

Brocabe[®] Ibrutinib 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada cápsula de **Brocabe[®]** contiene: Principio activo: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, gelatina. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC L01XE27.

INDICACIONES

• **Linfoma de células del manto (LCM).**

Brocabe[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con LCM que recibieron al menos un tratamiento previo.

• **Leucemia linfocítica crónica (LLC).**

Brocabe[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC.

• **Leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción del cromosoma 17p.**

Brocabe[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/ LLP con deleción del cromosoma 17p.

• **Macroglobulinemia de Waldenström.**

Brocabe[®] está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

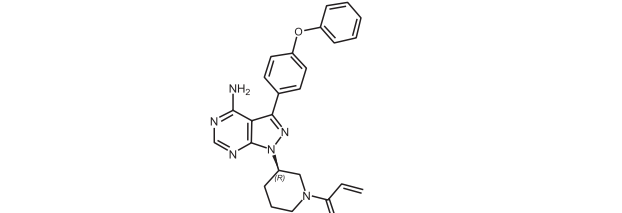
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés).

Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C₂₂H₂₁N₅O, y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es libremente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

El nombre químico de Ibrutinib es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4- fenoxifenil)-1H-pirazoló[3,4-d]pirimidina-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-uno y tiene la siguiente estructura:



Mecanismo de acción

Ibrutinib es una pequeña molécula, inhibidora de la tirosina quinasa de Bruton. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas. 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. 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*.

Farmacodinamia

En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90% de ocupación del sitio activo de BTK en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de Ibrutinib ≥ 2,5 mg/kg/día (≥ 175 mg/día para el peso promedio de 70 kg).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Forma de administración:

Brocabe[®] se administra una vez al día, por vía oral, con un vaso de agua. Se sugiere que la toma sea realizada a la misma hora cada día.

Las cápsulas deben tragarse enteras, no deben abrirse, romperse ni masticarse.

Posología:

Linfoma de células del manto (LCM)

Para el tratamiento de pacientes con LCM la dosis sugerida de **Brocabe[®]** es de 560 mg (4 cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

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

Para el tratamiento de pacientes con LLC y MW la dosis sugerida de **Brocabe[®]** es de 420 mg (3 cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

Interrumpir el tratamiento con Ibrutinib en las siguientes situaciones clínicas:

En caso de toxicidad no hematológica de Grado 3 o mayor, neutropenia de Grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de Grado 4 el tratamiento con **Brocabe[®]** debe interrumpirse. El mismo 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 reparación de la toxicidad, reducir la dosis en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda reducción de dosis de otros 140 mg si fuera necesario. Se debe suspender el tratamiento con Ibrutinib (**Brocabe[®]**) si estas toxicidades persisten o recurren luego de estas dos reducciones de la dosis.

	Dosis de inicio	Ante ocurrencia de toxicidad				
Indicación	Dosis total diaria (mg)	Cápsulas duras diarias	1º vez	2º vez	3º vez	4º vez
LCM	560 mg	4 Cápsulas duras	Reiniciar con 560 mg	Reiniciar con 420 mg	Reiniciar con 280 mg	Suspender Brocabe[®]
LLC y MW	420 mg	3 Cápsulas duras	Reiniciar con 420 mg	Reiniciar con 280 mg	Reiniciar con 140 mg	Suspender Brocabe[®]

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

Modificaciones de las dosis al usar con inhibidores de CYP3A

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A y considerar agentes alternativos con una menor inhibición de la enzima.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A que se deberían tomar de manera crónica (por ej., ritonavir, indinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir, nefazodona). Con la administración a corto plazo (tratamiento durante 7 días o menos) de inhibidores fuertes de CYP3A (por ej., antimicóticos y antibióticos), considerar la interrupción del tratamiento con **Brocabe[®]** hasta que ya no sea necesario el inhibidor de CYP3A.

En caso de administrar un inhibidor moderado de la enzima CYP3A, reducir la dosis de **Brocabe[®]** a 140 mg (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, rizotinib, imatinib, verapamil, productos a base de pomelo y ciprofloxacina).

Se recomienda vigilar a los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores fuertes y moderados de CYP3A por si presentarán signos de toxicidad por **Brocabe[®]**.

Omisión de dosis

En caso de olvido en la toma de una dosis de **Brocabe[®]** a la hora programada, puede administrarse dicha dosis ese mismo día, tan pronto como sea posible, volviendo al horario prestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas duras adicionales de **Brocabe[®]** para compensar una omisión de dosis.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal: no se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de Ibrutinib es baja, siendo la eliminación de sus metabolitos < 10%. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 25ml/min. Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

En pacientes con Clearance de creatinina < 25 ml/min indicar Ibrutinib únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo, vigilando estrechamente a los pacientes por si presentarán signos de toxicidad.

Insuficiencia hepática: Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se evidenció un aumento de la exposición a Ibrutinib en un estudio clínico realizado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sugiere evitar el uso de Ibrutinib en casos de insuficiencia hepática. En caso de ser necesario, podría sugerirse modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), siendo la dosis recomendada de 140 mg diarios. Se debe vigilar a los pacientes por si presentarán signos de toxicidad debida a Ibrutinib. No se recomienda utilizar Ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (clases B y C de Child-Pugh).

Población pediátrica

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

CONTRAINDICACIONES

Brocabe[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo (Ibrutinib) o algunos de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Hemorragias

Se notificaron acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con Ibrutinib: hasta el 6% de los pacientes sufrieron eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayores (hematoma subdural, sangrado gastrointestinal, hinchurnaturia y hemorragia posterior a intervención). Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, que incluyeran hematomas y petequias, ocurrieron en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Ibrutinib. 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.

Infecciones

En pacientes tratados con Ibrutinib se presentaron casos de infecciones mortales y no mortales. El 25% de los pacientes con LCM y el 26% de los pacientes con LLC padecieron infecciones de Grado 3 o mayores. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Monitorear en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones, evaluar inmediatamente e instaurar el tratamiento antiinfeccioso adecuado.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), y neumonía por Pneumocystis jirovecii (PJP). Dentro de los casos de LMP se incluye un caso mortal 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 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 informaron citopenias de Grado 3 o 4 durante el tratamiento. Las mismas fueron: neutropenia (rango, de 26% a 29%), trombocitopenia (rango, de 10% a 17%) y anemia (rango, de 0% a 9%). Se sugiere realizar mensualmente hemograma completo.

Fibrilación auricular

Se notificaron 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.

Controlar periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas de arritmias (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a evaluación clínica y un ECG. Si la fibrilación auricular persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con **Brocabe[®]** 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 **Brocabe[®]** 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.

Segundas neoplasias malignas primarias

En pacientes tratados con Ibrutinib se reportó la aparición de otras neoplasias malignas (rango, de 3% a 16%), incluidos carcinomas (rango, de 1% a 4%). La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango, de 2% a 13%).

Hipertensión

Se han notificado casos de hipertensión (rango, de 6% a 17%) en pacientes tratados con Ibrutinib con una mediana de tiempo hasta su inicio de 4,6 meses (rango, de 0,03 a 22 meses). Monitorear a los pacientes en búsqueda de hipertensión de nuevo comienzo o inadecuado control de hipertensión previa luego del inicio de tratamiento con Ibrutinib.

Ajustar los medicamentos antihipertensivos existentes y/o iniciar el tratamiento antihipertensivo apropiado.

Síndrome de lisis tumoral

Se reportaron casos de síndrome de lisis tumoral, aunque son de escasa frecuencia, en pacientes tratados con Ibrutinib. Los pacientes con mayor riesgo de presentar este evento son quienes presentan una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas y en caso necesario tratar adecuadamente.

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos en animales, **Brocabe[®]** puede causar daños fatales 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 **Brocabe[®]** y hasta un mes luego de haberlo finalizado. Se sugiere recomendar fuertemente el uso de método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y luego de 1 mes de finalizado. 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.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportaron casos de EPI en pacientes tratados con Ibrutinib. Se debe estar atento ante síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes tratados. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir **Brocabe[®]** y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con **Brocabe[®]** y se deben seguir las sugerencias de modificación de la dosis.

Leucostasis

En pacientes tratados con Ibrutinib se ha reportado leucostasis. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400.000/µl) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de **Brocabe[®]**. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Según esté indicado, se deben suministrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción.

Interacción con otros medicamentos:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A de enzimas. 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 **Brocabe[®]** 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 presentarán 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 **Brocabe[®]**.

PRECAUCIONES

Interacciones posiblemente significativas, en las que debiera tenerse especial precaución:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A de enzimas.

Inhibidores de CYP3A pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib.

Se debe evitar el uso concomitante de Ibrutinib y medicamentos o sustancias que sean inhibidoras potentes o moderadas de CY3A4, ya que podrían aumentar la exposición a Ibrutinib.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la C_{max} y 24 veces el AUC de Ibrutinib. La dosis más alta de Ibrutinib que se evaluó en ensayos clínicos fue de 12,5 mg/kg (dosis efectivas de 840 mg a 1400 mg) administrada durante 28 días con valores de AUC de dosis única de 1445 ± 869 ng·h/ml, que es aproximadamente 50% mayor que las exposiciones en estado estacionario observado en la dosis más alta indicada (560 mg). Simulaciones realizadas en ayuno indicaron que la claritromicina, otro inhibidor potente del CYP3A4 puede aumentar por 14 el AUC de Ibrutinib.

Evitar la administración concomitante de **Brocabe[®]** con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat).

Para los inhibidores potentes del CYP3A utilizados a corto plazo (por ej., antifúngicos y antibióticos durante 7 días o menos, por ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina), considerar la suspensión del tratamiento con **Brocabe[®]** durante la duración del uso de inhibidores.

Evitar inhibidores potentes de CYP3A que se necesitan crónicamente.

Si se debe utilizar un inhibidor moderado CYP3A, reducir la dosis de **Brocabe[®]** a 140 mg. Los pacientes que toman inhibidores concomitantes fuertes o moderados de CYP3A4 deben ser monitoreados más de cerca por signos de toxicidad con **Brocabe[®]**.

Evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento **Brocabe[®]** ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A.

Inductores de Ibrutinib pueden reducir las concentraciones de Ibrutinib
La administración de Ibrutinib con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó aproximadamente 13 veces la C_{max} y 10 veces el AUC de Ibrutinib.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menos inducción de CYP3A.

Embarazo

Embarazo categoría D [ver Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal].

Resumen de los riesgos

Según los hallazgos en animales, Ibrutinib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza **Brocabe[®]** durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando **Brocabe[®]**, se debe informar a la paciente sobre el posible peligro para el feto.

Datos de animales

Ibrutinib se administró por vía oral a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Una dosis de 80 mg/kg/día de Ibrutinib se asoció con malformaciones viscerales (corazón y los grandes vasos) y aumento de la pérdida posterior a la implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en animales es de aproximadamente 14 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC diarios que reciben la dosis de 560 mg y 420 mg diarios, respectivamente. La dosis de 40 mg/kg/día o mayor de Ibrutinib se asoció con una disminución en el peso fetal. La dosis de 40 mg/kg/día en animales es de aproximadamente 6 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM que reciben la dosis de 560 mg diarios. En conejos gestantes, Ibrutinib dosis de 15 mg/kg/día o mayores, se asociaron a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) y con dosis de 45 mg/kg/día se vieron aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de Ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC que reciben 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).

Lactancia

No se sabe si Ibrutinib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves de **Brocabe[®]** en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Empleo en pediatría

La eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes pediátricos de 0 a 18 años, no se ha establecido.

Uso en geriatría

En estudios clínicos más de la mitad de los pacientes tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Sin embargo los eventos adversos cardíacos (fibrilación auricular e hipertensión), infecciones (neumonía y celulitis) y eventos gastrointestinales (diarrea y deshidratación) fueron más frecuentes entre los pacientes de edad avanzada, como así también la severidad de los mismos. Si bien no se sugieren ajustes de dosis por edad, se sugiere monitorear especialmente a estos pacientes.

Disfunción renal

Menos del 1% de Ibrutinib se excreta por vía renal. La exposición de Ibrutinib no se ve alterada en pacientes con depuración de creatinina (Clcr > 25 ml/min). Mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones de creatinina. No existen datos de pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 25 ml/min) o de pacientes que están en diálisis.

Disfunción hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se evidenció en estudio clínico en pacientes con insuficiencia hepática que se incrementa la exposición a Ibrutinib en estos pacientes. Se sugiere evitar el uso de Ibrutinib en casos de insuficiencia hepática. En caso de ser necesario, podría sugerirse modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), siendo la dosis recomendada es de 140 mg diarios (dos cápsulas duras). Se debe vigilar a los pacientes por si presentarán signos de toxicidad debida a Ibrutinib. No se recomienda utilizar Ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Clases B y C de Child-Pugh).

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman **Brocabe[®]** ya que Ibrutinib puede causar daño fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha reportado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban en tratamiento con Ibrutinib. Tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El resumen del perfil de seguridad se basa en los datos de ensayos clínicos de Ibrutinib y la información reportada durante la experiencia post comercialización.

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en la sección Advertencias del prospecto:

- hemorragias
- infecciones
- citopenias
- fibrilación auricular
- hipertensión
- segundas neoplasias malignas primarias
- síndrome de lisis tumoral

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de Ibrutinib una vez al día, mientras que los pacientes con LLC recibieron 420 mg diarios. Tener en cuenta que los pacientes que recibieron la medicación como parte de un ensayo clínico recibieron Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥ 20%) fueron diarrea, neutropenia, hemorragia (por ej., hematomas), dolor musculoesquelético, náuseas, exantema, y pirexia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 (≥ 5%) fueron neutropenia, neumonía, trombocitopenia, y neutropenia febril. A continuación se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib y las reacciones adversas durante la post comercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: *muy frecuentes* (≥ 1/10); *frecuentes* (≥ 1/100 a < 1/10); *poco frecuentes* (≥ 1/1000 a < 1/100), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones a infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*# <p>Infección de las vías respiratorias altas</p> <p>Sinusitis*</p> <p>Infección cutánea*</p>	16 <p>19</p> <p>11</p> <p>10</p>	10 <p>1</p> <p>1</p> <p>3</p>
	Frecuentes	Septicemia** <p>Infección de las vías urinarias</p>	4 <p>9</p>	4 <p>2</p>
	Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma* <p>Carcinoma de células basales</p> <p>Carcinoma espinocelular</p>	6 <p>3</p> <p>2</p>	1 <p><1</p> <p><1</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia <p>Trombocitopenia</p>	30 <p>20</p>	26 <p>10</p>
	Frecuentes	Neutropenia febril <p>Leucocitosis</p> <p>Linfocitosis</p>	5 <p>2</p> <p>2</p>	5 <p>1</p> <p>1</p>
	Poco frecuentes	Síndrome de Leucoctosis	<1	

Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia*# Hematomas*	30 22	1 <1
	Frecuentes	Hematoma subdural# Epistaxis Petequias Hipertensión*	1 8 7 10	1 <1 0 4
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis* Náuseas Estreñimiento	41 14 13 27 16	3 <1 1 1 <1
Trastornos hepato biliares	No conocida	Insuficiencia hepática*,a	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	22	2
	Frecuentes	Urticaria ^a Eritema ^a Onicocosis ^a	1 2 2	<1 0 0
	Poco frecuentes	Angioedema ^a	<1	<1
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson ^a	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*	12 14 28	1 <1 3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia Edema periférico	20 14	2 1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post comercialización.

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas al medicamento

El 5% de los pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib en ensayos clínicos suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, fibrilación auricular y hemorragia. En aproximadamente el 5% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada: en ensayos clínicos, la mayor parte de los pacientes (62%) tenían de 65 años o más. Las reacciones adversas como neumonía Grado 3 o mayor se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib (13% en relación a los de menor edad (7%).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (CONTINUACIÓN)

Farmacocinética

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente después de la administración oral con una T_{max} entre 1 y 2 horas. La exposición de Ibrutinib max aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC observado en pacientes con dosis de 560 mg es (media ± desviación estándar) de 953 ± 705 ng·h/ml y en pacientes que recibieron dosis de 420 mg es de 680 ± 517 ng h/mL. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno fue del 2,9% (IC 2,1-3,9). 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 proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1.000 ng/mL. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V/F) es de aproximadamente 10.000 litros.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de Ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450, CYP3A, y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodíol con actividad inhibitora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de Ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 l/h. La semivida de Ibrutinib es de 4 a 6 horas. Su eliminación es mayormente fecal, principalmente en forma de metabolitos. 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 radio marcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.

Edad avanzada

La edad (37 a 84 años) no alteraría la depuración sistémica de Ibrutinib, por tanto no sería necesario ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Sexo

El sexo no altera el clearance sistémico 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 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Los datos farmacocinéticos de un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática a los que se administró 140 mg de Ibrutinib en ayuno indican que la exposición de Ibrutinib se modifica en estos pacientes.

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₍₀₋₂₄₎) 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 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este

estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de Ibrutinib (AUC_(0re-24h)) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

Interacciones medicamentosas

Administración concomitante de Ibrutinib e inhibidores de CYP3A

En un ensayo de diseño secuencial de 18 voluntarios sanos, se administró una dosis única de 120 mg de Ibrutinib como único agente en el Día 1 y una dosis única de 40 mg de Ibrutinib en el Día 7 en combinación con 400 mg de ketoconazol (administrado diariamente los días 4 - 9). El ketoconazol aumentó 29 veces la C_{max} de Ibrutinib normalizada con la dosis y 24 veces el AUC. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados de CYP3A (diltiazem y eritromicina) pueden aumentar 6 a 9 veces el AUC de Ibrutinib.

Administración concomitante de Ibrutinib e inductores de CYP3A

Los datos farmacocinéticos de un ensayo especializado de interacción medicamentosa indicaron que la rifampicina (un inductor potente de CYP3A) puede disminuir más de 13 y 10 veces la C_{max} y el AUC de Ibrutinib. Las simulaciones sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir hasta 3 veces el AUC de Ibrutinib.

Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de CYP

Los estudios *in vitro* indicaron que es poco probable que Ibrutinib (I/Ki < 0,07 utilizando C media con 560 mg) y PCI-45227 (I/Ki max < 0,03) a dosis clínicas sean inhibidores de alguna CYP mayor. Tanto Ibrutinib como PCI-45227 son inductores débiles de isoenzimas del CYP450 *in vitro*.

Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de los transportadores

Los estudios *in vitro* indican que Ibrutinib no es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) ni BCRP (proteína de resistencia a cáncer de mama), pero es un inhibidor *in vitro* de P-gp y BCRP. Ibrutinib sistémico es poco probable que sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ([I]1/Ki < 0,1), pero puede inhibir BCRP. Ibrutinib puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp y BCRP en el tracto gastrointestinal debido a concentraciones locales más altas después de una dosis oral. La administración concomitante por vía oral de sustratos de P-gp con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina o BCRP) e Ibrutinib puede aumentar la concentración de Ibrutinib en sangre.

Toxicología preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con Ibrutinib.

Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo *in vivo* de micro-núcleos de médula ósea en ratones con dosis de hasta 2000 mg/kg.

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxi-ma dosis ensayada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día).

SOBREDOSIS

Es limitada la información sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. En un estudio independiente una persona sana recibió una dosis de 1.680 mg y experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento sintomático de soporte adecuado.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a tomar Brocabe® y consérvela, ya que podría tener que volver a leerla.

- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.**
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.**
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso incluso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

Contenido del prospecto

- . ¿Qué es **Brocabe®** y para qué se utiliza?
- Antes de tomar **Brocabe®**.
- ¿Cómo tomar **Brocabe®**?
- . ¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables de **Brocabe®**?
- Conservación de **Brocabe®**.
- Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Brocabe® y para qué se utiliza?

Brocabe® es un medicamento de venta bajo receta contra el cáncer. **Brocabe®** actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del cuerpo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, **Brocabe®** ayuda a destruir y reducir el número de células del cáncer.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con alguna de las siguientes enfermedades malignas de la sangre:

- Linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos.

2. Antes de tomar Brocabe®.

No debe tomar Brocabe®:

No deberían utilizar **Brocabe®** personas alérgicas a Ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Brocabe®?

Antes de utilizar **Brocabe®** su médico debe conocer:

- si Ud. tuvo recientemente una intervención quirúrgica, o si planea someterse a una intervención quirúrgica. Su médico posiblemente le pida que deje de tomar **Brocabe®** durante un corto periodo de tiempo.
- si Ud. tiene antecedentes de sangrado.
- si Ud. tiene o ha tenido un antecedente de latidos irregulares del corazón (fibrilación auricular) o insuficiencia cardíaca grave, lo que le produce dificultad para respirar y puede dar lugar a hinchazón de las piernas. Otros antecedentes cardiovasculares como hipertensión arterial, alto colesterol, diabetes, fuma.
- si Ud. tiene problemas en su hígado o riñones.
- si Ud. tiene alguna infección.
- si Ud. está embarazada o planea estarlo. Tenga en cuenta que este medicamento podría causarle daño al bebé, por lo cual su médico podría sugerirle hacer una prueba para descartar embarazo antes de iniciar el tratamiento.

• si Ud. está amamantando. Converse con su médico sobre los riesgos de ello mientras está en tratamiento con **Brocabe®**.

Comente a su médico todos los medicamentos que esté tomando, inclusive los de venta libre, suplementos dietarios y vitaminas. Tomar ciertos medicamentos junto a **Brocabe®** podría afectar el funcionamiento y producirle efectos secundarios.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

3. ¿Cómo tomar Brocabe®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

- Tome las cápsulas duras por vía oral (por la boca), con un vaso de agua.
- Tome las cápsulas duras a la misma hora, todos los días.
- Trague las cápsulas duras enteras. No abra, rompa ni mastique las cápsulas duras.

La dosis sugerida en Linfoma de células del manto (LCM) es de 4 cápsulas duras, una vez al día (dosis total diaria 560 mg).

La dosis sugerida en Leucemia linfocítica crónica (LLC) y Macroglobulinemia de Waldenström es de 3 cápsulas duras, una vez al día (dosis total diaria 420 mg).

Su médico puede indicar reducir/ajustar su dosis.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Brocabe®?

Al igual que todos los medicamentos, **Brocabe®** podría producir efectos adversos, aunque no todas las per-sonas los sufran.

Deje de tomar Brocabe® y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos: erupción cutánea con ronchas y picazón, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias u hongos). Pueden incluir infecciones de la nariz, los senos paranasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), o de los pulmones, o de la piel.
- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas.

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia).
- infecciones de las vías urinarias.
- sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel.
- sangre en las heces o en la orina, mayor sangrado en la menstruación, sangrado de una herida que no puede pararse, confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el estómago, el intestino o el cerebro.
- aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular (síntomas de fibrilación auricular).
- aumento del número o la proporción de glóbulos blancos en los análisis de sangre.
- descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril).
- niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre, producidas por una destrucción rápida de las células del cáncer durante el tratamiento y en algunas ocasiones incluso sin tratamiento (síndrome de lisis tumoral).
- cáncer de piel distinto del melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espi-nocelular.
- sensación de mareo.
- visión borrosa.
- tensión arterial alta.
- enrojecimiento de la piel.
- falta de suficiente agua en el cuerpo (deshidratación).
- nivel alto de “ácido úrico” en la sangre (se refleja en los análisis de sangre), lo que puede causar gota.
- inflamación de vías respiratorias (pulmonar) que puede conducir a un daño permanente.
- rotura de las uñas.

Poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 personas):

- aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren.
- reacción alérgica, algunas veces grave, que puede incluir cara, labio, boca, lengua o garganta hinchados, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picor (urticaria).

Otros efectos adversos muy frecuentes:

- llagas en la boca.
- dolor de cabeza.
- estreñimiento.
- sentirse o estar nauseoso (náuseas o vómitos).
- diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento.
- erupción cutánea.
- dolor en brazos o piernas.
- dolor en la espalda o en las articulaciones.
- calambres musculares, dolor muscular o espasmos musculares.
- número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbu-los blancos: se refleja en los análisis de sangre.
- manos, tobillos o pies hinchados.
- No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
 - insuficiencia hepática.
 - erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (Síndrome de Stevens-Johns).

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

5. Conservación de Brocabe®

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25°C. Conservar en el envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Brocabe®

El principio activo es Ibrutinib.

Cada cápsula de Brocabe® contiene: Principio activo: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, gelatina.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentaciones de Brocabe®

Frasco conteniendo: 90 cápsulas duras y 120 cápsulas duras.

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

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

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.037. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica

0800-333-3532 | elea.com

Elaborado y acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado y acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.”

Fecha de última revisión: Agosto/2019

