Obinutuzumab (N=113)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=115)	
Clase de órganos del sistema	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Reacción adversa				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.				
Neutropenia *	48	39	64	48
Trombocitopenia *	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	34	3	10	0
Estreñimiento	16	0	12	1
Náuseas	12	0	30	0
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	3
Infección del tracto respiratorio superior	14	1	6	0
Infección cutánea *	13	1	3	0
Infección del tracto urinario	12	3	7	1
Nasofaringitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión	25	2	58	8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	13	1	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Espasmos musculares	13	0	6	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	27	1	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	36	3	11	0
Moretones *	32	3	3	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia *	25	1	9	0
Hipertensión *	17	4	4	3

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas
 Los eventos se ordenan por sistema de clase de órganos y por frecuencia decreciente del término de reacción adversa en el grupo de ibrutinib + obinutuzumab.

Terapia combinada con rituximab

Las reacciones adversas descritas en 6 reflejan la exposición a ibrutinib + rituximab con una mediana de duración de 34,3 meses, y la exposición a fludarabina + ciclofosfamida + rituximab de 4,7 meses en el estudio ECOG-1912. Las anomalías de laboratorio de hematología y química se describen en Tabla 11.

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas en ≥10% (todos los grados) de los pacientes en el grupo de ibrutinib + rituximab del estudio ECOG-1912

Clase de órganos del sistema Reacción adversa	Ibrutinib + Rituximab (N=352)		Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (N=158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.				
Anemia	71	7	81	18
Trombocitopenia *	61	5	77	18
Neutropenia *	54	33	68	49
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	53	4	27	1
Náuseas	40	1	64	1
Estomatitis *	22	1	8	1
Dolor abdominal *	18	2	9	1
Vómitos	18	2	28	0
Estreñimiento	17	0	32	0
Dispepsia	14	0	3	0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	13	0	6	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	80	2	78	3
Edema periférico	28	1	17	0
Pirexia	27	1	27	1
Dolor	23	2	8	0
Escalofríos	11	<1	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	29	1	19	2
Infección cutánea *	16	1	3	1
Neumonía *	11	3	6	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	18	1	4	0
Disminución del apetito	15	0	20	1
Hipopotasemia	13	1	11	1
Hipoalbuminemia	11	0	8	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	61	5	35	2
Artralgia	41	5	9	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Espasmos musculares	12	0	1	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	40	1	27	1
Mareos	21	1	13	1
Neuropatía periférica *	19	1	13	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	16	1	19	1
Ansiedad	14	<1	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	32	<1	25	0
Disnea	22	2	21	1
Dolor orofaríngeo	13	<1	5	0
Congestión nasal	12	0	7	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	49	4	29	5
Moretones *	36	1	4	1
Prurito	13	<1	8	0
Piel seca	11	<1	6	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión *	42	19	22	6
Hemorragia *	31	2	8	1
* Incluye múltiples términos preferidos de reacciones adversas a medicamentos. Los eventos graves y no graves para el estudio E1912 no se distinguieron en la recopilación de datos. Los eventos se clasifican por sistema de clase de órganos y por la disminución de la frecuencia del término de la reacción adversa en el grupo de ibrutinib + rituximab.				

Una exposición a ibrutinib + rituximab durante 4 meses adicionales (duración media de 38 meses) no mostró nuevos problemas de seguridad ni cambios en el perfil de seguridad de ibrutinib + rituximab.

Tratamiento combinado de duración fija con venetoclax

Las reacciones adversas descritas a continuación en Tabla reflejan la exposición a ibrutinib + venetoclax con una mediana de duración de 13,8 meses y la exposición a clorambucilo + obinutuzumab con una mediana de duración de 5,1 meses en el estudio fase 3, aleatorizado, controlado con activo, GLOW (estudio LLC3011). Las anomalías de los laboratorios de hematología y química se describen en Tabla .

Tabla 7: Reacciones adversas^a notificadas en ≥10% (todos los grados) de los pacientes con LLC/LLCP en el grupo de ibrutinib + venetoclax del estudio GLOW de duración fija

Clase de órganos del sistema Término preferido	Ibrutinib + Venetoclax (N=106)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=105)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Neutropenia*	42	35	59	51
Anemia*	18	3	18	2
Trombocitopenia*	14	7	28	21
Trastornos cardíacos				
Fibrilación atrial	14	7	2	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	51	10	12	1
Náuseas	26	0	26	0
Estomatitis *	15	0	3	0
Vómitos*	14	1	10	0
Estreñimiento	10	0	3	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico	15	0	3	0
Fatiga	15	1	10	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	16	2	5	2
Neumonía*	13	9 _b	10	6 _b
Infección del tracto respiratorio superior	12	0	13	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	13	1	6	1
Hiperfosfatemia	10	1	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	25	3	19	0
Artralgia	11	1	7	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	28	7	14	1
Moretones *	23	1	3	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia *	23	4	5	1

^a Reacciones adversas: eventos que ocurrieron con una incidencia $\geq 10\%$ (todos los grados) en el brazo ibrutinib + venetoclax

^b Incluye todos los eventos grado 5

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas

Se reportó LLCP en 6 pacientes tratados con clorambucilo con obinutuzumab, y no se reportó LLCP en la combinación ibrutinib con venetoclax.

Las reacciones adversas descritas a continuación en

Tabla reflejan la exposición a ibrutinib en combinación con venetoclax con una mediana de duración de 14,1 meses en el estudio fase 2 de brazo único CAPTIVATE (Estudio PCYC-1142-CA). Las anomalías de los laboratorios de hematología y química se describen en Tabla 12.

Tabla 8: Reacciones adversas^a notificadas en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes con LLC/LLCP en el estudio CAPTIVATE^a

Clase de órganos del sistema Término preferido	Ibrutinib + Venetoclax (N=323)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia*	48	38
Trombocitopenia*	20	4
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	11	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	67	4
Náuseas	44	1
Estomatitis *	30	1
Dolor abdominal *	24	1
Vómitos	22	1
Dispepsia	18	0
Estreñimiento	16	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	13	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26	2
Pirexia	13	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	26	0
Infección cutánea *	20	2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético *	41	1
Artralgia	34	2
Espasmos musculares	25	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	27	1
Mareos	16	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	17	0
Dolor orofaríngeo	14	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Moretones *	47	0
Erupción *	38	3
Piel seca	11	0
Trastornos vasculares		
Hemorragia *	33	1
Hipertensión *	17	7

^a Reacciones adversas: Eventos que ocurrieron con una incidencia $\geq 10\%$ (todos los grados).

^b Los datos de seguridad agrupados provienen de la cohorte de duración fija (FD) y los primeros 16 ciclos de la cohorte de enfermedad residual mínima (MRD). Los eventos se clasifican según la Clase de órganos del sistema y en orden de frecuencia descendente del término individual de reacción adversa preferido.

* Incluye múltiples términos preferidos de reacciones adversas

En la cohorte de duración fija, no se reportó SLT en pacientes tratados con ibrutinib en combinación con venetoclax. En la cohorte de enfermedad residual mínima (ERM), se reportó SLT de laboratorio grado 3 en 1 paciente (0,6%) tratado con ibrutinib en combinación con venetoclax durante los primeros 16 ciclos.

Leucemia linfocítica crónica previamente tratada

Terapia de agente único

Las reacciones adversas descritas en Tabla a continuación reflejan la exposición a ibrutinib con una duración mediana de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una duración mediana de 5,3 meses en RESONATE (estudio PCYC -1112CA). Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 13.

Tabla 9: Reacciones adversas [†] notificadas por RESONATE

Clase de órganos del sistema Reacción adversa	Ibrutinib (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	23	5	17	8
Neutropenia	22	16	15	14
Trombocitopenia	17	6	12	4
Linfocitosis	4	2	3	1
Leucocitosis	4	3	1	0
Neutropenia febril	2	2	3	3
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	5	3	1	0
Trastornos oculares				
Visión borrosa	10	0	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	48	4	18	2
Náuseas	26	2	18	0
Estomatitis *	17	1	6	1
Estreñimiento	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	24	2	15	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	16	1	10	2
Neumonía *	15	10	13	9
Sinusitis *	11	1	6	0
Infección del tracto urinario	10	4	5	1
Infección cutánea *	7	2	3	1
Sepsis *	4	2	4	3
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Hematoma subdural	1	0	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	9	0	3	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	24	3	13	0
Moretones *	21	0	4	0
Petequias	14	0	1	0

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

† Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más en el grupo de ibrutinib en comparación con el grupo de ofatumumab o reacciones adversas graves con una incidencia de $\geq 2\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo de ibrutinib en comparación con el grupo de ofatumumab o que son biológicamente plausibles. Los pacientes con múltiples eventos para un término de reacción adverso determinado se cuentan una sola vez para cada término de reacción adversa. Los eventos se clasifican por sistema de clase de órganos y por la disminución de la frecuencia del término de reacción adversa en el grupo de ibrutinib.

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Terapia combinada

Las reacciones adversas descritas en Tabla 4 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) con una duración mediana de 14,7 meses y la exposición a placebo en combinación con BR con una duración mediana de 12,8 meses en HELIOS (estudio LLC3001). Se administraron bendamustina y rituximab hasta por 6 ciclos, mientras que ibrutinib o placebo se administraron diariamente durante la duración del estudio. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 14.

Tabla 4: Reacciones adversas [†] notificadas por HELIOS

Clase de órganos del sistema Término de reacción adversa	Ibrutinib + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia	31	15	24	15
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	7	3	2	1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	2	23	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción *	24	3	18	1
Moretones *	18	<1	6	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión *	10	5	5	2

Los eventos se clasifican por sistema de clase de órganos y por la disminución de la frecuencia del término de reacción adversa en ibrutinib + Brazo BR.

† Se presentan reacciones adversas que cumplen los siguientes criterios: TEAE con $\geq 10\%$ de incidencia y $\geq 5\%$ mayor en el ibrutinib + Grupo de BR en comparación con el grupo de placebo + BR; TEAE grave con incidencia $\geq 2\%$ y $\geq 2\%$ mayor en ibrutinib + Brazo de BR en comparación con el brazo de placebo + BR.

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas <1 utilizado para una frecuencia inferior al 0.5%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Linfoma de células del manto

Las reacciones adversas descritas en Tabla 1 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib (560 mg al día) con una mediana de duración del tratamiento de 8,3 meses en el estudio PCYC-1104CA. Los pacientes recibieron ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 15.

Tabla 11: Reacciones adversas [†] notificadas en el estudio PCYC-1104-CA (N=111)

Clase de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia	
		Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Trombocitopenia	22	13
	Neutropenia	19	17
	Anemia	18	11
	Neutropenia febril	4	4
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	11	6
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	54	5
	Náuseas	33	1
	Estreñimiento	29	0
	Vómitos	25	0
	Dolor abdominal	20	5
	Estomatitis	14	1
	Dispepsia	12	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	50	5
	Edema periférico	26	2
	Pirexia	19	1
	Astenia	14	3
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	28	0
	Infección del tracto urinario	16	4
	Sinusitis	15	1
	Neumonía	14	7
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Contusión	18	0
	Hematoma subdural	4	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	24	2
	Hiperuricemia	17	5
	Deshidratación	14	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	15	1
	Artralgia	18	0
	Espasmos musculares	14	0
	Mialgia	16	0
	Dolor en la extremidad	14	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Cefalea	14	0
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	11	0
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda	5	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	32	4
	Tos	22	0
	Epistaxis	11	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	18	2
	Prurito	11	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	11	5

[†] Se presentan las reacciones adversas que ocurren con una incidencia de $\geq 10\%$ o reacciones adversas graves con una incidencia de $\geq 2\%$.

Se notificaron reacciones adversas graves en aproximadamente el 60% de los pacientes (frecuencias emergentes del tratamiento).

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Linfoma de la zona marginal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Las reacciones adversas descritas en Tabla 52 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib con una mediana de duración del tratamiento de 11,6 meses en el estudio PCYC-1121-CA. Los pacientes recibieron ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 16.

Tabla 52: Reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes con LZM tratados con 560 mg del -estudio PCYC-1121-CA de ibrutinib (N=63)

Clase de órganos del sistema	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grados 3 -4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	33	14
	Trombocitopenia *	25	2
	Neutropenia *	8	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis *	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis *	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía *	11	10
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipopotasemia	13	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético *	40	3
	Artralgia	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones *	41	0
	Erupción *	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos vasculares	Hemorragia *	30	0
	Hipertensión *	14	5

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

Macroglobulinemia de Waldenström

Terapia de agente único

Las reacciones adversas descritas en Tabla 63 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib (420 mg al día) con una mediana de duración de 11,7 meses en el estudio PCYC-1118E. Los pacientes recibieron ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 17.

Tabla 63: Reacciones adversas [†] notificadas en el estudio PCYC-1118E (N=63)

	Frecuencia
--	------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Clase de órganos del sistema	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	25	17
	Trombocitopenia	17	13
	Anemia	16	3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	37	0
	Náuseas	21	0
	Estomatitis *	16	0
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	13	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	21	0
Infecciones e infestaciones	Sinusitis	19	0
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Neumonía *	14	6
	Infección cutánea *	14	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	21	0
	Artropatía	13	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel *	11	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Cefalea	13	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	19	0
	Tos	13	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción *	22	0
	Moretones *	16	0
	Prurito	11	0

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

† Se presentan las reacciones adversas que ocurren con una incidencia $\geq 10\%$ o que son biológicamente plausibles.

El perfil de seguridad de ibrutinib en pacientes con MW previamente tratada que fracasó en el tratamiento previo que contenía rituximab en el grupo de subestudio de tratamiento con agente único no aleatorizado de PCYC-1127-CA (N=31) fue consistente con el perfil de seguridad de ibrutinib en Estudio PCYC-1118E.

Terapia combinada

Las reacciones adversas descritas en Tabla 74 a continuación reflejan la exposición a ibrutinib + rituximab con una duración mediana de 25,8 meses y la exposición a placebo + rituximab con una duración mediana de 15,5 meses en pacientes con MW en iNNOVATE (estudio PCYC-1127-CA). Se administró rituximab semanalmente durante 4 semanas consecutivas durante dos ciclos (semanas 1-4 y 17-20), y se administró ibrutinib o placebo todos los días hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 18.

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas a partir de iNNOVATE ^a

Clase de órganos del sistema Término de reacción adversa	Ibrutinib + Rituximab (N=75)		Placebo + Rituximab (N=75)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	19	11	29	17
Neutropenia *	16	12	11	4
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	3	3	0	0
Isquemia miocárdica	3	1	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28	0	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico	17	0	12	1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Infecciones e infestaciones				
Neumonía *	19	13	5	3
Infección cutánea *	17	3	3	0
Infección del tracto urinario	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Gripe	12	0	7	1
Gastroenteritis	7	3	1	0
Infección del tracto respiratorio	7	3	3	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Caer	4	3	4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	11	0	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético *	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	11	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Moretones *	37	1	5	0
Erupción *	24	1	11	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia *	32	3	17	3
Hipertensión *	20	13	5	4

Los eventos se clasifican por sistema de clase de órganos y por la frecuencia decreciente del término de la reacción adversa en el grupo de ibrutinib + rituximab.

^a Ocurren con ≥ una incidencia del 10% y ≥ 5% más en el grupo de ibrutinib + rituximab en comparación con el grupo de placebo + rituximab o eventos adversos graves con una incidencia de ≥ 2% y ≥ 2% mayor en el grupo de ibrutinib + rituximab en comparación con el grupo de placebo + rituximab o que sean biológicamente plausibles.

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de Grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes tratados con ibrutinib + rituximab y en el 16% de los pacientes tratados con placebo + rituximab.

Enfermedad crónica del injerto contra el huésped

Las reacciones adversas descritas a continuación en Tabla 85 reflejan la exposición a ibrutinib (420 mg al día) con una mediana de duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc. Las anomalías hematológicas de laboratorio se describen en Tabla 19.

Tabla 85: Reacciones adversas notificadas en ≥10% (todos los grados) de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg del -estudio 1129 de ibrutinib (N=42)

Clase de órganos del sistema	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis *	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía *	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis *	10	10
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Caer	17	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	12	7

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético *	14	5
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Moretones *	41	0
	Erupción *	12	0
Trastornos vasculares	Hemorragia *	26	0

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

Reacciones adversas menos comunes en los ensayos clínicos

Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente

Terapia de agente único

Eventos adversos menos comunes reportado en pacientes tratados con ibrutinib incluyendo:

Trastornos oculares: dolor ocular (6%), flotadores vítreos (6%), cataratas (5%), ceguera unilateral (1%), hemorragia retiniana (<1%).

Eventos de hemorragia mayor (4%): hemorragia cerebral (<1 %), hipema (<1%), hemorragia posprocedimiento (<1%), hemorragia subaracnoidea (<1%), hematoma subdural (<1%), hematoma traumático (<1%), hemorragia vítrea (<1%).

Cáncer de piel no melanoma: carcinoma de células escamosas (4%)

Terapia combinada con obinutuzumab

Las reacciones adversas menos comunes reportados en pacientes tratados con ibrutinib + obinutuzumab incluyeron:

Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas [19,5%: incluidas palpitaciones (6,2%), bradicardia (4,4%), taquicardia (2,7%), síncope (1,8%)].

Trastornos oculares: cataratas (8,8%).

Terapia combinada con rituximab

Las reacciones adversas menos comunes reportados en pacientes tratados con ibrutinib + rituximab incluyeron:

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular (8%).

Trastornos oculares: visión borrosa (9%), hemorragia retiniana y vítrea (<1%).

Infecciones e infestaciones: sinusitis (9 %), infección del tracto urinario (9%).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: cáncer de piel no melanoma (4%)

Tratamiento combinado de duración fija con venetoclax

Las reacciones adversas menos comunes reportados en pacientes tratados con ibrutinib + venetoclax incluyeron:

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular (8%), insuficiencia cardíaca (1%)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia (6%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiponatremia (4%)

Trastornos vasculares: hipertensión (15%)

Hallazgos anormales de laboratorio: hematológicos, química clínica y otros datos cuantitativos

Hallazgos de ensayos clínicos

Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente

Terapia de agente único

Tabla 9: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios de IWLLC) de RESONATE-2 (estudio PCYC-1115-CA)

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib N=135		Clorambucilo N=132	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	36	0	39	2
Neutrófilos disminuidos ^b	55	28	67	31
Plaquetas disminuidas ^c	47	7	58	14

^a Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ límite inferior de lo normal (LLN); Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN.

^b Unidades $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^c Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ LLN; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN, o $< 20 \times 10^9/L$.

Terapia combinada con obinutuzumab

Tabla 10: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios de IWLLC) de iLLUMINATE (estudio PCYC-1130-CA)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib + Obinutuzumab (N=113)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=115)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	27	0	34	0
Neutrófilos disminuidos ^b	60	40	74	39
Plaquetas disminuidas ^c	62	22	57	17

^a Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ límite inferior de lo normal (LLN); Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN.

^b Unidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^c Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ LLN; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN, o $< 20 \times 10^9/L$.

Terapia combinada con rituximab

Tabla 11: Hematología (según criterios IWLLC) y anomalías de laboratorio de química (según CTCAE) del estudio ECOG-1912

	Ibrutinib + Rituximab (N=352)		Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (N=158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas				
Hemoglobina disminuida ^a	26	0	51	2
Neutrófilos disminuidos ^b	53	30	70	44
Plaquetas disminuidas ^c	43	7	69	25
Anomalías químicas ^d				
AST aumentada	25	3	23	< 1
Bilirrubina aumentada	30	2	15	0
Creatinina aumentada	38	1	17	1

^a Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ límite inferior de lo normal (LLN); Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN.

^b Unidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^c Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ LLN; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN, o $< 20 \times 10^9/L$.

^d Basado en mediciones de laboratorio según los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer

Tratamiento combinado de duración fija con venetoclax

Tabla 19: Hematología (según los criterios de IWLLC) y anomalías de laboratorio de química (según CTCAE) de GLOW (estudio LLC3011)

	Ibrutinib + Venetoclax (N=106)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=105)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías químicas ^d				
ALT aumentada	21	3	25	3
AST aumentada	22	2	29	3
Bilirrubina aumentada	34	2	24	1
Aclaramiento de creatinina disminuido	38	5	16	1
Creatinina aumentada	31	1	16	0
Hiperpotasemia	29	2	21	1
Hiperuricemia	35	8	18	5
Hipoalbuminemia	34	0	19	2
Hipocalcemia	25	0	29	0
Hipopotasemia	24	3	9	0
Hiponatremia	24	8	25	1
Anomalías hematológicas				
Neutrófilos disminuidos ^b	76	42	90	54

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Plaquetas disminuidas ^c	49	13	74	31
Hemoglobina disminuida ^a	36	0	40	0

^aSegún mediciones de laboratorio según los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer

^bUnidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^cGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< LLN$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$, o $< 20 \times 10^9/L$.

^dGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< \text{límite inferior de lo normal (LLN)}$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$

Tabla 12: Hematología (según criterios de IWLLC) y anomalías de laboratorio de química (según CTCAE) de CAPTIVATE (Estudio PCYC-1124-CA) ^a

	Ibrutinib + Venetoclax (N=323)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías químicas ^d		
ALP aumentada	22	<1
ALT aumentada	20	2
AST aumentada	23	2
Bilirrubina aumentada	28	3
Creatinina aumentada	20	0
Hiperpotasemia	26	2
Hipernatremia	43	0
Hiperuricemia	26	26
Hipocalcemia	38	<1
Hipomagnesemia	32	1
Anomalías hematológicas		
Neutrófilos disminuidos ^b	72	37
Plaquetas disminuidas ^c	60	11
Hemoglobina disminuida ^a	22	<1

^aDatos de seguridad agrupados son de la cohorte de duración fija (DF) y los 16 primeros ciclos de la cohorte de la Enfermedad Mínima Residual (EMR)

^bBasado en mediciones de laboratorio según los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer

^cUnidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5

^dGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< LLN$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$, o $< 20 \times 10^9/L$.

^eGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< \text{límite inferior de lo normal (LLN)}$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$.

<1 utilizado para frecuencias por encima de 0 y por debajo de 0.5%

Leucemia linfocítica crónica previamente tratada

Terapia de agente único

Tabla 13: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios de IWLLC) de RESONATE (estudio PCYC-1112-CA)

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib N=195		Ofatumumab N=191	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	36	0	21	0
Neutrófilos disminuidos ^b	51	23	57	26
Plaquetas disminuidas ^c	52	5	45	10

^aGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< \text{límite inferior de lo normal (LLN)}$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$.

^bUnidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^cGrado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $< LLN$; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $< LLN$; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $< LLN$; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $< LLN$, o $< 20 \times 10^9/L$.

Terapia combinada

Tabla 14: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios de IWLLC) de HELIOS (estudio LLC3001)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	54	2	61	3
Neutrófilos disminuidos ^b	90	72	88	70
Plaquetas disminuidas ^c	83	33	82	27

^a Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ límite inferior de lo normal (LLN); Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN.

^b Unidades= $\times 10^9/L$; Grado 1: ≥ 1.5 a < 2.0 ; Grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; Grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; Grado 4: < 0.5 .

^c Grado 1: disminución de $\geq 10.5\%$ a $< 24.5\%$ y $<$ LLN; Grado 2: disminución de $\geq 24.5\%$ a $< 49.5\%$ y $<$ LLN; Grado 3: disminución de $\geq 49.5\%$ a $< 74.5\%$ y $<$ LLN; Grado 4: disminución $\geq 74.5\%$ y $<$ LLN, o $< 20 \times 10^9/L$.

Linfoma de células del manto

Tabla 15: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios del CTCAE) del estudio PCYC-1104-CA

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib (N=111)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	39	4
Neutrófilos disminuidos ^b	46	24
Plaquetas disminuidas ^c	57	14

^a Unidades=g/L; grado 1: ≥ 100 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 80 a < 100 ; grado 3: < 80 .

^b Unidades= $\times 10^9/L$; grado 1: ≥ 1.5 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; grado 4: < 0.5 .

^c Unidades= $10^9/L$; grado 1: ≥ 75.0 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 50.0 a < 75.0 ; grado 3: ≥ 25.0 a < 50.0 ; grado 4: < 25.0 .

Linfoma de la zona marginal

Tabla 16: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios del CTCAE) del estudio PCYC-1121-CA

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib (N=63)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	43	13
Neutrófilos disminuidos ^b	22	13
Plaquetas disminuidas ^c	49	6

^a Unidades=g/L; grado 1: ≥ 100 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 80 a < 100 ; grado 3: < 80 .

^b Unidades= $\times 10^9/L$; grado 1: ≥ 1.5 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; grado 4: < 0.5 .

^c Unidades= $10^9/L$; grado 1: ≥ 75.0 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 50.0 a < 75.0 ; grado 3: ≥ 25.0 a < 50.0 ; grado 4: < 25.0 .

Macroglobulinemia de Waldenström

Terapia de agente único

Tabla 17: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios del CTCAE) del estudio PCYC-1118E

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib (N=63)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	13	8
Neutrófilos disminuidos ^b	44	19
Plaquetas disminuidas ^c	43	13

^a Unidades=g/L; grado 1: ≥ 100 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 80 a < 100 ; grado 3: < 80 .

^b Unidades= $\times 10^9/L$; grado 1: ≥ 1.5 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; grado 4: < 0.5 .

^c Unidades= $10^9/L$; grado 1: ≥ 75.0 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 50.0 a < 75.0 ; grado 3: ≥ 25.0 a < 50.0 ; grado 4: < 25.0 .

Terapia combinada

Tabla 18: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios del CTCAE) de iNOVATE (estudio PCYC-1127-CA)

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib + Rituximab (N=75)		Placebo + Rituximab (N=75)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3 + 4 n (%)	Cualquier grado n (%)	Grado 3 + 4 n (%)
Hemoglobina disminuida ^a	12 (16,0)	1 (1,3)	18 (24,0)	8 (10,7)
Neutrófilos disminuidos ^b	19 (25,3)	7 (9,3)	16 (21,3)	5 (6,7)
Plaquetas disminuidas ^c	17 (22,7)	1 (1,3)	13 (17,3)	4 (5,3)

N: número de pacientes que recibieron al menos 1 dosis de ibrutinib en cada población de análisis; R: rituximab.

^a Unidades=g/L; grado 1: ≥ 100 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 80 a < 100 ; grado 3: < 80 .

^b Unidades= $\times 10^9/L$; grado 1: ≥ 1.5 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 1.0 a < 1.5 ; grado 3: ≥ 0.5 a < 1.0 ; grado 4: < 0.5 .

^c Unidades= $10^9/L$; grado 1: ≥ 75.0 a $<$ límite inferior de lo normal; grado 2: ≥ 50.0 a < 75.0 ; grado 3: ≥ 25.0 a < 50.0 ; grado 4: < 25.0 .

Las anomalías empeoraron después de la primera dosis del tratamiento del estudio hasta 30 días después de que se incluyó en esta tabla la última dosis del fármaco del estudio.

Enfermedad crónica del injerto contra el huésped

Tabla 19: Anomalías hematológicas de laboratorio (según los criterios del CTCAE) del estudio PCYC-1129-CA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Parámetro de laboratorio	Ibrutinib (N =42)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hemoglobina disminuida ^a	24	2
Neutrófilos disminuidos ^b	10	10
Plaquetas disminuidas ^c	33	0

^a Unidades=g/L; grado 1: ≥100 a <límite inferior de lo normal; grado 2: ≥80 a <100; grado 3: <80.

^b Unidades=x10⁹/L; grado 1: ≥1.5 a <límite inferior de lo normal; grado 2: ≥1.0 a <1.5; grado 3: ≥0.5 a <1.0; grado 4: <0.5.

^c Unidades=10⁹/L; grado 1: ≥75.0 a <límite inferior de lo normal; grado 2: ≥50.0 a <75.0; grado 3: ≥25.0 a <50.0; grado 4: <25.0.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones se notifican de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 20: Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Clase de órganos del sistema	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Taquiarritmias ventriculares
	Insuficiencia cardíaca
Trastornos oculares	Hemorragia ocular, en algunos casos asociada a pérdida de la visión
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, incluyendo eventos agudos y/o fatales (incluyendo casos que carecían de una explicación alternativa clara y en los que se observó una eliminación/nueva exposición positiva)
	Cirrosis hepática
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad
	Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
	Reactivación de la hepatitis B
	Infección por el virus de la hepatitis E
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica
	Accidente cerebrovascular (incluye eventos con resultado fatal)
	Ataque isquémico transitorio
	Ictus isquémico (incluye eventos con resultado fatal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema
	Eritema
	Onicoclasia (comúnmente reportada en ensayos clínicos)
	Paniculitis
	Síndrome de Stevens-Johnson
	Urticaria
	Dermatitis neutrofílicas (dermatitis neutrofílica, dermatitis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso)
Trastornos vasculares	Hemorragia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas graves

Interacciones medicamentosas graves

Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con un inhibidor potente del CYP3A.

Descripción general de las Interacciones medicamentosas

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima 3A del citocromo P450. Ibrutinib es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) *in vitro*. Ibrutinib no debe utilizarse de forma concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A.

Interacciones medicamentosas

Los fármacos enumerados en Tabla ,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Tabla 210 y Tabla 22 se basan en estudios o informes de casos de interacción farmacológica, o en interacciones potenciales debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por toxicidad. Siga las pautas de modificación de la dosis según sea necesario.

Tabla 29: Agentes que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

Clase/Nombre común	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib			
En pacientes con neoplasias de células B			
Inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, Ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, itraconazol, cobicistat y posaconazol)	CT, T	En individuos sanos, el ketoconazol aumentó la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC_{∞}) de ibrutinib en 29 y 26 veces, respectivamente. Las simulaciones con alimentos sugieren que el posaconazol puede aumentar el AUC de ibrutinib de 7 a 10 veces.	uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A y se debe considerar una alternativa con menos potencial inhibidor del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con ibrutinib temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A.
Voriconazol	CT	En pacientes con neoplasias malignas de células B, la coadministración de voriconazol aumentó la $C_{\text{máx}}$ en 6.7 veces y aumentó el AUC en 5.7 veces.	Reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg mientras dure el uso del inhibidor de CYP3A.
Inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, Eritromicina, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona)	CT, T	La coadministración de eritromicina aumentó la $C_{\text{máx}}$ en 3.4 veces y aumentó el AUC en 3.0 veces. Las simulaciones en condiciones de ayuno sugieren que diltiazem puede aumentar el AUC de ibrutinib en 5 veces.	Reduzca la dosis de ibrutinib a 280 mg mientras dure el uso del inhibidor de CYP3A.
En pacientes con EICHc			
Voriconazol Posaconazol en dosis menores o iguales a 200 mg dos veces al día (suspensión)	C	En pacientes con EICHc, la coadministración de ibrutinib con voriconazol o posaconazol resultó en un aumento del AUC en 2.8 veces en relación con los individuos que no recibieron inhibidores potentes o moderados del CYP3A.	Reduzca la dosis de ibrutinib a 280 mg mientras dure el uso del inhibidor de CYP3A.
Posaconazol a 300 mg una vez al día (tableta de liberación retardada)	T	Las simulaciones con alimentos sugieren una mayor exposición sistémica con posaconazol a 300 mg una vez al día (tableta de liberación retardada) que posaconazol 200 mg dos veces al día (suspensión).	Reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg durante el uso del inhibidor de CYP3A
Posaconazol en dosis más altas u otros inhibidores potentes del CYP3A.	T	Las simulaciones con alimentos en individuos sanos sugieren que el posaconazol puede aumentar el AUC de ibrutinib de 7 a 10 veces.	Debe evitarse el uso concomitante. Si se usa a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con ibrutinib temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A.
Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, Carbamazepina, rifampina, fenitoína e hierba de San Juan)	CT	La administración de ibrutinib con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, Rifampina) disminuye las exposiciones plasmáticas de ibrutinib en aproximadamente 10 veces y el metabolito dihidrodiol en 2.5 veces.	Evite el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A. Considere agentes alternativos con menos inducción de CYP3A.
Inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, Efavirenz)	T	Las simulaciones sugieren que efavirenz puede disminuir el AUC de ibrutinib hasta 3 veces.	Considere agentes alternativos con menos inducción de CYP3A.

Leyenda: C=Estudio de caso; CT=ensayo clínico; T=Teórico

Tabla 21: Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por ibrutinib

Clase/Nombre común	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Sustratos de la glicoproteína P (P-gp) (por ejemplo, Aliskiren, digoxina, fexofenadina)	T	Ibrutinib es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) <i>in vitro</i> . No hay datos clínicos disponibles. Ibrutinib puede inhibir la P-gp intestinal después de una dosis terapéutica y alterar la absorción de fármacos coadministrados que son sustratos de P-gp.	Para evitar una posible interacción en el tracto GI, se deben tomar sustratos de P-gp de rango terapéutico estrecho, como la digoxina, al menos 6 horas antes o después de ibrutinib.
Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (por ejemplo, Metotrexato, topotecán, imatinib)	T	<i>in vitro</i> también han demostrado que ibrutinib inhibe la BCRP. No se han realizado estudios <i>in vivo para confirmar la interacción basada en el transportador</i> . Ibrutinib puede inhibir la BCRP intestinal después de una dosis terapéutica y alterar la absorción de fármacos coadministrados que son sustratos de BCRP.	Para evitar una posible interacción en el tracto GI, se deben tomar sustratos de BCRP de rango terapéutico estrecho, como el metotrexato, al menos 6 horas antes o después de ibrutinib.
Fármacos que experimentan eflujo hepático mediado por BCRP (por ejemplo, Rosuvastatina)	T	Ibrutinib puede inhibir la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por BCRP.	Puede ser necesaria la reducción de la dosis de los fármacos concomitantes que se someten a un flujo hepático mediado por BCRP para evitar una mayor exposición y reducir el riesgo de reacciones adversas graves.

Leyenda: T=Teórico

Tabla 22: Interacciones farmacodinámicas

Clase/Nombre común	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios			
Anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria.	C	El uso de ibrutinib puede aumentar el riesgo de hemorragia.	Ibrutinib debe utilizarse con precaución
Fármacos que prolongan el intervalo PR			
Medicamentos que prolongan el intervalo PR, incluyendo, entre otros, los betabloqueantes, los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos y los glucósidos digitálicos, así como ciertos antiarrítmicos e inhibidores de la proteasa del VIH.	CT	ibrutinib provoca un aumento del intervalo PR.	El uso concomitante de ibrutinib debe realizarse con precaución

Leyenda: C=Estudio de caso; CT=ensayo clínico

Estudios y simulaciones de interacción farmacológica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

No se han realizado estudios de interacción farmacológica de ibrutinib con inhibidores leves de CYP3A. Las simulaciones que utilizan modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) sugirieron que los inhibidores leves de CYP3A (fluvoxamina y azitromicina) pueden aumentar el AUC de ibrutinib menos del doble en condiciones de ayuno.

Ibrutinib se puede administrar de forma concomitante con inductores leves del CYP3A. No se han realizado estudios de interacción farmacológica de ibrutinib con inductores moderados o leves de CYP3A.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con menor solubilidad a pH más alto. En 20 individuos sanos en ayunas, se administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a 40 mg una vez al día durante 5 días. En comparación con ibrutinib solo, la administración repetida de 40 mg de omeprazol (una vez al día) afectó mínimamente el AUC de ibrutinib, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 62.50%. No hay evidencia de que una $C_{m\acute{a}x}$ más baja tenga significancia clínica, y en los ensayos clínicos pivotaes se han utilizado sin restricciones medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, Inhibidores de la bomba de protones).

Ibrutinib no afectó significativamente la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de warfarina (unida predominantemente a la albúmina).

in vitro indicaron que ibrutinib es un inhibidor débil de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Tanto ibrutinib como el metabolito dihidrodiol son como muchos inductores débiles de las isoenzimas del CYP450 *in vitro*. En un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición del sustrato del CYP3A4, midazolam, y 2 semanas de tratamiento con ibrutinib a 560 mg al día no tuvo efectos clínicos. efecto significativo sobre la farmacocinética del midazolam o el sustrato del CYP2B6, bupropión. El mismo estudio examinó el efecto de 2 semanas de tratamiento con ibrutinib sobre los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel). Ibrutinib aumentó la exposición al etinilestradiol (la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó 1.3 veces y el AUC aumentó 1,4 veces), lo que no se espera que disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales.

Los estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de P-gp ni BCRP, MRP1, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OAT1 o OAT3, pero es un sustrato de OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de P-gp. Es poco probable que la administración de ibrutinib con inhibidores de P-gp u otros transportadores principales conduzca a Interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Interacciones fármaco-alimento

En una prueba de diseño cruzado de 8 voluntarios sanos, se administraron 240 mL de jugo de pomelo la noche anterior y nuevamente 30 minutos antes de una dosis única de 140 mg de ibrutinib, seguido de un desayuno estándar 30 minutos después de la dosis. El jugo de pomelo aumentó la exposición (la $C_{m\acute{a}x}$ normalizada por la dosis y el AUC en último lugar) de ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. No se deben consumir pomelos y naranjas de Sevilla durante el tratamiento con ibrutinib ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A.

Se deben evitar los suplementos como las preparaciones de aceite de pescado, linaza y vitamina E, ya que pueden aumentar el riesgo de sangrado asociado con ibrutinib.

La administración con alimentos aumenta el AUC de ibrutinib en 2 veces aproximadamente y la $C_{m\acute{a}x}$ hasta 4,5 veces en comparación con el ayuno nocturno. La administración con alimentos aumenta la exposición del metabolito dihidrodiol en aproximadamente 2 veces en comparación con el ayuno nocturno. ibrutinib se puede tomar con o sin alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

Evite el uso concomitante de la hierba de San Juan, ya que esta hierba es un fuerte inductor de CYP3A.

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio

En un estudio *in vitro* de la función plaquetaria humana, se demostró que ibrutinib tiene un efecto inhibidor sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor dirigido de molécula pequeña de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys481) en el sitio activo de BTK, lo que provoca la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK, un miembro de la familia de las cinasas Tec, es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígeno de las células B (BCR). La vía de BCR está implicada en la patogénesis de varias neoplasias malignas de células B, incluida la LLC. Además de sus funciones en la señalización de BCR mediada por antígenos, BTK está involucrada en la señalización de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

receptores de quimiocinas como CXCR4 y CXCR5 que desempeñan funciones en el tráfico de células B y la localización de tejidos. Los estudios no clínicos han demostrado que ibrutinib inhibe la proliferación y supervivencia de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato.

La combinación de doble acción de ibrutinib y venetoclax funciona de forma sinérgica a través de modos de acción distintos y complementarios, dirigiéndose preferentemente a distintos compartimentos celulares y subpoblaciones de células de LLC para eliminar las células de LLC en división y en reposo. Ibrutinib moviliza las células de LLC de los ganglios linfáticos y otros nichos linfoides hacia la sangre periférica, lo que hace que las células de LLC sean más susceptibles a la apoptosis inducida por venetoclax. Ibrutinib también acelera la apoptosis de las células de LLC al aumentar su dependencia de BCL-2, lo que aumenta su sensibilidad al venetoclax. En los modelos tumorales preclínicos, la combinación de ibrutinib y venetoclax resultó en un aumento de la apoptosis celular y la actividad antitumoral en comparación con cualquier agente solo.

Farmacodinamia

Linfocitosis

Al inicio de ibrutinib como agente único en estudios clínicos controlados de LLC, se produjo en la mayoría de los casos un aumento reversible en los recuentos de linfocitos (es decir, un aumento >50% desde el inicio y por encima del recuento absoluto 5000/ μ L) (57% a 69%) de los pacientes. En un estudio de pacientes que recibieron ibrutinib en combinación con BR, se produjo linfocitosis en el 7% de los pacientes. En un estudio de pacientes que recibieron ibrutinib en combinación con obinutuzumab, se produjo linfocitosis en el 7% de los pacientes. En el estudio clínico de LCM, este efecto ocurrió en algunos pacientes (35%) tratados con ibrutinib. Esta linfocitosis observada puede ser un efecto farmacodinámico de la inhibición de la localización y la adhesión celular mediada por BTK, y no debe considerarse una enfermedad progresiva en ausencia de otros hallazgos clínicos. La linfocitosis suele ocurrir durante las primeras semanas de la terapia con ibrutinib (tiempo medio de 1 a 2 semanas) y normalmente se resuelve en una mediana de 12 a 14 semanas en pacientes con LLC y en una mediana de 8 semanas en pacientes con LCM.

En algunos pacientes se ha observado un gran aumento en el número de linfocitos circulantes (por ejemplo, por encima de 400000/ μ L) y puede conferir un mayor riesgo de leucostasis.

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

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un estudio cruzado de cuatro vías, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis única para evaluar los efectos de ibrutinib a dosis supratrapéuticas de 840 mg y 1680 mg en los parámetros del intervalo de ECG en individuos sanos de los cuales 9 recibieron ibrutinib (840 o 1680 mg), el control negativo (placebo) y el control positivo (moxifloxacino). Ibrutinib provocó una prolongación del intervalo PR dependiente de la dosis y la concentración. La diferencia máxima con respecto al placebo en el cambio medio con respecto al intervalo PR inicial fue de 3,9 ms (CI del 90%: 0,17; 7,70) con la dosis de 840 mg y de 7,6 ms (CI del 90%: 3,04; 12,10) con la dosis de 1680 mg.

También se observó que ibrutinib disminuía la frecuencia cardíaca. La diferencia máxima con respecto al placebo en el cambio medio con respecto a la frecuencia cardíaca inicial fue de -4,8 lpm (CI del 90%: -9,08; -0,54) con la dosis de 840 mg y de -5,9 lpm (CI del 90%: -9,49; -2,28) Dosis de 1680 mg.

En este estudio, se reportaron valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ de 304 ng/mL (rango 60 - 670 ng/mL) y 719 ng/mL (rango 261 - 1890 ng/mL) después de la administración de dosis única de las dosis de 840 mg y 1680 mg, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ media en estado estacionario observada en individuos que recibieron dosis diarias de 560 mg fue de 164 ng/mL (rango 5,23 - 956 ng/mL).

Con base en un análisis de exposición-respuesta que utilizó datos de este estudio, se predijo un acortamiento dependiente de la concentración en el intervalo QTcF, con un cambio estimado en QTcF de -3,8 ms [CI del 90% -5,88; -1,80] y -7.1 ms [90 % CI -10,2; -3,94] a las dosis supratrapéuticas de 840 y 1680 mg, respectivamente.

Farmacocinética

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente después de la administración oral con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en ayunas (n=8) fue del 2,9% (CI del 90%: 2,1; 3,9) y cuando se combinó con una comida fue del 7.6% (CI del 90%: 6.4; 9.0). El modelo farmacocinético de la población sugiere que la farmacocinética de ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con diferentes neoplasias de células B. La exposición a ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. Los parámetros farmacocinéticos de ibrutinib como agente único en estado estacionario se muestran en Tabla2. Se observó una alta variabilidad de exposiciones entre individuos en los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg

Tabla 32: Parámetros farmacocinéticos de ibrutinib en estado estacionario en pacientes con neoplasias malignas de células B

	AUC _{0-24h}				C _{máx.}			
	n	Media (DE) (ng.h/mL)	Rango (ng.h/mL)	CV (%)	n	Media (DE) (ng/mL)	Rango (ng/mL)	CV (%)
420 magnesio	71	732 (521)	102 - 2333	71.1	73	137 (118)	11.2 - 609	86.1
560 magnesio	43	953 (705)	115 - 3372	74.0	45	164 (164)	5,23 - 956	99.9

La exposición a ibrutinib fue consistente entre los pacientes con MW en tratamiento combinado de ibrutinib 420 mg/día con rituximab, y los pacientes con neoplasias malignas de células B con ibrutinib como agente único a 420 mg/día.

En pacientes a 420 mg con EICHc, el AUC observado en estado estacionario fue (media \pm desviación estándar) 1159 \pm 583 ng·h/mL.

La administración de ibrutinib con un desayuno rico en grasas resultó en un AUC aproximadamente 2.0 veces mayor al final y una C_{máx} hasta 4,5 veces mayor en comparación con el ayuno nocturno. La administración con alimentos aumenta la exposición del metabolito dihidrodiol en aproximadamente dos veces en comparación con la administración después de un ayuno nocturno. También se observó un retraso en la T_{máx} (de ~ 2 a 4 horas) con los alimentos.

Distribución

La unión de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% sin dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/mL. El volumen de distribución (Vd) fue de 683 L y el volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vd, ss/F) es de aproximadamente 10000 L. La unión del metabolito dihidrodiol a la proteína plasmática humana *in vitro* es del 91% a 475 ng/mL.

La proporción de ibrutinib libre está inversamente relacionada con los niveles plasmáticos de glucoproteína ácida α 1 y albúmina en humanos. Aproximadamente el 12% de la C_{máx} y el 51% del AUC_{0-72h} de la radiactividad total se explicaron por la unión covalente en el plasma de voluntarios varones sanos a los que se les administró una dosis única de 140 mg de ibrutinib mezclado con 14C-ibrutinib. *In vitro*, ibrutinib se une de forma reversible y covalente a la albúmina sérica humana y, en menor grado, a la glucoproteína ácida α 1.

Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza ampliamente, principalmente por el citocromo P450, CYP3A, para producir un metabolito dihidrodiol prominente con una actividad inhibidora hacia la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. La exposición sistémica en estado estacionario al metabolito dihidrodiol es 2,5 veces mayor que la del fármaco original en pacientes a los que se les administró una dosis diaria de 420 mg. Otros metabolitos circulantes principales incluyen M25 (apertura oxidativa de la piperidina con mayor oxidación a un ácido carboxílico), M34 (apertura oxidativa de la piperidina con reducción adicional a un alcohol primario), M23 (resultante de la hidrólisis de la amida) y M21 (hidroxilación de la resto fenilo seguido de sulfatación). M23, M25 y M34 tienen una actividad de baja a insignificante hacia BTK y no se ha estudiado la actividad de M21. Se desconoce la exposición en estado estacionario de estos metabolitos.

In vitro sugieren que la participación del CYP2D6 en el metabolismo oxidativo de ibrutinib es menor. Los estudios cinéticos enzimáticos *in vitro* demostraron que la tasa de metabolismo de ibrutinib a su metabolito dihidrodiol por el CYP2D6 recombinante humano fue menor con el fenotipo de metabolizador lento en comparación con el de tipo salvaje. Como parte del estudio de equilibrio de masa en humanos, dos individuos genotipados como metabolizadores lentos de CYP2D6 mostraron un perfil farmacocinético similar al de cuatro metabolizadores rápidos.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue de 62 y 76 L/h en ayunas y con alimentos, respectivamente. En línea con el alto efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de aproximadamente 2000 y 1000 L/h en ayunas y con alimentos, respectivamente.

La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas. La vida media del metabolito dihidrodiol es de 6 a 11 horas. En comparación con cuando se administró una dosis única de ibrutinib, se observó una acumulación de menos del doble tanto del compuesto original como del metabolito dihidrodiol después del régimen de dosis diaria.

Después de una administración oral única de 140 mg de ibrutinib mezclado con [14C] ibrutinib en individuos sanos, aproximadamente el 90% de la radioactividad se excretó en 168 horas, la mayoría (80%) se excretó en las heces y menos del 10% en la orina. El ibrutinib sin cambios representó aproximadamente el 1% del producto de excreción marcado radiactivamente en las heces y nada en la orina, siendo el resto de la dosis metabolitos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**Poblaciones y condiciones especiales

- **Pediatría:** Se exploraron la seguridad, eficacia y farmacocinética de ibrutinib en combinación con el régimen de rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido y dexametasona (RICE), o con rituximab, vincristina, ifosfamida, carboplatino, idarrubicina y dexametasona (RVlredCI). 54179060LYM3003, un estudio de dos partes en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (intervalo de 3 a 19 años) con linfoma no Hodgkin de células B maduras en recaída/refractario. Los resultados de la parte aleatorizada (Parte 2) del estudio no mostraron un beneficio de eficacia adicional cuando se añadió ibrutinib a RICE o RVlCI.

La farmacocinética de ibrutinib se exploró en la parte de preinclusión (Parte 1) de este estudio con escasas muestras PK recogidas en el Día 1 del Ciclo 1, el Día 7 del Ciclo 1 y el Día 1 del Ciclo 2 en 21 pacientes pediátricos de 3 a 17 años. Se utilizó un enfoque farmacocinético poblacional (PK) para la estimación del AUC_{0-24 h} pediátrico. Dado que no se ha establecido una relación exposición-respuesta entre la PK de ibrutinib y un criterio de valoración de eficacia clínico (o sustituto), se desconoce el intervalo de exposición eficaz en adultos. Las exposiciones sistémicas en adultos a las dosis clínicamente recomendadas se presentan en Tabla.

Con base en el análisis PK poblacional, se observó una alta variabilidad del AUC_{0-24 h}. Debido a esta variabilidad y al tamaño limitado de la muestra, no se observó una relación entre la dosis y la exposición en ningún grupo de edad. En siete pacientes de 12 a 17 años a los que se les administró una dosis diaria de 240 o 329 mg/m², los valores medios estimados de AUC 0-24 h de ibrutinib por dosis y por día de estudio variaron de 162 a 745 ng·h/mL (n=3-5 por dosis y día de estudio). En diez pacientes de 6 a 11 años a los que se les administró una dosis diaria de 240, 329 o 440 mg/m², los valores medios estimados de AUC_{0-24h} variaron de 70 a 399 ng·h/mL (n=1-5 por dosis y día de estudio). En cuatro pacientes de 3 a 5 años a los que se les administró una dosis diaria de 240, 329 o 440 mg/m², los valores medios estimados de AUC_{0-24h} variaron de 129 a 775 ng·h/mL (n=1-2 por dosis y día de estudio). Hubo reducciones significativas (48-74%) del AUC_{0-24 h} en el Día 7 del Ciclo 1 en comparación con el Día 1 del Ciclo 1 en pacientes de 6 a 17 años, para los cuales no se ha establecido una causa.

- **Pacientes de edad avanzada:** Los datos farmacocinéticos en pacientes que recibieron una dosis diaria de 420 mg mostraron exposiciones sistémicas más altas de ibrutinib (25% más de AUC y 50% más de C_{máx.}) y del metabolito dihidrodiol (48% más de AUC y 56% más de C_{máx.}) en estado estacionario en los pacientes ≥65 años en comparación con los <65 años.
- **Sexo:** Los datos farmacocinéticos en pacientes a los que se les administró una dosis diaria de 420 mg mostraron una exposición en estado estacionario aproximadamente 34% mayor del metabolito del dihidrodiol en pacientes mujeres en comparación con los hombres, mientras que las exposiciones a ibrutinib fueron comparables. Los datos farmacocinéticos de la población indicaron que el sexo no afecta significativamente el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.
- **Insuficiencia hepática:** Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo de insuficiencia hepática en pacientes sin cáncer a los que se les administró una dosis única de 140 mg de ibrutinib, los datos mostraron un aumento de hasta 9 y 13 veces en la exposición de ibrutinib total e ibrutinib libre, respectivamente, en individuos con insuficiencia hepática.
- **Insuficiencia renal** No se han realizado estudios clínicos específicos en individuos con insuficiencia renal. Ibrutinib tiene un aclaramiento renal mínimo; La excreción urinaria de metabolitos es <10% de la dosis. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis.

REF. N° RF2362017/24

REG. ISP N° F-28793/25

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VILANOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 420 mg**

PERIODO DE EFICACIA

24 meses

PRESENTACIÓN

VILANOR comprimidos/IBRUTINIB 140, 280, 420 y 560 mg: Envase conteniendo ~~X 30~~ comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón **N° 5824/30 y calle** Doctor José Ignacio de la Rosa **N° 5921/23/25/27/33 (C.P. C1439BSW)**, **Buenos Aires, Argentina**

Chile: Importado por Askeny Chile S.p.A., **Apoquindo N° 2930, of. 201, Las Condes, Santiago**

Almacenado y distribuido por Novofarma Service S.A., **Av. Víctor Uribe N° 2280, Quilicura, Santiago**