

Ibruleu®

Ibrutinib

Cápsulas duras

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada capsula dura contiene:

Ibrutinib	140 mg
Croscarmelosa sódica	23 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,4 mg
Lauril sulfato de sodio	14 mg
Celulosa microcristalina PH 102	149 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg

Composición de la cápsula: Colorante amarillo FD&C N° 6 (CI 45410), Dióxido de titanio (CI 77891), Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XE27

INDICACIONES

Linfoma de células del manto

Ibruleu® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

Leucemia linfocítica crónica

Ibruleu® en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.

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

Macroglobulinemia de Waldenström

Ibruleu® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoterapia no se considera apropiada. **Ibruleu®** en combinación con rituximab está indicado para la terapia de pacientes adultos con MW.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición sostenida de la actividad enzimática de BTK. La BTK, es un miembro de la familia de quinasas Tec, que es una molécula importante en la señalización de las vías del receptor de antígenos de células B (BCR) y de las vías de receptores de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. La función de BTK en la señalización a través de los receptores de superficie de células B provoca la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos demuestran que ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato *in vitro*.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de T_{max} de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n = 8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1 – 3,9), y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética del ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición de Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El área bajo la curva (AUC) observado en pacientes con 560 mg es (media ± desviación estándar) de 953 ± 705 ng.h/ml. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (AUC_{0-24h}) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o dos horas después de un desayuno rico en grasas.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con Ibrutinib solo, los porcentajes de media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para AUC_{0-24h}, AUC_{last} y C_{max}, respectivamente.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana *in vitro* fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango entre 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución aparente en fase de meseta (V_{d,ss}/F) fue de aproximadamente 10,000 litros.

Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodiolico con una actividad inhibidora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de Ibrutinib. La implicación del CYP2D6 en el metabolismo de Ibrutinib parece ser mínima. Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de la CYP2D6.

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 l/h. La semivida de Ibrutinib es de 4 a 13 horas. Después de una administración oral única de [¹⁴C]-Ibrutinib radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas, la mayoría (80%) se excretó

en las heces y menos del 10% en la orina. Ibrutinib sin cambios, representó aproximadamente el 1% del producto radiomarcado en las heces y nada en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de Ibrutinib de la circulación.

Población pediátrica

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

Sexo

El género no altera la depuración sistémica de Ibrutinib.

Peso corporal

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

Insuficiencia renal

La eliminación renal de Ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es <10% de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno.

El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7; 8,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib (AUC_{0-24h}) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC_{libre, 0-24h}) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

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

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

LCM

La dosis recomendada para el tratamiento de la LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez a día.

LLC y MW

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

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente. Cuando se administre **Ibruleu®** en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar **Ibruleu®** antes de la terapia anti-CD20, si ambos se administran el mismo día.

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib.

La dosis de ibrutinib se debe disminuir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se utilice concurrentemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de ibrutinib se debe disminuir a 140 mg al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice concurrentemente con inhibidores potentes del CYP3A4. Se debe interrumpir el tratamiento con **Ibruleu®** en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3, neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o basal (recuperación) se puede reanudar el tratamiento con ibrutinib a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis se debe disminuir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda disminución de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con **Ibruleu®**.

A continuación, se detallan las modificaciones de las dosis recomendadas

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para LMC después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC / MW después de la recuperación
Primero	Reanudar con 560 mg/día	Reanudar con 420 mg/día
Segundo	Reanudar con 420 mg/día	Reanudar con 280 mg/día
Tercero	Reanudar con 280 mg/día	Reanudar con 140 mg/día
Cuarto	Suspender Ibruleu®	Suspender Ibruleu®

Dosis omitidas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor a 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) únicamente si

el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a ibrutinib. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh – clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a ibrutinib y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar **Ibruleu®** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child – Pugh).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ibrutinib en niños, ni adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Ibruleu® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación. En los pacientes tratados con **Ibruleu®** está contraindicado el uso de preparados que contengan la hierba de San Juan o hipérico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracranial y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K juntamente con **Ibruleu®**.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con ibrutinib aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias graves con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren juntamente con ibrutinib. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias. Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

El tratamiento con **Ibruleu®** se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia. El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400.000/mm³) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de **Ibruleu®**. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

Rotura de bazo

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

Infecciones

En pacientes tratados con ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia o infecciones y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis de acuerdo con los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

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

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo casos mortales, tras el uso de ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante. Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. Si se sospecha de LMP se deben llevar a cabo evaluaciones diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyan resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste, test de líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas. Se han presentado casos de hepatitis E, que puede ser crónica en pacientes tratados con ibrutinib.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos de toxicidad hepática, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica en pacientes tratados con ibrutinib. Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos mortales

en pacientes tratados con ibrutinib. Se deben establecer la función hepática y el estado del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento con **Ibruleu®**. Los pacientes deben ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo con los protocolos médicos locales. En pacientes diagnosticados con acontecimientos hepáticos considerar consultar a un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo.

Citopenias

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

Enfermedad del intersticio pulmonar (EIP)

Se han notificado casos de EIP en pacientes tratados con ibrutinib. Se deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EIP en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir **Ibruleu®** y manejar la EIP en forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con **Ibruleu®** y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

Arritmia e insuficiencia cardíaca

Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmias ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con ibrutinib. Se han notificado casos de fibrilación y aleteo auricular especialmente en pacientes tratados con factores de riesgo cardíaco, hipertensión arterial, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. En la situación basal y posteriormente se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran manifestaciones cardíacas, incluyendo arritmia e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que presentan síntomas de arritmia o aparición reciente de disnea, mareos o desvanecimientos se deben someter a una evaluación clínica y si está indicado realizar un electrocardiograma (ECG).

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmias ventriculares, **Ibruleu®** debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio /riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible. En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a **Ibruleu®**. En pacientes que desarrollen fibrilación auricular durante el tratamiento con **Ibruleu®** se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a ibrutinib no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

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

Accidentes cerebro vasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con ibrutinib, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión arterial concomitante. Entre los casos con latencia notificada, el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78% y más de 6 meses en el 44% de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con ibrutinib. Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con **Ibruleu®** e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con **Ibruleu®** según proceda.

Leucohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con ibrutinib. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado infrecuentemente síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con ibrutinib. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con ibrutinib que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios clínicos, controlados y aleatorios. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Mujeres en edad fértil

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

Interacciones medicamentosas

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 ya que el uso concomitante del ibrutinib y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 pueden aumentar la exposición del ibrutinib.

Inhibidores potentes de CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumento la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman ibrutinib con la comida, la administración concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4 (voriconazol) aumento la C_{max} 6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, indinavir, nefelnavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol). Si el

beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe disminuir la dosis de **Ibruleu®** a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente **Ibruleu®** (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

Inhibidores moderados del CYP3A4

En pacientes con neoplasias de células B que toman ibrutinib con las comidas, la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumenta la C_{max} 3,4 veces y el AUC 3 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej.: flucanazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarona y dronedarona), se debe disminuir la dosis de **Ibruleu®** a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación según sea necesario.

Inhibidores leves del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves de la CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en < 2 veces el AUC de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

La administración conjunta de jugo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) al ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con **Ibruleu®**, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4.

Substancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

La administración de ibrutinib con inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib. La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, disminuyó la C_{max} y AUC del ibrutinib en un 92% y 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej.: carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con ibrutinib, ya que pueden disminuir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción de la CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia. Se pueden usar inductores leves concomitantemente con ibrutinib, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una C_{max} más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis antes de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días. No hay evidencia de que la C_{max} más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumenten el pH del estómago (p. ej.: los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos de registro.

Substancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib

Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhibe a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después del ibrutinib. **Ibrutinib** puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

En un estudio de interacciones medicamentosas en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, dos semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrol), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato CYP2B6 bupropión.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó que ibrutinib induce efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfóide en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (AUC) a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de las células acinares pancreáticas (considerado un efecto adverso) con dosis ≥ 100 mg/kg en ratos macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (21,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró ≥ 100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfóides y óseos remitieron después de unos períodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación. No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Ibrutinib no mostró carcinogenicidad en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg,rasH2) a dosis orales de hasta 2,000 mg/kg/día, con un margen de exposición de aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces superior al AUC de ibrutinib en seres humanos, con una dosis de 560 mg al día.

Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones.

Toxicidad para la reproducción

En ratas gestantes, ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció

a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis ≥ 40 mg/kg/día, ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos fetales (cociente de AUC $\geq 5,6$ en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg).

En conejos gestantes, ibrutinib a dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) e ibrutinib a dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. **Ibrutinib** causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios).

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis ensayada, 100 mg/kg/día (DHE 16 mg/kg/día).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, ibrutinib, puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras estén tomando **Ibruleu®** y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con **Ibruleu®**.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **Ibruleu®**.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (dosis humana equivalente, 16 mg/kg/día). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron ($\geq 20\%$): diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, exantema, hemorragia (p. ej. hematomas), trombocitopenia, náusea, fiebre, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.552 pacientes tratados con ibrutinib en ensayos clínicos. Los pacientes que recibieron tratamiento en los estudios clínicos con diagnóstico de LCM recibieron una dosis de ibrutinib de 560 mg una vez al día y los pacientes tratados para LLC y MW recibieron 420 mg de ibrutinib por día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos fueron tratados con ibrutinib hasta progresión de enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo. La mediana de duración del tratamiento, en promedio, fue de 17,4 meses. La mediana de duración de la terapia fue de 18,2 meses (hasta 52 meses) para la LLC, en la LCM fue de 11,7 meses (hasta 28 meses) y en la MW de 21,6 meses (hasta 37 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib y las reacciones adversas durante la pos-comercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS O DURANTE EL PERIODO DE VIGILANCIA POS-COMERCIALIZACIÓN EN LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS B ¹				
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía ^{2,4} Infección de las vías respiratorias altas Infección cutánea ²	14 20 15	8 1 3
		Septicemia ^{2,4} Infección de las vías urinarias Sinusitis ²	4 9 10	3 2 1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas ² Infecciones por pneumocystis ^{2,4} Infecciones por aspergillus ² Reactivación de la hepatitis ² B ^{4,5}	<1 <1 <1 <1	0 <1 <1
		Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma ² Carcinoma de células basales Carcinoma espinocelular	6 4 2
Tumores de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia ² Trombocitopenia ² Linfocitosis ²	38 32 19	29 9 14
		Neutropenia febril Leucocitosis	4 5	4 4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad del intersticio pulmonar ^{2, 4}	2	<1	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia	10	1	
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1	
Trastornos del sistema nervioso central	Muy frecuentes	Mareo Cefalea	12 19	<1 1	
	Frecuentes	Neuropatía periférica ²	8	<1	
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ⁴ Accidentes isquémico transitorio	<1 <1	<1 <1	
	Raras	Ictus isquémico ⁴	<1	<1	
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo ³	<1	0	
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca ^{2,4} Fibrilación auricular Taquicardia ventricular ^{2,4}	2 7 1	1 4 <1	
		Muy frecuentes	Hemorragia ^{2,4} Hematomas ² Hipertensión ²	32 25 18	1 1 8
Trastornos vasculares	Frecuentes	Epistaxis Petequias	8 6	<1 0	
	Poco frecuentes	Hematoma subdural ⁴	1	<1	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis ² Náuseas Estreñimiento	42 14 14 28 16	3 1 1 1 <1	
		Poco frecuentes	Insuficiencia hepática ^{2, 4}	<1	<1
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Exantema ²	35	3	
		Frecuentes	Urticaria Eritema Onicoclasia	1 2 3	<1 0 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Angioedema Pániculitis ² Dermatitis neurofílicas ²	<1 <1 <1	<1 <1 <1	
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson		No conocida	
	Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético ²	20 14 37	2 <1 3
Muy frecuentes			Pirexia Edema periférico	22 18	1 1
Muy frecuentes			Aumento de la creatinina en sangre	11	<1

- Las frecuencias se redondean al entero más cercano
- Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento
- En algunos casos asociado con pérdida de visión
- Incluye acontecimientos con desenlace mortal
- Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas
El 6% de los 1.552 pacientes tratados con ibrutinib para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, edema y artralgia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a disminuir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El 52% de los 1.552 pacientes tratados con ibrutinib eran de 65 o más años. Las reacciones adversas de neumonía grado 3 o mayor (12% de los pacientes ≥65 años frente al 5% de los pacientes <65 años) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥65 años frente al 6% de los pacientes <65 años), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con ibrutinib.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1.284 pacientes, tratados con ibrutinib. La mediana de duración de la terapia para LLC fue de 51 meses (rango 0,2 a 98 meses), con el 70% y 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango 0 a 87 meses) con el 31% y el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78% y 46% de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a ibrutinib se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4% (año 0-1); 7% (año 1-2); 9% (año 2-3); 9% (año 3-4); 9% (año 4-5); la incidencia global durante el periodo de 5 años fue del 11%.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con ibrutinib. En el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 (ASAT y ALAT). No existe ningún antídoto específico para ibrutinib. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde **0800-333-1234**

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted observar.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazaré 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59308

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 10210/2022

Ecuador: Venta bajo receta médica. Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador

Código: 600PR/1

Fecha de última revisión: Febrero 2023



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com