

**RACCOMANDAZIONI**  
**PRATICHE**  
**PER LA GESTIONE DELLE**  
**INTERAZIONI DI IBRUTINIB**  
**CON GLI ALTRI FARMACI**

[ Paolo Corradini  
Francesco Scaglione ]

edra

**RACCOMANDAZIONI  
PRATICHE**  
**PER LA GESTIONE DELLE  
INTERAZIONI DI IBRUTINIB  
CON GLI ALTRI FARMACI**

**[** Paolo Corradini  
Francesco Scaglione **]**



Chief Operations Officer: Ludovico Baldessin  
Responsabile Editoriale: Susanna Garofalo  
© 2017 EDRA S.p.A.\* – Tutti i diritti riservati  
ISBN 978-88-214-4849-2

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEAREdi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org).

L'Editore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle illustrazioni. Qualora in qualche caso non fosse riuscito a reperire gli aventi diritto è a disposizione per rimediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia.

Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro.

Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

#### **Edra S.p.A.**

Via G. Spadolini 7, 20141 Milano  
Tel. 02 881841  
[www.edizioniedra.it](http://www.edizioniedra.it)

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017



# AUTORI

## **Paolo Corradini**

Direttore della Struttura Complessa di Ematologia,  
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano  
Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,  
Università degli Studi di Milano

## **Francesco Scaglione**

Direttore della Scuola di Specializzazione in Farmacologia Clinica  
presso l'Università di Milano



# INTRODUZIONE

La nuova frontiera della terapia oncologica personalizzata prevede che i pazienti neoplastici ricevano un trattamento mirato e individualizzato, basato sulle caratteristiche biologiche del tumore.

Oggi, anche per i pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (CLL) e linfoma mantellare (MCL), due forme di neoplasie delle cellule B, una cronica e l'altra aggressiva, si assiste a un cambio di paradigma con l'introduzione di ibrutinib, il primo di una nuova classe di farmaci a bersaglio molecolare alternativi alla chemioterapia, nell'armamentario terapeutico di questi due gravi disordini linfoproliferativi.

Ibrutinib è un potente inibitore selettivo della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) coinvolta nella via di segnale del recettore per l'antigene dei linfociti B (BCR) che promuove la proliferazione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule B. Si tratta dunque di un nuovo farmaco in grado di agire in maniera efficace e sicura su uno dei principali meccanismi che sostengono la crescita neoplastica e quindi capace di essere risolutivo per le forme aggressive di leucemia linfatica cronica e per tutti i casi di linfoma mantellare, in particolare degli anziani, che sino a oggi avevano esito infausto ed erano di difficile gestione clinica.

È da sottolineare che, oltre all'elevata efficacia, ibrutinib presenta il vantaggio di essere somministrato per via orale, offrendo un grande beneficio per i pazienti che possono assumere la terapia anche a casa.

In considerazione dell'opportunità terapeutica che ibrutinib rappresenta per i pazienti con CLL e per i pazienti con MCL, sono fondamentali un

adeguato controllo degli effetti collaterali legati alla terapia e una corretta gestione delle interazioni con gli altri farmaci per consentire la continuità terapeutica. A tali importanti aspetti deve essere posta particolare attenzione soprattutto nei pazienti anziani, essendo le due neoplasie più frequenti nell'età avanzata quando anche le comorbidità sono maggiori e quindi l'assunzione di più farmaci da parte del paziente è molto comune.

Questo documento di taglio pratico, nato dall'esigenza di discutere gli argomenti più controversi relativi alle interazioni di ibrutinib con altri farmaci, intende fornire sinteticamente alcune informazioni che possono avere un'immediata ricaduta contribuendo all'ottimizzazione della gestione dei pazienti con CLL e MCL.

# interazioni maggiori

**pag. 8**

# interazioni moderate

**pag. 32**

# interazioni maggiori

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Abciximab</b>	Antiaggregante piastrinico legante i recettori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa delle piastrine.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Acido acetil-salicilico (ASA)</b>	FANS. Inibitore delle ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2).	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerata con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Apixaban</b>	Anticoagulante orale. Inibitore del fattore X.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Aprepitant</b>	Antagonista selettivo dei recettori per la sostanza P/neurochinina-1 (NK1). Utilizzato nel trattamento del vomito indotto dalla chemioterapia.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4 (ad es. ondansetron). Se non esistono alternative, considerate di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità da ibrutinib, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Ardeparina</b>	Eparina a basso peso molecolare.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Argatroban</b>	Derivato sintetico della L-arginina che si lega reversibilmente alla trombina e ne inibisce l'attività. Anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiore, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Boceprevir</b>	Inibitore delle proteasi utilizzato nel trattamento dell'epatite C genotipo 1. Si lega al sito attivo non strutturale 3 (NS3) del virus HCV.	Inibizione CYP450 3A4, aumento dei livelli di ibrutinib, rischio di effetti avversi, mielosoppressione, emorragie, infezioni e insufficienza renale.	Usare farmaco anti-HCV alternativo.
<b>Carbamazepina</b>	Anticonvulsivante. Prevenzione del firing ripetitivo dei potenziali d'azione sodio-dipendenti nei neuroni depolarizzati attraverso il blocco uso- e voltaggio-dipendente dei canali del sodio.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione e usare farmaci alternativi a carbamazepina.
<b>Ciprofloxacina</b>	Antibiotico. Inibitore della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV batteriche.	La somministrazione concomitante con inibitori del CYP450 3A4 può aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile agenti alternativi. Se non esistono alternative, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die.
<b>Claritromicina</b>	Antibiotico. Inibitore della sintesi proteica per il legame della sub-unità 50S ribosomiale.	La somministrazione concomitante con inibitori del CYP450 3A4 può aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Agenti alternativi (ad es. azitromicina) sono raccomandati quando possibile. Se non esistono alternative, claritromicina viene utilizzata a breve termine per 7 giorni o meno; considerare di interrompere o ritardare l'inizio di ibrutinib.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Clopidogrel</b>	Antiaggregante piastrinico. Inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y <sub>12</sub> , e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Clozapina</b>	Antipsicotico. Antagonista sui recettori dopaminergici D1 e D4 e su quelli serotoninergici 5-HT <sub>2</sub> . La sua azione antagonista coinvolge anche i recettori adrenergici, colinergici e istaminergici.	Clozapina associata a ibrutinib può indurre neutropenia o agranulocitosi e può aumentare il rischio e/o la gravità della tossicità ematologica.	L'uso concomitante è generalmente sconsigliato. Considerare l'impiego di altri antipsicotici (ad es. quetiapina).
<b>Dabigatran</b>	Anticoagulante orale. Inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Dalteparina</b>	Eparina a basso peso molecolare.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale, nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Deferasirox</b>	Chelante del ferro.	La somministrazione concomitante di ibrutinib può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale associato all'uso di deferasirox.	Attenta osservazione dei pazienti. I pazienti devono avvisare se sviluppano segni e sintomi potenziali di lesioni gastrointestinali come dolori addominali, gonfiori, vertigini, ematemesi, anoressia e/o feci nere.
<b>Deferiprone</b>	Chelante del ferro.	Deferiprone associato a ibrutinib può indurre neutropenia o agranulocitosi e può aumentare il rischio e/o la gravità della tossicità ematologica.	Evitare l'associazione. Se non fosse possibile, è consigliabile un monitoraggio stretto del conteggio neutrofilo assoluto (ANC). L'ANC deve essere misurato prima di iniziare deferiprone e settimanalmente durante la terapia.
<b>Desirudina</b>	Anticoagulante, inibitore molto potente e selettivo della trombina libera e legata ai coaguli.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Diclofenac</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		
<b>Diltiazem</b>	Calcioantagonista selettivo con effetto cardiaco diretto.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Combinazione sconsigliata. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità da ibrutinib, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione renale.
<b>Dipiridamolo</b>	Antiaggregante piastrinico. Inibisce la captazione di adenosina da parte degli eritrociti, delle piastrine e delle cellule endoteliali.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerata con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Edoxaban</b>	Anticoagulante orale. Inibitore del fattore X.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Enoxaparina</b>	Eparina a basso peso molecolare.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Eparina</b>	Anticoagulante. Lega l'antitrombina III (ATIII). L'ATIII attivata a sua volta inattiva la trombina (Fattore IIa), il Fattore X e altre proteasi coinvolte nella coagulazione del sangue.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Eptifibatide</b>	Antitrombotico. Inibisce in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica ostacolando il legame con il fibrinogeno, il fattore di von Willebrand e gli altri ligandi i recettori glicoproteici (GP)IIb/IIIa.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerata con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Eritromicina</b>	Antibiotico. Inibizione della sintesi proteica per il legame della sub-unità 50s ribosomiale.	La somministrazione concomitante con inibitori del CYP450 3A4 può aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati agenti alternativi (ad es. azitromicina) quando possibile. Se non esistono alternative, eritromicina viene utilizzata a breve termine per 7 giorni o meno; considerare di interrompere o ritardare l'inizio di ibrutinib.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Etanercept</b>	Anti-TNF. Proteina di fusione, funziona da recettore solubile per il fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa.	L'uso di bloccanti del TNF con altri agenti immunosoppressivi o mielosoppressivi può aumentare il rischio di infezioni.	I pazienti che ricevono anti-TNF e ibrutinib devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di infezioni. La terapia con anti-TNF deve essere sospesa se si verifica una grave infezione o sepsi.
<b>Fenitoina</b>	Antiepilettico. Riduce il flusso di ioni sodio nei neuroni in stato refrattario o durante la depolarizzazione, durante la quale riduce anche l'ingresso di ioni calcio sopprimendo così la scarica ripetitiva, causa degli attacchi.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione.
<b>Fenobarbital</b>	Antiepilettico. I barbiturici sono GABA-agonisti e interagiscono specificamente con la sottoclasse recettoriale GABA-A aumentando la conduttanza agli ioni cloruro Cl-.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione.
<b>Fluconazolo</b>	Antimicotico. Inibisce la demetilazione del 14 $\alpha$ -lanosterolo mediata dal citocromo P450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità da ibrutinib, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Flurbiprofene</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Fondaparinux</b>	Anticoagulante. Inibitore sintetico, selettivo del Fattore X attivato (Xa).	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiore, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Fosoprepitant</b>	Vedi Aprepitant.		
<b>Fosfenitoina</b>	Profarmaco della fenitoina (vedi Fenitoina)		
<b>Hypericum perforatum (erba di San Giovanni, st. Johns word)</b>	Fitoestratto, antidepressivo. Inibisce il reuptake della serotonina riducendo il gradiente di sodio intracellulare agendo su una pompa Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> .	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione.
<b>Ibuprofene</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		
<b>Iloprost</b>	Antiaggregante piastrinico. Analogo della prostaciclina, inibizione dell'aggregazione, dell'adesione e della reazione di rilascio piastrinico-dilatazione delle arteriole e delle venule.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerata con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Imatinib</b>	Inibitore tirosin-chinasico. Imatinib è specifico per il dominio tirosin-chinasico di abl (il protooncogene di Abelson), c-kit e PDGF-R (il recettore per il fattore di crescita piastrinico).	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità ibrutinib come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Infliximab</b>	Anti-TNF. Anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile sia a quella transmembrana del TNF- $\alpha$ , ma non alla linfofossina $\alpha$ (TNF- $\beta$ ).	L'uso di bloccanti del TNF con altri agenti immunosoppressivi o mielosoppressivi può aumentare il rischio di infezioni.	I pazienti che ricevono anti-TNF e ibrutinib devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di infezioni. La terapia con anti-TNF deve essere sospesa se si verifica una grave infezione o sepsi.
<b>Itraconazolo</b>	Antimicotico. Inibisce la demetilazione del 14 $\alpha$ -lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche del ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità ibrutinib come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Ketoprofene</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		
<b>Ketorolac</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		
<b>Leflunomide</b>	Immunosoppressore selettivo. Inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH).	L'uso di leflunomide con ibrutinib può aumentare il rischio di infezioni.	Si raccomanda uno stretto monitoraggio per lo sviluppo di infezioni. L'emocromo deve essere valutato alla base e regolarmente durante la terapia. Se si verifica un'infezione grave o una mielosoppressione, il trattamento dovrebbe essere interrotto e devono essere somministrati colestiramina o carbone per accelerare l'eliminazione del metabolita attivo della leflunomide dal plasma, altrimenti potrebbe richiedere fino a due anni.
<b>Lepirudina</b>	Antitrombotico, inibitore diretto della trombina.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Nefazodone</b>	Antidepressivo. Agisce sulla sinapsi serotoninergica (5-HT), con un blocco del recettore postsinaptico 5-HT <sub>2</sub> e un'inibizione della ricaptazione della serotonina.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità da ibrutinib, come mielosuppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Nimesulide</b>	FANS. Inibitore delle ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2).	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Anche se nimesulide è un FANS con prevalente attività anti-COX-2, può interferire con la funzione piastrinica. Pertanto la sorveglianza su possibili effetti emorragici deve essere mantenuta.
<b>Piroxicam</b>	Vedi Acido acetil-salicilico (ASA).		
<b>Posaconazolo</b>	Antimicotico. Inibisce la demetilazione del 14 $\alpha$ -lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche del ibrutinib	Sono raccomandati quando possibile farmaci alternativi con nessun o minimo potenziale inibitore del CYP450 3A4. Se non esistono alternative, considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib a 140 mg/die. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità ibrutinib come mielosuppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Prasugrel</b>	Antiaggregante piastrinico. Agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe P2Y <sub>12</sub> .	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Retepase</b>	Antitrombotico. Retepase è una forma non glicosilata ricombinante dell'attivatore tissutale umano del plasminogeno, modificata per contenere 357 dei 527 aminoacidi della proteina originale.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Rifabutina</b>	Antibiotico, antimicobatterico. Inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente in ceppi sensibili di organismi procarioti.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione, usare un farmaco alternativo a rifabutina.
<b>Rifampicina</b>	Antibiotico, antimicobatterico. Inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente in ceppi sensibili di organismi procarioti.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione, usare un farmaco alternativo a rifampicina.
<b>Rifapentina</b>	Antibiotico, antimicobatterico. Inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente in ceppi sensibili di organismi procarioti.	La somministrazione concomitante con induttori del CYP450 3A4 può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima.	Evitare la combinazione, usare un farmaco alternativo a rifapentina.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Ritonavir</b>	Inibitore delle proteasi ad azione anti-HIV. Viene attualmente impiegato come booster per aumentare i livelli plasmatici di altri farmaci metabolizzati sul CYP3A4.	Ritonavir è un potente inibitore CYP450 3A4; può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib, che viene metabolizzato principalmente da questo isoenzima.	L'uso concomitante di inibitori potenti di CYP450 3A4 con ibrutinib va generalmente evitato, in particolare quelli destinati a uso cronico. Gli agenti alternativi a ritonavir sono raccomandati quando possibile. Se non esistono alternative, se il beneficio supera il rischio e deve essere somministrato un potente inibitore di CYP3A4, la dose di ibrutinib deve essere ridotta a 140 mg (una capsula) o il trattamento deve essere sospeso temporaneamente (per 7 giorni o meno). Monitorare attentamente i pazienti per la tossicità e, se necessario, seguire le linee guida di modifica della dose.
<b>Rivaroxaban</b>	Anticoagulanti orale. Inibitore del fattore X.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiori, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Ruxolitinib</b>	Antineoplastico, inibitore della protein-chinasi. È un inibitore della Janus chinasi con selettività per i sottotipi di questo enzima JAK1 e JAK2.	La somministrazione concomitante di ibrutinib aumenta il rischio piastrinopenia e neutropenia.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. I pazienti devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di infezioni. La terapia deve essere sospesa se si verificano una grave infezione o sepsi.
<b>Telaprevir</b>	Inibitore delle proteasi, utilizzato nel trattamento dell'epatite C genotipo 1. Si lega al sito non strutturale 3/4A del virus HCV.	La somministrazione con inibitori di CYP450 3A4 può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Utilizzare farmaci anti-HCV alternativi.
<b>Telitromicina</b>	Antibiotico. Inibisce la sintesi proteica per il legame della sub-unità 50s ribosomiale.	La somministrazione concomitante con inibitori del CYP450 3A4 può aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Sono raccomandati agenti alternativi (ad es. azitromicina) quando possibile. Se non esistono alternative, telitromicina viene utilizzata a breve termine per 7 giorni o meno; considerare di interrompere o ritardare l'inizio di ibrutinib.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Tenecteplase</b>	Antitrombotico. Attivatore ricombinante del plasminogeno. Si lega alla componente fibrinica del trombo e converte selettivamente il plasminogeno legato al trombo in plasmina, che a sua volta degrada la matrice di fibrina del trombo.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e farmaci che interferiscono con la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche. Durante la terapia i pazienti devono essere informati tempestivamente per segnalare eventuali sintomi di sanguinamento, compresi dolore, gonfiore, mal di testa, vertigini, debolezza, sanguinamento prolungato dai tagli, aumento del flusso mestruale, sanguinamento vaginale o nasale, sanguinamento delle gengive da spazzolatura, sanguinamento insolito o lividi, urine rosse o marroni o feci rosse o nere.
<b>Ticagrelor</b>	Antiaggreganti piastrinico. Antagonista selettivo dei recettori dell'adenosina difosfato (ADP), che agisce sul recettore P2Y12 dell'ADP prevenendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Ticlopidina</b>	Antiaggregante piastrinico. È un antagonista dei recettori adenosinici delle piastrine, che provoca l'inibizione del legame indotto da ADP, del fibrinogeno al recettore Gp IIb/IIIa, con effetto irreversibile che si manifesta dopo 2-3 giorni.	La somministrazione concomitante di ibrutinib e di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione può potenziare il rischio di complicanze emorragiche.	L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica o la coagulazione dovrebbe essere considerato con cautela nei pazienti trattati con ibrutinib. Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche durante la terapia.
<b>Tofacitinib</b>	Immunosoppressore, inibitore della protein-chinasi. È un inibitore selettivo delle chinasi Janus (JAK), inibisce preferenzialmente JAK1 e JAK3.	L'uso di tofacitinib con altri agenti immunosoppressivi o mielosoppressivi aumenta il rischio di infezioni.	Si raccomanda uno stretto monitoraggio per lo sviluppo di infezioni. L'emocromo deve essere valutato alla base e regolarmente durante la terapia. Se si verificano un'infezione grave o una mielosoppressione, il trattamento dovrebbe essere interrotto.

# interazioni moderate\*

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Acido desossicolico</b>	Farmaco per il trattamento della calcolosi biliare colesterolica. Riduce la saturazione di colesterolo nella bile.	Potenziale induzione degli enzimi 3A del citocromo P450.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Amiodarone</b>	Antiarritmico, classe III. Allungamento della fase 3 del potenziale d'azione della fibra cardiaca dovuto principalmente a una diminuzione della corrente del potassio.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Amobarbital</b>	Ipnotico-sedativo, antiepilettico. I barbiturici sono GABA-agonisti e interagiscono specificamente con la sottoclasse recettoriale GABA-A aumentando la conduttanza agli ioni cloruro Cl <sup>-</sup> .	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Azatioprina</b>	Immunosoppressore. Antimetabolita purinico con spiccati effetti soppressivi sui linfociti stimolati.	Potenzialmente pericolosa per la soppressione del midollo osseo. Aumento del rischio di infezioni.	I pazienti devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di infezioni. Monitorare frequentemente l'emocromo.
<b>Bexarotene</b>	Retinoide antineoplastico. Attivazione dei recettori dei retinoidi (RXRs).	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Bosentan</b>	Antagonista duale dei recettori dell'endotelina, che agisce sia sui recettori A che sui B.	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.

\* Mantenere la combinazione senza ridurre o alzare la dose di ibrutinib.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Butobarbital</b>	Ipnotico-sedativo, antiepilettico. I barbiturici sono GABA-agonisti e interagiscono specificamente con la sottoclasse recettoriale GABA-A aumentando la conduttanza agli ioni cloruro Cl <sup>-</sup> .	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Il potenziale per gli effetti terapeutici diminuiti di ibrutinib dovrebbe essere preso in considerazione quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Butalbital</b>	Ipnotico-sedativo. I barbiturici sono GABA-agonisti e interagiscono specificamente con la sottoclasse recettoriale GABA-A aumentando la conduttanza agli ioni cloruro Cl <sup>-</sup> .	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Ciclosporina</b>	Immunosoppressore, inibitore della calcineurina. Lega la ciclofilina A o FKBP12. Questo complesso inibisce poi calcineurina (PP2B), impedendo la defosforilazione del fattore di trascrizione NF-AT che non può entrare nel nucleo e innescare l'espressione genica di certe citochine come l'interleuchina-2 (IL-2).	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi della ciclosporina. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Cimetidina</b>	Antiulcera. Antagonista dei recettori istaminergici H <sub>2</sub> . Inibisce la secrezione gastrica.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Citalopram</b>	Antidepressivo. Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI).	Gli SSRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Clomipramina</b>	Antidepressivi triciclico (TCA). Inibisce la ricaptazione neuronale della serotonina e della noradrenalina rilasciate nello spazio sinaptico.	I TCA possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Cloramfenicolo</b>	Antibiotico. Si lega alla subunità 50s ribosomiale bloccando il meccanismo di traduzione e bloccando l'enzima peptidil-transpeptidasi, che è adibito al trasporto della catena proteica dal sito P al sito A.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib. Possibile rischio di mielosoppressione.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Colchicina</b>	Antigottoso. Il meccanismo dell'effetto antigottoso della colchicina non è completamente noto. Il farmaco sembra ridurre la risposta infiammatoria al deposito di cristalli di urato monosodico nei tessuti, inibendo il metabolismo, la motilità e la chemiotassi dei polimorfonucleati e/o altre funzioni leucocitarie. La colchicina interferisce inoltre direttamente con il deposito di urato monosodico diminuendo la produzione di acido lattico da parte dei polimorfonucleati e indirettamente riducendo la fagocitosi.	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi della colchicina. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Danazolo</b>	Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale. Danazolo ostacola la sintesi degli steroidi sessuali, probabilmente per inibizione dell'enzima monoossigenasi, deputato alla scissione della catena laterale del colesterolo e degli altri enzimi coinvolti nella genesi degli steroidi.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib. Possibile rischio di mielosoppressione.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Denosumab</b>	Farmaco per il trattamento delle lisi ossee e dell'osteoporosi. Anticorpo monoclonale umano (IgG2) diretto contro il RANKL, prevenendo il legame con RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la maturazione e la funzione degli osteoclasti.	L'uso concomitante di ibrutinib con denosumab può aumentare il rischio di infezioni gravi. Denosumab si lega e inibisce l'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa-B ligand (RANKL), che si esprime sui linfociti T e B attivati e nei linfonodi. Pertanto, il solo denosumab può aumentare il rischio di infezioni.	I pazienti devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di infezioni. La necessità di continuare la terapia con denosumab deve essere valutata quando si verificano gravi infezioni durante il trattamento.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Desametasone</b>	Corticosteroide.	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Desvenlafaxina</b>	Antidepressivo. Inibitore della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI).	Gli SNRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Digossina</b>	Glicoside digitalico inotropo positivo. Lega la Na-K-ATPasi, la pompa sodio-potassio coinvolta nel mantenimento del livello ottimale di sodio all'interno della cellula. L'accumulo di sodio nella cellula indotto dal farmaco riduce il gradiente chimico tra il sodio intracellulare e quello extracellulare. Questo impedisce lo smaltimento del calcio intracellulare, generando una maggiore attivazione dell'apparato contrattile.	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi della digossina. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Duloxetina</b>	Antidepressivo. Inibitore della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI).	Gli SNRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Efavirenz</b>	Antivirale anti-HIV. È un inibitore non nucleosidico, non competitivo, della transcriptasi inversa (NNRTI) dell'HIV-1.	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Erlotinib</b>	Antineoplastico, inibitore della protein chinasi. È un inibitore della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano di tipo I (EGFR, noto anche come HER1).	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi di erlotinib. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Escitalopram</b>	Antidepressivo, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI).	Gli SSRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Everolimus</b>	Antineoplastico. È un inibitore selettivo del mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR è una serin-treonin-chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in numerosi tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1).	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi di everolimus. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Felbamato</b>	Antiepilettico. Il suo preciso meccanismo d'azione è sconosciuto. Agisce probabilmente sul complesso recettore ionoforo per il NMDA.	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Fenfluramina</b>	Anoressizzante anfetamino simile. Agonista serotonergico, agisce inibendo la ricaptazione della serotonina a livello dei terminali sinaptici.	Potenziamento del rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Fidaxomicina</b>	Antibiotico anti-clostridium.	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi di difidaxomicina. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.
<b>Filgrastim</b>	Fattore stimolante i granulociti. G-CSF stimola la sopravvivenza, la proliferazione, la differenziazione e la funzione dei precursori neutrofili e dei neutrofili maturi. G-CSF li regola utilizzando il percorso di trasduzione del segnale di trasduzione (STAT) e di attivazione della proteina attivata da Ras / mitogeno (MAPK) e fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) / protein kinasi B (Akt) utilizzando il Janus kinase (JAK).	L'uso di filgrastim durante o troppo vicino alla terapia con ibrutinib può alterare gli effetti di entrambi i farmaci.	I fattori di crescita ematopoietici non devono essere utilizzati entro 24 ore prima o 24 ore dopo la somministrazione di chemioterapia citotossica incluso ibrutinib.
<b>Fluoxetina</b>	Antidepressivo, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI).	Gli SSRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.
<b>Fluvoxamina</b>	Antidepressivo, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI).	Gli SSRI possono potenziare il rischio di sanguinamento perché interferiscono con la funzione piastrinica.	Si raccomanda una attenta osservazione clinica e di laboratorio per le complicanze emorragiche.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Ganciclovir</b>	Antivirale anti-Herpes virus. La molecola inibisce la sintesi del DNA virale sia inibendo competitivamente l'incorporazione di deossiguanina trifosfato tramite l'enzima DNA-polimerasi, sia venendo incorporata come trifosfato nel DNA del virus.	Ganciclovir da solo può causare grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depressione del midollo osseo e anemia aplastica e il rischio può aumentare teoricamente quando viene somministrato con un'altra terapia mielotossica.	Ganciclovir non dovrebbe essere combinato in genere con altri farmaci mielotossici. In caso di necessità, si raccomanda estrema cautela. Possono essere necessarie dosi ridotte di uno o dei due farmaci e il paziente deve essere monitorato per lo sviluppo di gravi effetti collaterali ematologici sia durante sia dopo la sospensione della terapia.
<b>Griseofulvina</b>	Antimicotico. Blocca la mitosi per distruzione del fuso mitotico e quindi arrestando la metafase della divisione cellulare fungina.	Induttore moderato del CYP450 3A4.	Considerare la possibile riduzione degli effetti terapeutici di ibrutinib quando prescritto in combinazione con gli induttori CYP450 3A4. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il dosaggio di ibrutinib deve essere adeguato se compaiono segni di inefficacia.
<b>Idelalisib</b>	Antineoplastico. È un inibitore selettivo del legame dell'adenosina-5'-trifosfato (ATP) al dominio catalitico di PI3K $\delta$ , inibendo così la fosforilazione del fosfatidilinositolo e prevenendo la fosforilazione di Akt (proteina chinasi B).	Aumento del rischio e della gravità della diarrea.	La combinazione è sconsigliata. In caso di comparsa di diarrea edalisib deve essere sospeso.
<b>Isoniazide</b>	Antimicobatterico. Viene attivata dalla catalasi perossidasi KatG. Forma complessi con il NADH e inibisce la sintesi di acido micolico, necessario per la parete cellulare dei micobatteri.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Lanreotide</b>	Analogo della somatostatina.	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.
<b>Lapatinib</b>	Antineoplastico. È un inibitore della tirosin-chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) ed HER2 (ErbB2).	Inibitore moderato del CYP450 3A4. Può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ibrutinib.	Considerare di ridurre il dosaggio di ibrutinib se compaiono chiari segni di tossicità, come mielosoppressione, sanguinamento, infezione e compromissione della funzionalità renale.

Farmaco	Classe	Ibrutinib	
		Tipo di interazione	Gestione
<b>Lenalidomide</b>	Immunosoppressore antineoplastico. Si lega direttamente a cereblon, componente di un complesso enzimatico cullina-RING E3 ubiquitina ligasi. In presenza di lenalidomide, cereblon si lega alle proteine substrato Aiolos e Ikaros, che sono fattori di trascrizione linfoidi, provocandone l'ubiquitinazione e la successiva degradazione, con conseguenti effetti citotossici e immunomodulatori.	La somministrazione con ibrutinib può aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci che sono substrati del trasportatore di efflusso P-gp. Studi in vitro indicano che ibrutinib non è un substrato per P-gp a livello sistemico. Tuttavia, può avere un effetto sui substrati P-gp nel tratto gastrointestinale a causa di concentrazioni superiori locali dopo una dose orale.	Monitorare gli effetti avversi di lenalidomide. Somministrare i due prodotti a 6 ore di distanza.



ISBN 8821448495



9 788821 448492

**Euro 18,00**