

GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de **IBRULEU®** y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del ibrutinib.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

Advertencias y precauciones

Hemorragias

Hasta el 6% de los pacientes sufrieron eventos hemorrágicos de grado 3 o mayores (hematoma subdural, sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención). Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, que incluyeron hematomas y petequias, ocurrieron en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con ibrutinib.

Estos eventos se pueden presentar en pacientes con o sin trombocitopenia.

En los ECCA se excluyeron a pacientes que estaban siendo tratados con warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No se debe administrar warfarina u otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con ibrutinib.

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

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

Es posible que ibrutinib aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes.

Se debe considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400.000/\mu\text{l}$) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender 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.

Infecciones

Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales con el tratamiento de ibrutinib (incluyendo septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). El 25% de los pacientes con LCM y el 26% de los pacientes con LLC padecieron infecciones de grado 3 o mayores según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer. Se aconseja un monitoreo estricto de estos pacientes por fiebre e infecciones y evaluar inmediatamente.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (rango, 26 a 29%), trombocitopenia (rango, 10 a 17%) y anemia (rango, de 0 a 9%) en pacientes con tratados con ibrutinib. Se debe solicitar hemogramas completos mensualmente.

Fibrilación auricular

Se produjeron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9%) en pacientes tratados con ibrutinib, especialmente en pacientes con factores de riesgo

cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas arrítmicos (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. Si la fibrilación auricular persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ibrutinib y la modificación de la dosis.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a ibrutinib. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con ibrutinib se debe realizar una evaluación 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.

Efectos sobre el intervalo QT

En un estudio de fase II, las evaluaciones del ECG mostraron que ibrutinib producía una ligera disminución del intervalo QTcF (media de 7,5 ms). Aunque no se conoce el mecanismo subyacente ni la relevancia de este hallazgo para la seguridad, los médicos deben usar su criterio clínico cuando evalúen la posibilidad de prescribir ibrutinib a pacientes con riesgo de un acortamiento adicional del intervalo QTc (p. ej., síndrome congénito del QT corto o pacientes con antecedentes familiares de ese síndrome).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se informaron otras neoplasias malignas (rango de 5% a 10%), incluidos carcinomas (rango de 1 a 3%) en pacientes tratados con ibrutinib. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango de 4 a 8%).

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos en animales, ibrutinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Ibrutinib provocó malformaciones en ratas con exposiciones de 14 veces las informadas en pacientes con LCM y 20 veces las informadas en pacientes con LLC que recibieron la dosis de ibrutinib de 560 mg por día y de 420 mg por día, respectivamente. Se observó una disminución de peso en el feto con exposiciones más bajas. Debe advertirse a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman ibrutinib. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los posibles peligros que puede padecer el feto.

Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con ibrutinib puede aumentar la exposición a ibrutinib y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a ibrutinib y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a ibrutinib. En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con ibrutinib.

Mujeres en edad fértil

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad \geq 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 de 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 inferior a 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 los estudios clínicos de ibrutinib se excluyó a los pacientes con valores séricos del aspartato transaminasa (ASAT/SGOT) o de la alanino transaminasa (ALAT/SGPT) \geq 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). En un ensayo específicamente realizado en pacientes con insuficiencia hepática y sin cáncer, los datos preliminares mostraron un aumento de la exposición a ibrutinib. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar 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 ibrutinib a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 ya que puede aumentar la exposición a ibrutinib.

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó 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. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazadona y cobicistat). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg (una cápsula) o interrumpir temporalmente el tratamiento (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

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados del CYP3A4, diltiazem, eritromicina y voriconazol, pueden aumentar el AUC de ibrutinib entre 5 y 9 veces. Se deben evitar los inhibidores moderados (p. ej., voriconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona). Si se tiene que usar un inhibidor moderado del CYP3A4, se debe reducir el tratamiento con ibrutinib a 140 mg (una cápsula) 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 de la dosis según sea necesario.

Inhibidores leves del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones clínicamente relevantes de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en un factor < 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 zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de ibrutinib con inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

La administración conjunta de rifampina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en un 92% y un 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 reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del 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.

Como la solubilidad de ibrutinib es dependiente del pH, hay un riesgo teórico de que los medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones) puedan disminuir la exposición a ibrutinib. Esta interacción no se ha estudiado *in vivo*.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib



Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp. Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal después de una dosis terapéutica. Para evitar una posible interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp con un margen terapéutico estrecho, como la digoxina, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de ibrutinib.

Hay riesgo de que ibrutinib pueda inhibir el CYP3A4 intestinal y de ese modo aumentar la exposición a los sustratos de CYP3A4 que presenten una importante contribución del metabolismo del CYP3A4 intestinal para su eliminación de primer paso. Esta interacción no se ha estudiado *in vivo* y actualmente se desconoce su relevancia clínica.

Manuel Vilanova
Médico
Director Médico
Bioprofarma Bago S. A.