

BRIKATIB

Ibrutinib 140 mg

Cápsulas Duras -Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene:

Principio Activo: 140,00mg de Ibrutinib.

Excipientes: Celulosa Microcristalina (Avicel PH-200) 151,4mg; Croscarmelosa Sódica 23,0mg; Lauril Sulfato de Sodio 14,0mg; Estearato de Magnesio 1,6mg.

Cápsula de gelatina: (gelatina, dióxido de titanio; Azorrubina laca aluminica (CI 14720), azul brillante)

Código ATC: L01XE27

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidores de la proteína quinasa.

INDICACIONES

Linfoma de células del manto

Brikatib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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 ser estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños

Brikatib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP).

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p

Brikatib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p.

Macroglobulinemia de Waldenström

Brikatib está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Linfoma de zona marginal

Brikatib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos 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.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de protein-quinasa.

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK. 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, por sus siglas en inglés) y de 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, quimiotaxis, y adhesión.

Farmacodinamia

En los pacientes con linfoma de células B recurrente hay ocupación del sitio activo de BTK en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib $\geq 2,5$ mg/kg/día.

En una dosis única 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg) ibrutinib no prolonga el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante.

Agregación plaquetaria in vitro

Ibrutinib inhibe la agregación plaquetaria inducida por colágeno, ibrutinib no genera inhibición significativa de la agregación plaquetaria por ADP, ácido araquidónico, ristocetina, y TRAP-6.

Farmacocinética

La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de células

B. El AUC medio en estado estacionario (% de coeficiente de variación) en pacientes con LCM con 560 mg es de 865 (69%) ng•h/ml y con LZM es de 978 (82%) ng•h/ml, y en pacientes con LLC/LLP con 420 mg es de 708 (71%) ng•h/ml, con MW es de 707 (72%) ng•h/ml y con EICHc es de 1159 (50%) ng•h/ml.

Las concentraciones de ibrutinib en estado estacionario sin inhibidores del CYP3A se alcanzan con un cociente de acumulación de 1 a 1,6 después de 1 semana de dosis diarias múltiples de 420 mg o 560 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de ibrutinib en condiciones de ayuno es del 2,9% (IC del 90%: 2,1; 3,9) en pacientes sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de T_{máx} de 1 a 2 horas.

Efecto de los alimentos

La administración de Brikatib con una comida de alto contenido graso y calórico (800 a 1.000 calorías con aproximadamente el 50% del contenido calórico total de la comida proveniente de la grasa) aumenta 2 a 4 veces la $C_{\text{máx}}$ de ibrutinib y aproximadamente 2 veces el AUC, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) o de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana es del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) es de 683 litros, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{dss}/F) es de aproximadamente 10.000 litros.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso se acerca a 62 l/h en condiciones de ayuno y 76 l/h con alimentos. Conforme con un efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es 2.000 l/h en condiciones de ayuno y 1.000 l/h con alimentos. La vida media de 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 medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibidora hacia 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.

Excreción

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Ibrutinib inalterado representa el 1 % de la dosis excretada en las heces y nada en la orina, con el resto de la dosis excretada como metabolitos.

POBLACIONES ESPECIALES EDAD Y GENERO

La edad y el género no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de ibrutinib

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [CL_{Cr}] > 25 ml/min estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tienen influencia en la exposición de ibrutinib. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} < 25 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de ibrutinib aumenta 2,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), 8,2 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 9,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) en comparación con pacientes con función hepática normal. La C_{max} de ibrutinib aumenta 5,2 veces en insuficiencia hepática leve, 8,8 en insuficiencia hepática moderada y 7,0 veces en insuficiencia hepática grave en relación con pacientes con función hepática normal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de inhibidores de CYP3A sobre ibrutinib

La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumenta la Cmax de ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La coadministración de dosis múltiples de voriconazol (un inhibidor potente del CYP3A) aumenta 6,7 veces la Cmax de ibrutinib en estado estacionario y 5,7 veces AUC. El posaconazol (inhibidor potente del CYP3A) puede aumentar de 3 veces a 10 veces el AUC de ibrutinib.

La coadministración de múltiples dosis de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A) aumenta 3,4 veces la Cmax de ibrutinib en el estado estacionario y 3 veces el AUC.

Efecto de ibrutinib sobre sustratos del CYP

Es poco probable que ibrutinib y PCI-45227 inhiban el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A a dosis clínicas. Es poco probable que tanto ibrutinib como PCI-45227 induzcan el CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a dosis clínicas.

Efecto de ibrutinib sobre sustratos de transportadores

Ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La coadministración oral de sustratos de P-gp o BCRP con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, metotrexato) con Brikatib puede aumentar sus concentraciones.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

Linfoma de células del manto y Linfoma de zona marginal

La posología recomendada de Brikatib para tratar el LCM y LZM es de 560 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños y Macroglobulinemia de Waldenström

La posología recomendada de Brikatib para tratar el LLC/LLP y MW es 420 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para LLC/LLP, Brikatib puede administrarse como agente único, en combinación con rituximab u obinutuzumab, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR).

En MW, Brikatib se puede administrar como agente único o en combinación con rituximab. Cuando se administra Brikatib en combinación con rituximab u obinutuzumab en el mismo día, considerar administrar Brikatib previamente a rituximab u obinutuzumab.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

La posología recomendada de Brikatib para EICHc es 420 mg administrados en forma oral una vez al día hasta la progresión de EICHc, recurrencia de una malignidad subyacente, o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, Brikatib debe ser discontinuado considerando la evaluación médica individual del paciente.

MODO DE ADMINISTRACION

Administrar Brikatib aproximadamente a la misma hora cada día, con un vaso de agua.

Tragar las cápsulas enteras. No abrir, romper, o masticar las cápsulas.

En caso de omitirse una dosis de Brikatib 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 dosis adicionales de Brikatib para compensar una omisión de dosis.

MODIFICACIONES DE LA POSOLOGÍA POR REACCIONES ADVERSAS

Interrumpir el tratamiento con Brikatib 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 Brikatib puede reiniciarse con la dosis inicial una vez que la reacción adversa haya mejorado hasta Grado 1 o al nivel inicial (recuperación). En caso de reaparición de la reacción adversa, reducir la dosis en 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 Brikatib si las reacciones adversas persisten o recurren luego de 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 y LZM luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg	Modificación de la dosis para LLC/LLP, MW y EICHc luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg
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	Discontinuar Brikatib	Discontinuar Brikatib

Modificaciones posológicas para el uso de inhibidores de CYP3A

Las modificaciones posológicas recomendadas se describen a continuación:

Población de pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de Brikatib
Neoplasias malignas de Células B	• Inhibidor moderado del CYP3A	280mg una vez al día. Modificar la dosis según recomendación
	• Voriconazol 200mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100mg una vez al día, 100mg dos veces al día, o 200mg dos veces al día	140mg una vez al día. Modificar la dosis según recomendación

Población de pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de Brikatib
	• Posaconazol suspensión 200mg tres veces al día o 400mg dos veces al día	Evitar el uso concomitante. Interrumpir la dosis según
	• Posaconazol intravenoso 300mg una vez al día	recomendación
	• Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300mg una vez al día	
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser utilizados por un corto período de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir Brikatib.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidor moderado del CYP3A	420mg una vez al día. Modificar la dosis según recomendación
	• Voriconazol 200mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100mg una vez al día, 100mg dos veces al día o 200mg dos veces al día	280mg una vez al día. Interrumpir la dosis según recomendación
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Posaconazol suspensión 200mg tres veces al día o 400mg dos veces al día	140mg una vez al día. Interrumpir la dosis según recomendación
	• Posaconazol intravenoso 300mg una vez al día	
	• Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300mg una vez al día	
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser utilizados por un corto período de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir Brikatib.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de Brikatib

Modificaciones posológicas para el uso en insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la posología recomendada es de 140 mg diarios.

Evitar el uso de Brikatib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clases B y C).

CONTRAINDICACIONES

Brikatib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragias

Han ocurrido eventos hemorrágicos mortales en pacientes que recibieron ibrutinib. Hemorragia mayor ($\geq$ Grado 3, graves o cualquier evento del sistema nervioso central; por ejemplo, hemorragia intracraneal [incluido hematoma subdural], sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención) se estima 4% de los pacientes, con fatalidades ocurriendo en 0,4% de pacientes que recibieron ibrutinib. Los eventos hemorrágicos de cualquier grado incluyendo hematomas y petequias representan el 39% de los pacientes, y excluyendo hematomas y petequias el 23% de los pacientes.

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

El uso de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios concomitantemente con ibrutinib aumenta el riesgo de una hemorragia mayor. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulante o antiplaquetario cuando se coadministra con ibrutinib. Monitorear signos y síntomas de sangrado.

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 el riesgo de hemorragia.

Infecciones

Se han reportado casos de infecciones mortales y no mortales (incluyendo bacteriana, viral o micótica) con el tratamiento de ibrutinib. Infecciones Grado 3 o mayores y han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con ibrutinib. Considerar profilaxis de acuerdo al estándar de atención en pacientes que tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Monitorear y evaluar los pacientes por fiebre e infecciones y tratar adecuadamente.

Citopenias

En pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que reciben ibrutinib como agente único, podría desarrollar neutropenia de Grado 3 o 4 y en menor porcentaje trombocitopenia de Grado 3 o 4 y anemia de Grado 3 o 4.

Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Arritmias cardíacas y falla cardíaca

Muy rara vez podrían ocurrir arritmias cardíacas graves y fatales, y falla cardíaca. Taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor, y fibrilación auricular y aleteo auricular de Grado 3 o mayor, y falla cardíaca de Grado 3 o mayor particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes previos de arritmias cardíacas.

Al inicio y posteriormente, monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar arritmias cardíacas y falla cardíaca. Los pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, dolor en el pecho) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. La arritmia cardíaca y falla cardíaca debe ser abordada adecuadamente y si persiste, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con ibrutinib y seguir las guías de modificación de la dosis.

Hipertensión

Monitorear la presión arterial en los pacientes tratados con ibrutinib e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva a lo largo del tratamiento con ibrutinib, según corresponda.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han reportado algunos casos de otras neoplasias malignas, incluyendo carcinomas no cutáneos. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (6%).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado infrecuentemente síndrome de lisis tumoral con ibrutinib. Evaluar el riesgo inicial (por ejemplo, alta carga tumoral) y tomar las precauciones adecuadas. Monitorear a los pacientes estrechamente y tratar según corresponda.

Toxicidad embriofetal

Brikatib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Brikatib y durante 1 mes después de la última dosis.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

Brikatib puede causar daño fetal. No hay datos disponibles sobre el uso de Brikatib en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores o aborto espontáneo. Informe a las mujeres embarazadas acerca del potencial daño al feto.

Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos congénitos, pérdida, u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada.

El riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazadas clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia

No existe información sobre la presencia de ibrutinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre los lactantes ni los efectos, ni los efectos sobre la producción de leche.

Debido al potencial de reacciones adversas serias en el niño amamantado, recomiende a las madres suspender la lactancia durante el tratamiento con Ibrutinib y por 1 semana después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib.

Anticoncepción

Mujeres

Ibrutinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Recomiende a las mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ibrutinib y por hasta 1 mes después de la última dosis.

Hombres

Aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ibrutinib y durante 1 mes después de la última dosis.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brikatib en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se reportaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada.

Casos de anemia (todos los grados) y de neumonía (Grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión, y fibrilación auricular podrían ocurrir con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de Brikatib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C). La seguridad de Ibrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave según los criterios de Child-Pugh.

Reducir la dosis recomendada cuando administre Brikatib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Monitorear con mayor frecuencia a los pacientes para detectar reacciones adversas a ibrutinib.

Plasmaféresis

El abordaje de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con Brikatib. No se requieren modificaciones de la dosis de Brikatib.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más importantes son:

- Hemorragias
- Infecciones
- Citopenias
- Arritmias cardíacas y falla cardíaca
- Hipertensión
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Síndrome de lisis tumoral

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son diarrea, exantema, hemorragia (p.ej., hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, y trombocitopenia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 ($\geq 5\%$) son neutropenia, neumonía y trombocitopenia y neutropenia febril.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de Reacciones adversas al medicamento notificadas en los pacientes con neoplasias malignas de célula B†

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*#	16	10
		Infección de las vías respiratorias altas	18	1
		Infección cutánea*	14	3
	Frecuentes	Septicemia*#	5	4
		Infección de las vías urinarias	10	2
		Sinusitis*	10	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas*	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis*#	1	1
		Infecciones por Aspergillus*	1	<1
		Reactivación de la Hepatitis B	<1	<1
Neoplasias benignas y malignas (incluido quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia	30	26
		Trombocitopenia	21	10
	Frecuentes	Neutropenia febril	5	5
		Leucocitosis	2	1
		Linfocitosis	1	1
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*,#	2	<1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral Hiperuricemia	1 8	1 2
	Muy frecuentes	Cefalea	13	1
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica* Mareo	5 9	<1 0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular # Accidente isquémico transitorio Ictus isquémico #	<1 1 <1	<1 <1 <1
	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
	Frecuentes	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular *	1	<1
	Muy frecuentes	Hemorragia*## Hematomas* Hipertensión*	31 22 12	1 1 5
Trastornos vasculares	Frecuentes	Epistaxis Petequias	8 7	<1 0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural#	1	1
	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis* Náuseas Estreñimiento	39 13 12 25 16	3 <1 1 1 <1

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática*	<1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	31	3
	Frecuentes	Urticaria Eritema	1	<1
		Onicoclasia	2 3	0 0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Angiodema Paniculitis*	<1 1	<1 0
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	14	1
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculoesquelético*	30	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	20	2
		Edema periférico	15	1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento. #Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

DESCRIPCION DE LAS REACCIONES ADVERSAS REACIONADAS

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

Alrededor del 5% de los pacientes tratados con IBRUTINIB para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, hemorragia y trombocitopenia. En aproximadamente el 7% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con IBRUTINIB.

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de ibrutinib en pacientes. Monitoree cuidadosamente a los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada y suministre el tratamiento de soporte apropiado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Frasco conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.038

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA.

www.eczane.com.ar Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263 9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Última revisión: Julio 2024.