

Brocabe®

Ibrutinib 140 mg

Ibrutinib 280 mg

Ibrutinib 420 mg

Ibrutinib 560 mg

Vía de administración: oral

Comprímido recubierto

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Brocabe®** 140 mg contiene: Principio Activo: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 4000, talco.

Cada comprimido recubierto de **Brocabe®** 280 mg contiene: Principio Activo: Ibrutinib 280 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 4000, talco.

Cada comprimido recubierto de **Brocabe®** 420 mg contiene: Principio Activo: Ibrutinib 420 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 4000, talco. Cada comprimido recubierto de **Brocabe®** 560 mg contiene: Principio Activo: Ibrutinib 560 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 4000, talco.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC: L01EL01

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/linfoma linfocítico de células pequeñas

Brocabe® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas con deleción 17p.

Brocabe® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) con deleción 17p.

Macroglobulinemia de Waldenström.

Brocabe® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Linfoma de la zona marginal

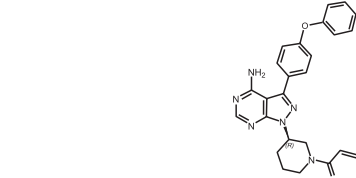
Brocabe® se indica para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) que necesitan una terapia sistémica y que hayan recibido al menos una terapia previa anti CD20.

Enfermedad crónica de injerto contra huésped

Brocabe® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El Ibrutinib es un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). El Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual produce una inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una importante molécula de señalización de las vías del receptor del antígeno de la célula B (BCR) y del receptor de la citoquina. El papel de la BTK en la señalización a través de los receptores superficiales de las células B origina la activación de varias necesidades para la adhesión, quimiotaxis y tráfico de las células B. Los estudios preclínicos han demostrado que el Ibrutinib inhibe la proliferación de células B malignas y su sobrevida *in vivo*, así como la migración de las células y su adhesión *in vitro*.



Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña, inhibidora de la tirosina quinasa de Bruton BTK. El Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo cual produce una inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una importante molécula de señalización de las vías del receptor del antígeno de la célula B (BCR) y del receptor de la citoquina. El papel de la BTK en la señalización a través de los receptores superficiales de las células B origina la activación de varias necesidades para la adhesión, quimiotaxis y tráfico de las células B. Los estudios preclínicos han demostrado que el Ibrutinib inhibe la proliferación de células B malignas y su sobrevida *in vivo*, así como la migración de las células y su adhesión *in vitro*.

Propiedades farmacodinámicas

En pacientes con linfoma de células B recidivante se observó una ocupación del >90% del sitio activo de BTK en células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de Ibrutinib \geq 2,5 mg/kg/día (\geq 175 mg/día para un peso medio de 70 kg).

Agregación plaquetaria in vitro

El Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores de C₅₀ de 4,6 µM (2026 ng/ml), 0,8 µM (352 ng/ml) y 3 µM (1321 ng/ml) en muestras de sangre de donantes sanos, donantes que toman Warfarina y donantes con disfunción renal grave, respectivamente. El Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria de ADP, ácido araquidónico, ristocetina y TRAP-6.

Electrofisiología cardíaca

En una dosis única, 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg), Ibrutinib no prolongó el intervalo QT en ningún grado clinicamente relevante.

Propiedades farmacocósmicas

La exposición a Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias de células B. La media del estado estacionario de ABC (% del coeficiente de variación) observada en pacientes con dosis de 560 mg con LCM es 865 (69%) ng-h/ml y con LZM es 978 (82%) ng-h/ml, y en pacientes con dosis de 420 mg con LLC/LLCP es 708 (71%) ng-h/ml, con MW es 707 (72%) ng-h/ml, y con EICH es 1159 (50%) ng-h/ml. Las concentraciones en estado estacionario de Ibrutinib sin inhibidores de CYP3A se alcanzaron con una tasa de acumulación de 1 a 1,6 después de 1 semana de múltiples dosis diarias de 420 mg o 560 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Ibrutinib en ayunas fue del 2,9% (IC del 90%: 2,1, 3,9) en sujetos sanos. El Ibrutinib es reabsorbido luego de la administración oral, con una T_{max} mediana de entre 1 y 2 horas.

Efecto en los alimentos

La administración de Ibrutinib con una comida rica en grasas y calorías (800 calorías a 1000 calorías con aproximadamente el 50% del contenido calórico total de la comida procedente de grasas) aumentó la C_{max} de Ibrutinib de 2 a 4 veces y el ABC en aproximadamente 2 veces, en comparación con la administración de Ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Los estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp) o de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Distribución

La unión reversible del Ibrutinib a la proteína plasmática humana *in vitro* fue del 97,3% sin dependencia de la concentración en el rango de 50 ng/ml hasta 1000 ng/ml. El volumen de distribución en estado estacionario (VD) fue de 683 l y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (VD, ss/F) fue de 10000 l, aproximadamente.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue de 62 l/h en condiciones de ayuno y de 76 l/h en condiciones de alimentación.

Conforme con el efecto alto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de 2000 l/h en condiciones de ayuno y de 1000 l/h en condiciones de alimentación. La semivida del Ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de Ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y en menor grado por el CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodilol con actividad inhibidora de la BTK, aproximadamente 15 veces menor que la del Ibrutinib. El rango de la relación mediana entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

Excreción

El Ibrutinib, se excreta principalmente en forma de metabolitos, se elimina principalmente a través de las heces. Luego de una sola administración por vía oral en forma de Ibrutinib radioetiquetado, el 90% de la radioactividad se excretó en el plazo de las 168 horas siguientes: la mayoría (80%) se excretó en la materia fecal y menos del 10 % se eliminó en la orina. El Ibrutinib inalterado representó el 1% de la excreción del producto radioetiquetado en la materia fecal y no estuvo presente en la orina; el resto de la dosis excretada fue en forma de metabolitos.

Farmacocinética en grupos específicos de pacientes

Edad y sexo

La edad y el sexo no tienen un efecto clinicamente significativo sobre la farmacocinética de Ibrutinib.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina [Clcr] >25 ml/min, estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault) no influyó en la exposición de Ibrutinib. No existen datos disponibles referidos a pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <25 ml/min) o en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

El ABC de Ibrutinib aumentó 2,7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), 8,2 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal.

La C_{max} de Ibrutinib aumentó 5,2 veces en la insuficiencia hepática leve, 8,8 veces en la insuficiencia hepática moderada y 7 veces en la insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal (consulte Uso en poblaciones específicas).

Estudios sobre interacciones medicamentosas

Estudios clínicos y efectos no deseados en modelos

Efecto de los inhibidores de CYP3A sobre Ibrutinib: la administración conjunta de múltiples dosis de ketonazolol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó 29 veces la C_{max} de Ibrutinib y 24 veces el ABC. La administración conjunta de múltiples dosis de voriconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó 6,7 veces la C_{max} de Ibrutinib en estado estacionario y 5,7 veces el ABC. Las simulaciones en condiciones de alimentación sugieren que el posaconazol (inhibidor potente de CYP3A) puede aumentar el ABC de Ibrutinib de 3 a 10 veces.

La administración conjunta de múltiples dosis de eritromicina (inhibidor potente de CYP3A) aumentó 3,4 veces la C_{max} de Ibrutinib en estado estacionario y 3 veces el ABC.

Efecto de los inductores de CYP3A sobre Ibrutinib: la coadministración de rifampicina (inductor potente de CYP3A) redujo más de 13 veces la C_{max} de Ibrutinib y más de 10 veces el ABC. Las simulaciones sugieren que efavirenz (inductor moderado de CYP3A) puede reducir 3 veces el ABC de Ibrutinib.

Estudios in vitro

Efecto de Ibrutinib sobre los sustratos de CYP: los estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que Ibrutinib y PCI-45227 inhiban CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A a dosis clínicas. Es poco probable que tanto Ibrutinib como PCI-45227 induzcan CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a dosis clínicas.

Efecto de Ibrutinib sobre los sustratos de los transportadores: los estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp en dosis clínicas. La administración conjunta de sustratos de P-gp o BCRP por vía oral con un índice terapéutico estrecho (por ej., digoxina, metotrexato) con Ibrutinib puede aumentar sus concentraciones.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de ratones rasH2 de 6 meses en dosis orales de hasta 2000 mg/kg/día, lo que dio lugar a exposiciones aproximadamente 23 (hombres) a 37 (mujeres) veces más altas que la exposición en humanos a una dosis de

560 mg por día (consulte Advertencias y Precauciones).

El Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamíferos (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea *in vivo* en ratones a dosis de hasta 2000 mg/kg.

A las ratas se les administraron dosis diarias orales de Ibrutinib durante 4 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en los machos y 2 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento en las hembras. El tratamiento de ratas hembra continuó después del embarazo hasta el día 7 de gestación (GD) y el tratamiento de ratas macho continuó hasta el final del estudio. No se observaron efectos en las capacidades de fertilidad o reproducción en ratas macho o hembras con la administración de la dosis máxima de 100 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos [HED] de 16 mg/kg/día).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Forma de administración

Administre **Brocabe®** con un vaso con agua a la misma hora aproximadamente todos los días.

Trague los comprimidos enteros. No divida, triture ni mastique los comprimidos recubiertos.

Si una dosis de **Brocabe®** no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. No tome dos extra de **Brocabe®** para compensar una dosis omitida.

Posología recomendada

Linfoma de células del manto y linfoma de la zona marginal

La dosis recomendada de **Brocabe®** para LCM y LZM es de 560 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas y macroglobulinemia de Waldenström.
La dosis recomendada de **Brocabe®** para LLC/LLCP y MW es de 420 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Para LLC/LLCP, **Brocabe®** se puede administrar como agente único, en combinación con rituximab u obinutuzumab, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR).

Para MW, **Brocabe®** se puede administrar como agente único o en combinación con rituximab.

Cuando administre **Brocabe®** en combinación con rituximab u obinutuzumab, considere administrar **Brocabe®** antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administre el mismo día.

Enfermedad crónica de injerto contra huésped

La dosis recomendada de **Brocabe®** para la EICH es de 420 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de EICH o presencia de toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de la EICH, se debe suspender **Brocabe®** teniendo en cuenta la evaluación médica de cada paciente.

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Interrumpa el tratamiento con **Brocabe®** en caso de aparición de toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4, neutropenia de Grado 3 o 4 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de Grado 4. El tratamiento con **Brocabe®** podrá reiniciarse con la dosis inicial una vez que la toxicidad adversa haya mejorado hasta Grado 1 o al nivel inicial (es decir, el paciente se ha recuperado). Si la reacción adversa vuelve a ocurrir, reduzca la dosis en 140 mg por día. Considere una segunda disminución de la dosis de otros 140 mg, según sea necesario. Si estas reacciones adversas persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa/discontinúe el tratamiento con **Brocabe®**.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM y LZM luego de la recuperación Dosis inicial=560 mg	Modificación de la dosis para LLC/LLCP, MW y EICH luego de la recuperación Dosis inicial=420 mg
Primera	Reiniciar con 560 mg por día	Reiniciar con 420 mg por día
Segunda	Reiniciar con 420 mg por día	Reiniciar con 280 mg por día
Tercera	Reiniciar con 280 mg por día	Reiniciar con 140 mg por día
Cuarta	Discontinuar el tratamiento con Brocabe®	Discontinuar el tratamiento con Brocabe®

Modificación de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas (consulte Interacciones Medicamentosas).

Población de pacientes	Medicamento concomitante	Dosis recomendada de Brocabe®
Neoplasias de células B	<ul style="list-style-type: none">inhibidores moderados de CYP3A.	<p>280 mg una vez al día</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte dosis y administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• 200 mg de voriconazol dos veces al día. • 100 mg suspensión de posaconazol una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día.	<p>140 mg una vez al día.</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte Posología y Forma de Administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• 200 mg de suspensión de posaconazol tres veces al día o 400 mg dos veces al día. • 300 mg de posaconazol por vía intravenosa una vez al día. • Comprimidos de liberación retardada de 300 mg de posaconazol una vez al día. • Otra Inhibidores potentes de CYP3A.	<p>70 mg una vez al día.</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte Dosis y Administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como antiféctivos durante siete días o menos), interrumpa la administración de Brocabe®.	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como antiféctivos durante siete días o menos), interrumpa la administración de Brocabe® .
Enfermedad crónica de injerto contra huésped	<ul style="list-style-type: none">inhibidores moderados de CYP3A.	<p>420 mg una vez al día.</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte Dosis y Administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• 200 mg de voriconazol dos veces al día. • 100 mg suspensión de posaconazol una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día.	<p>280 mg una vez al día.</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte Dosis y Administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• 200 mg de suspensión de posaconazol tres veces al día o 400 mg dos veces al día. • 300 mg de posaconazol por vía intravenosa una vez al día. • 300 mg de posaconazol en comprimidos de liberación prolongada una vez al día. • Otra Inhibidores potentes de CYP3A.	<p>140 mg una vez al día.</p> <p>Modifique la dosis según lo recomendado (consulte Dosis y Administración).</p>
	<ul style="list-style-type: none">• Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como antiféctivos durante siete días o menos), interrumpa la administración de Brocabe®.	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se utilizarán a corto plazo (como antiféctivos durante siete días o menos), interrumpa la administración de Brocabe® .

Después de suspender la administración de un inhibidor de CYP3A, reanude la dosis anterior de **Brocabe®** (consulte Dosis y Administración, Interacciones medicamentosas).

Modificación de la dosis para uso en insuficiencia hepática

La dosis recomendada es de 140 mg por día para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

La dosis recomendada es de 70 mg por día para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).

Evite el uso de **Brocabe®** en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (consulte Uso en poblaciones específicas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Ibrutinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragia

Se han producido episodios hemorrágicos mortales en pacientes que recibieron Ibrutinib. Ocurrieron eventos de hemorragia mayor (\geq Grado 3, grave o cualquier evento del sistema nervioso central; por ej., hemorragia intracraneal [incluye hematoma subdural], hemorragia gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior al procedimiento) en el 4% de los pacientes, con muertes en el 0,4% de los 2838 pacientes que recibieron Ibrutinib en 27 ensayos clínicos. Se produjeron episodios hemorrágicos de cualquier grado, incluidos hematomas y ptequias, en el 39% de los pacientes; y, excluyendo hematomas y ptequias, se produjeron en el 23% de los pacientes que recibieron Ibrutinib, respectivamente.

El mecanismo de los episodios hemorrágicos no se conoce bien.

El uso de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios junto con Ibrutinib aumenta el riesgo de sufrir una hemorragia mayor. En los ensayos clínicos, el 3,1% de los 2838 pacientes que recibieron Ibrutinib sin tratamiento antiplaquetario o anticoagulante experimentó una hemorragia mayor.

La adición de terapia antiplaquetaria o con sin terapia anticoagulante aumentó este porcentaje a 4,4%, y la adición de terapia anticoagulante con o sin terapia antiplaquetaria aumentó este porcentaje a 6,1%. Considere los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando se administra junto con Ibrutinib. Controle los signos y síntomas de sangrado.

Considere el beneficio-riesgo de suspender Ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia.

Infecciones

Se han producido infecciones mortales y no mortales (como bacterianas, virales o micóticas) con la terapia con Ibrutinib. Se produjeron infecciones de Grado 3 o mayor en el 21% de los 1476 pacientes que recibieron Ibrutinib en ensayos clínicos (consulte Reacciones adversas). Se han producido casos de neurocefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en pacientes tratados con Ibrutinib. Considere la profilaxis de acuerdo con el estándar de atención en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Monitoree y evalúe a los pacientes para detectar fiebre e infecciones y trate adecuadamente.

Citopenias

En 645 pacientes con neoplasias de células B que recibieron Ibrutinib como agente único, se produjo neutropenia de Grado 3 o 4 en el 23% de los pacientes, trombocitopenia de Grado 3 o 4 en el 8% y anemia de Grado 3 o 4 en el 3%, según mediciones de laboratorio.

Monitoreo mensualmente con hemogramas.

Arritmias e insuficiencia cardíaca

Se han producido arritmias cardíacas graves y mortales e insuficiencia cardíaca con Ibrutinib. Se produjeron taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor en el 0,2% de los pacientes, fibrilación auricular y aleteo auricular de Grado 3 o mayor en el 4%, y se produjo insuficiencia cardíaca de Grado 3 o mayor en 1% de 1476 pacientes que recibieron Ibrutinib en ensayos clínicos. Estos eventos han ocurrido particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmias cardíacas (consulte reacciones adversas).

Al inicio del estudio y luego periódicamente, controle clínicamente a los pacientes para detectar arritmias e insuficiencia cardíaca. Realice un ECG a los pacientes que desarrollen síntomas arritmicos (por ej., palpitaciones, aturdimiento, síncope, dolor en el pecho) o disnea recurrente diagnosticada. Maneje las arritmias y la insuficiencia cardíaca de manera adecuada y, si persisten, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con Ibrutinib y siga las pautas de modificación de dosis. (consulte Posología y forma de administración).

Hipertensión

Se produjo hipertensión en el 19% de los 1476 pacientes que recibieron Ibrutinib en los ensayos clínicos.

Se produjo hipertensión de Grado 3 o mayor en el 8% de los pacientes. Según los datos de 1124 de estos pacientes, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 meses (rango, 0,03 a 24 meses).

Monitoreo la presión arterial en pacientes tratados con Ibrutinib e inicie o ajuste la medicación antihipertensiva durante el tratamiento con Ibrutinib, según corresponda.

Neoplasia primaria secundaria

Ocurrieron otras neoplasias malignas (10%), incluidos carcinomas no cutáneos (4%), entre los 1476 pacientes que recibieron Ibrutinib en ensayos clínicos. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanocítico (6%).

Síndrome de Isís tumoral

Se ha informado síndrome de Isís tumoral poco frecuente con el tratamiento con Ibrutinib. Evalúe el riesgo inicial (por ej., alta carga tumoral) y tome las precauciones adecuadas. Monitoree a los pacientes de cerca y trátelos de manera adecuada.

Toxicidad embriofetal

Los estudios hallazgos en animales, Ibrutinib puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. La administración de Ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el periodo de organogénesis causó toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones a exposiciones que fueron de 2 a 20 veces más altas que las informadas en pacientes con neoplasias hematológicas. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ibrutinib y durante 1 mes después de la última dosis (consulte Uso en poblaciones específicas).

Interacción

Sistema corporal Reacción adversa	Ibrotinib+BR (N=287)		Placebo+BR (N=287)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	66	61	60	56 [†]
Trombocitopenia*	34	16	26	16
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	2	23	1
Dolor abdominal	12	1	8	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	32	4	25	1
Hematomas*	20	<1	8	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	25	4	22	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	19	2 [†]	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	13	2	10	3
Infecciones cutáneas*	10	3	6	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	10	2	6	0

Las *términos del sistema corporal y de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrotinib.*
* Incluye varios términos de RAM.
[†] Incluye pocas frecuencias superiores a 0 e inferiores al 0,5%.

<1 Utilizó 2 eventos de hemorragia con resultado mortal en el grupo de Ibrotinib y 1 evento de neutropenia con resultado mortal en el grupo de placebo + BR.

Se produjo fibrilación auricular de cualquier grado en el 7% de los pacientes tratados con Ibrotinib + BR en el 2% de pacientes tratados con placebo + BR. Se produjo fibrilación auricular de Grado 3 y 4 en el 3% de los pacientes tratados con Ibrotinib+BR en el 1% de pacientes tratados con placebo + BR.

**Cuarto de los estudios fase 3 publicados en pacientes con LLC/LCPC comparó Ibrotinib+obinituzumab vs doramubiclo+obinituzumab* Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 10 reflejan la exposición a Ibrotinib + obinituzumab con una duración mediana de 29,3 meses y la exposición a doramubiclo + obinituzumab con una duración mediana de 5,1 meses en dicho estudio.

Tabla 10: Reacciones adversas notificadas en ≥10% de los pacientes del grupo tratado con Ibrotinib en pacientes con LLC/LCPC

Sistema corporal Reacción adversa	Ibrotinib+Obinituzumab (N=113)		Cloramubiclo+Obinituzumab (N=115)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	48	39	64	48
Trombocitopenia*	36	19	28	11
Anemia	19	4	25	8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	36	3	11	0
Hematomas*	32	3	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	34	3	10	0
Constipación	16	0	12	1
Náuseas	12	0	30	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0
Espasmos musculares	13	0	6	0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
tos	27	1	12	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Trastorno relacionado con la infusión	25	2	58	8
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	25	1	9	0
Hipertensión*	17	4	4	3
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	19	2	26	1
Fatiga	18	0	17	2
Edema periférico	12	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	16	9	9	4 [†]
Infección de tracto respiratorio superior	14	1	6	0
Infecciones cutáneas*	13	1	3	0
Infección de vías urinarias	12	3	7	1
Nasofarinitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	13	1	0	0
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	4	0

Las *términos del sistema corporal y de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrotinib.*

* Incluye varios términos de RAM.

[†] Incluye un evento con resultado mortal.

**El quinto de los estudios fase 3 randomizó pacientes con LLC/LCPC, menores de 70 años, con tratamiento previo para la patología a recibir Ibrotinib +rituximab o Fludarabina +ciclofosfamida+rituximab.* Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 11 reflejan la exposición a Ibrotinib + rituximab con una duración mediana de 34,3 meses y la exposición a FCR con una duración mediana de 4,7 meses en dicho estudio.

Sistema corporal Reacción adversa	Ibrotinib+Rituximab (N=352)		Fludarabina+ciclofosfamida+Rituximab (N=158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga	38	2	78	3
Edema periférico	28	1	17	0
Pirexia	27	1	27	1
Dolor	23	2	8	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	61	5	35	2
Artralgia	41	5	10	1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	53	4	27	1
Náuseas	40	1	64	1
Estomatitis*	22	1	8	1
Dolor abdominal*	19	2	10	1
Vómitos	18	2	28	0
Constipación	17	0	32	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	49	4	29	5
Hematomas*	36	1	4	1
Trastornos vasculares				
Hipertensión*	42	19	22	6
Hemorragia*	31	2	8	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	40	1	27	1
Mareos	21	1	13	1
Neuropatía periférica*	19	1	13	1
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
tos	32	0	25	0
Disnea	22	2	21	1
Infecciones e infestaciones				
Infección de tracto respiratorio superior	29	1	19	2
Infecciones cutáneas*	16	1	3	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	19	1	4	0
Disminución del apetito	15	0	20	1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	16	1	19	1

Las *términos del sistema corporal y de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrotinib.*
* Incluye varios términos de RAM.

Tabla 12: Selección e anomalías de análisis laboratorio (≥15% en cualquier grado), nuevas o que empeoran desde el inicio

	Ibrotinib+Rituximab (N=352)		Fludarabina+ciclofosfamida+Rituximab (N=158)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anormalidades hematológicas				
Disminución de neutrófilos	53	30	70	44
Disminución de plaquetas	43	7	69	25
Disminución de hemoglobina	26	0	51	2
Anormalidades químicas				
Aumento de la creatinina	38	1	17	1
Aumento de la bilirrubina	30	2	15	0
Aumento de la AST	25	3	23	<1

Según mediciones de laboratorio de conformidad con los criterios del Taller Internacional sobre LLC

Macroglobulinemia de Waldenström y linfoma de la zona marginal

La información que se describe a continuación refleja la exposición a Ibrotinib en tres ensayos clínicos abiertos de un solo brazo y un ensayo fase 3 controlado aleatorizado en pacientes con MW o LZM, incluido un total general de n=307 pacientes y n=232 pacientes expuestos a Ibrotinib. El primero de los estudios abiertos de una rama incluyó a 63 pacientes con MW previamente tratada que recibieron 420 mg de Ibrotinib como agente único. Otro incluyó a 63 pacientes con LZM previamente tratada que recibieron Ibrotinib como agente único. El tercero incluyó a 150 pacientes con MW (sin tratamiento previo o tratados previamente) que recibieron Ibrotinib o placebo en combinación con rituximab. Se incluyen además en el análisis el grupo que recibió Ibrotinib como monoterapia en dicho estudio, (siendo 31 pacientes con MW previamente tratada que fracasaron con la terapia previa que contenía rituximab y recibieron Ibrotinib.)

Las reacciones adversas más comunes en los Estudios precedentes (≥20%) fueron trombocitopenia, diarrea, hematomas, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia, anemia, sarpullido, fatiga y náuseas.

7% de los pacientes que recibieron Ibrotinib en los estudios clínicos recientemente descritos interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, diarrea y sarpullido. En el 13% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis.

Estudios en MW

Las reacciones adversas y las anomalías de análisis de laboratorio descritas a continuación en las Tablas 13 y 14 reflejan la exposición a Ibrotinib con una duración mediana de 11,7 meses en el Estudio de un brazo para dicha patología y de 33 meses en el grupo de monoterapia en el estudio fase 3.

Sistema corporal Reacción adversa	Todos los grados (%)		Grado 3 o mayor (%)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38		2	
Náuseas	21		0	
Estomatitis*	15		0	
Estreñimiento	12		1	
Reflujo gastroesofágico	12		0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	28		1	
Sarpullido*	21		1	
Hemorragia*	28		0	
Hipertensión*	14		4	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de aplicación				
Fatiga	18		2	
Pirexia	12		2	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	21		0	
Espasmos musculares	19		0	
Infecciones e infestaciones				
Infección de tracto respiratorio superior/Infección cutánea*	19		0	
Sinusitis*	16		3	
Neumonía*	13		0	
Neumonía*	16		5	
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14		0	
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Mareos	13		0	
Tos	13		0	

Los *términos del sistema corporal y de reacciones adversas individuales preferidos se clasifican en orden de frecuencia descendente.*
* Incluye varios términos de RAM

Tabla 14: Anormalidades de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en pacientes con MW (N=94)

	Porcentaje de pacientes (N=94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	38	11
Disminución de neutrófilos	43	16
Disminución de hemoglobina	21	6

Se produjo en pacientes trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (4%) y neutropenia (7%).

Estudio fase 3 en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström en pacientes con o sin tratamiento previo. Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 15 reflejan la exposición a Ibrotinib + R con una duración mediana de 25,8 meses y la exposición a placebo + R con una duración mediana de 15,5 meses.

Tabla 15: Reacciones adversas notificadas en por lo menos el 10% de los pacientes y por lo menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrotinib en pacientes con MW (150)

Sistema corporal Reacción adversa	Ibrotinib+R (N=75)		Placebo+R (N=75)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	37	1	5	0
Sarpullido*	24	1	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	32	3	17	4 [†]
Hipertensión*	20	13	5	4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28	0	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Constipación	13	1	11	1
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	19	13	5	3
Infecciones cutáneas*	17	3	3	0
Infección de vías urinarias	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Gripe	12	0	7	1
Infección de tracto respiratorio superior	11	0	7	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Edema periférico	17	0	12	1
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos	17	0	11	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia*	16	12	11	4
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	11	0	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocálcemia	11	0	1	1

Los *términos del sistema corporal y de reacciones adversas individuales preferidos se clasifican en orden de frecuencia descendente.*
* Incluye varios términos de RAM.

[†] Incluye un evento con resultado mortal.

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de Grado 3 o 4 en el 1% de pacientes tratados con IR.

Estudio abierto en pacientes con LZM

Las reacciones adversas y las anomalías de análisis de laboratorio descritas a continuación en las Tablas 16 y 17 reflejan la exposición a Ibrotinib con una duración mediana de 11,6 meses.

Sistema corporal Reacción adversa	Todos los grados (%)		Grado 3 o mayor (%)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga	44		6	
Edema periférico	24		2	
Pirexia	17		1	
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	43		5	
Náuseas	25		0	
Dispepsia	19		0	
Estomatitis*	17		2	
Dolor abdominal	16		2	
Estreñimiento	14		0	
Dolor abdominal alto	13		0	
Vómitos	13		0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	41		2	
Sarpullido*	29		5	
Purrito	14		0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	40		3	
Artralgia	24		2	
Espasmos musculares	19		3	
Infecciones e infestaciones				
Infección de tracto respiratorio superior	21		0	
Sinusitis*	19		0	
Bronquitis	11		0	
Neumonía*	11		0	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	16		2	
Hiperuricemia				