



PLIFOSIR® IBRUTINIB 140 mg Cápsulas duras - Administración por vía oral. Venta bajo receta archivada . Industria Argentina.

Cada cápsula dura contiene:	
Componente activo:	
Ibrutinib	140,0 mg
Excipientes:	
Celulosa microcristalina	151,4 mg
Croscarmelosa sódica	23,0 mg
Lauril sulfato de sodio	14,0 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg
Composición de la cápsula:	
Gelatina	99,3413 mg
Colorante dióxido de titanio (CI 77891)	0,6428 mg
Colorante azul brillante (CI 43090)	0,0136 mg
Azorrubina laca aluminíca (CI 14720)	0,0023 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa.
Código ATC: L01EL01.

INDICACIONES
Linfoma de células del manto:
Plifosir está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que recibieron al menos un tratamiento previo. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños:
Plifosir está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP).

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p:
Plifosir está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p

Macroglobulinemia de Waldenström:
Plifosir está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Linfoma de zona marginal:
Plifosir está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en anti-CD20. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción:
Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las 13 vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor 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. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los

linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos in vivo, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos in vitro. En modelos tumorales preclínicos, la combinación de ibrutinib y venetoclax produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado. La inhibición de la BTK por ibrutinib incrementa la dependencia de las células de la LLC del BCL-2, una vía de supervivencia celular, mientras que venetoclax inhibe el BCL-2, conduciendo a la apoptosis.

Farmacocinética
Absorción:
Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de Tmax de 1 a 2 horas. La exposición de Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC observado en pacientes con 560 mg es (media ± desviación estándar) de 953 ± 705 ng • h/ml y en pacientes con 420 mg es de 680 ± 517 ng•h/ml. La administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 veces la exposición de ibrutinib en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.

Distribución:
La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vd,ss/F) es de aproximadamente 10000 litros.

Metabolismo:
Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodíolico con una actividad inhibidora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. La influencia 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:
La depuración aparente (CL/F) es de aproximadamente 1000 l/h. La vida media de ibrutinib es de 4 a 13 horas. Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces.

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 inalterado representó aproximadamente el 1 % del producto radiomarcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada:
La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.

Sexo:
Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el género no influye significativamente en el clearance de ibrutinib de la circulación.

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:
Ibrutinib no se elimina significativamente por vía renal; la excreción urinaria de los metabolitos es < 10 % de la dosis. La depuración de creatinina > 25 ml/min no tuvo ninguna influencia sobre la exposición a Ibrutinib. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <25 l/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática:
Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Un estudio realizado en sujetos con

insuficiencia hepática mostró un incremento de 2,7; 8,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib (AUClast) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child -Pugh), moderada (Clase B de Child -Pugh) y grave (Clase C de Child -Pugh), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC libre, last) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

POSOLOGÍA 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.

Lineamientos sobre la posología:
Administrar Ibrutinib por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. Trague las cápsulas enteras con agua. No las abra, rompa, ni mastique. No se debe tomar con Jugo de pomelo o naranja.

Dosis:
Linfoma de células del manto:
La dosis recomendada de Ibrutinib para tratar el LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

Leucemia linfocítica crónica:
La dosis recomendada de Ibrutinib para tratar el LLC es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas:
Interrumpir el tratamiento con Ibrutinib en caso de toxicidad no hematológica de Grado 3 o mayor, neutropenia de Grado 3 o mayor con infecciones o fiebre, o toxicidades hematológicas de Grado 4. El tratamiento con Ibrutinib puede reiniciarse con la dosis inicial una vez que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto hasta Grado 1 o al nivel inicial (recuperación). En caso de reaparición de la toxicidad, reducir la dosis en una cápsula (140 mg por día). Se puede considerar una segunda reducción de dosis de otros 140 mg si fuera necesario. Se debe suspender el tratamiento con Ibrutinib si estas toxicidades persisten o recurren luego de estas dos reducciones de la dosis.

A continuación, se describen las modificaciones recomendadas de las dosis para estas toxicidades:

Aparición de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM luego de la recuperación <p>Dosis inicial: 560 mg</p>	Modificación de la dosis para LLC luego de la recuperación <p>Dosis inicial: 420 mg</p>
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios
Cuarta	Suspender Ibrutinib	Suspender Ibrutinib

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 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 <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 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. 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).

Población pediátrica:
No se recomienda el uso de Ibrutinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad, ya que no se ha establecido su eficacia.

Dosis omitida:
En caso de omitirse una dosis de Ibrutinib a la hora programada, se puede administrar la dosis tan pronto como sea posible ese mismo día, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de Ibrutinib para compensar una omisión de dosis.

CONTRAINDICACIONES
Ibrutinib 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 Ibrutinib está contraindicado el uso de preparar dos 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, tales como contusión, epistaxis y petequias; y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria. No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con Ibrutinib. 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 conjuntamente con Ibrutinib. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias. Se debe evitar el uso de suplementos tales como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia. El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con diatésis hemorrágica congénita.

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

Rotura del bazo:
Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con Ibrutinib. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía) 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 e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar

profilaxis de acuerdo a 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 en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

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 pulmonar intersticial (EPI):
Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con Ibrutinib. Se deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir Ibrutinib y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Ibrutinib y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca:
Se han producido arritmias cardíacas mortales y graves e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Ibrutinib. Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2 o con comorbilidades cardíacas, pueden correr mayor riesgo de sufrir eventos, incluyendo eventos cardíacos mortales súbitos. Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de signos de deterioro clínico de la función cardíaca y controlarlos clínicamente. Considere la posibilidad de realizar una evaluación adicional (p. ej., ECG, ecocardiograma), según lo indicado para los pacientes en los que existan comorbilidades cardiovasculares. En pacientes con factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, evalúe cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib; se puede considerar un tratamiento alternativo.

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

Accidentes cerebrovasculares:
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

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 después 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.

Síndrome de lisis tumoral:

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) 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 distinto del 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 agrupados de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión:

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

Linfohistiocitosis 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.

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 se deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib 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 Ibrutinib.

Embarazo:

No se debe utilizar Ibrutinib 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 Ibrutinib.

Fertilidad:

No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el 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 de Ibrutinib y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede aumentar la exposición de Ibrutinib.

Inhibidores potentes del CYP3A4:

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición (Cmax 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 comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la Cmax 6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, Indinavir, nelfinavir, 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 reducir la dosis de Ibrutinib a 140 mg durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente Ibrutinib (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 leves del CYP3A4:

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves del 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 zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (Cmax 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 Ibutrinib. La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición (Cmax 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. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una Cmax más baja 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. No hay evidencia de que la Cmax más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivotales.

Sustancias 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 de cáncer de mama (BCRP).

Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que Ibrutinib inhiba 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 de 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 los estudios de Ibrutinib (420 mg) en combinación con Venetoclax (400 mg) en pacientes con LLC, se observó un aumento de la exposición a Venetoclax (aproximadamente 1,8 veces según el AUC) en comparación con los datos de monoterapia de Venetoclax.

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, 2 semanas de tratamiento con Ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 Midazolam, ni el sustrato de CYP2B6 Bupropión.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS La influencia de Ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha 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
Resumen del perfil de seguridad:

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

Tabla de reacciones adversas:

A continuación, se enumeran las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib agrupadas según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10); recurrentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*, # <p>Infección de las vías respiratorias altas</p> <p>Infección cutánea*</p>	12 <p>21</p> <p>15</p>	7 <p>1</p> <p>2</p>
	Frecuentes	Septicemia*, # <p>Infección de las vías urinarias</p> <p>Sinusitis*</p>	3 <p>9</p> <p>9</p>	3 <p>1</p> <p>1</p>
	Poco Frecuentes	Infecciones criptocócicas* <p>Infecciones por Pneumocystis*, #</p> <p>Infecciones por Aspergillus*</p>	<1 <p><1</p> <p><1</p>	0 <p><1</p> <p><1</p>
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma* <p>Carcinoma de células basales</p> <p>Carcinoma espinocelular</p>	5 <p>3</p> <p>1</p>	1 <p><1</p> <p><1</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia* <p>Trombocitopenia*</p> <p>Linfocitosis*</p>	39 <p>29</p> <p>15</p>	31 <p>8</p> <p>11</p>
	Frecuentes	Neutropenia febril <p>Leucocitosis</p>	4 <p>4</p>	4 <p>4</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*, #	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	9	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo <p>Cefalea</p>	12 <p>19</p>	12 <p>19</p>
	Frecuentes	Neuropatía periférica*	7	7
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular# <p>Accidente isquémico transitorio</p> <p>Ictus isquémico#</p>	<1 <p><1</p> <p><1</p>	<1 <p><1</p> <p><1</p>
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	6	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo‡	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca*, # <p>Fibrilación auricular</p>	2 <p>8</p>	1 <p>4</p>
	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular*,# <p>Paro cardíaco#</p>	1 <p><1</p>	<1 <p><1</p>
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia*, # <p>Hematomas*</p> <p>Hipertensión*</p>	35 <p>27</p> <p>18</p>	1 <p><1</p> <p>8</p>
	Frecuentes	Epistaxis <p>Petequias</p>	9 <p>7</p>	<1 <p>0</p>
	Poco frecuentes	Hematoma subdural#	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea <p>Vómitos</p> <p>Estomatitis*</p> <p>Náuseas</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Dispepsia</p>	47 <p>15</p> <p>17</p> <p>31</p> <p>16</p> <p>11</p>	4 <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p><1</p> <p><1</p>
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática*,#	<1	<1
	Muy frecuentes	Exantema*	34	3
	Frecuentes	Urticaria <p>Eritema</p> <p>Onicoclasis</p>	1 <p>3</p> <p>4</p>	<1 <p><1</p> <p>0</p>
	Poco frecuentes	Angioedema <p>Paniculitis*</p> <p>Dermatosis neutrofilica*</p>	<1 <p><1</p> <p><1</p>	<1 <p><1</p> <p><1</p>
Raras	Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia <p>Espasmos musculares</p> <p>Dolor musculoesquelético*</p>	24 <p>15</p> <p>36</p>	2 <p><1</p> <p>3</p>
	Muy frecuentes	Pirexia <p>Edema periférico</p>	19 <p>16</p>	1 <p>1</p>
	Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	10

‡ 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antidoto 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 de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Las cápsulas duras de color azul y blanco se encuentran disponibles en envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 59.930

Laboratorios ASPEN S.A.

- Remedios 3439/43, C.A.B.A.

Director Técnico:

Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Elaborado en:

- Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

- Nazarre 3446/54,C.A.B.A., Argentina.

- Calle N°8, esquina N°7, Parq. ind. Pilar, Bs. As., Argentina.