



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6777-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000366-18-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000366-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BROCABE y nombre/s genérico/s IBRUTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 22/03/2019 11:38:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 18/07/2019 09:38:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 08/11/2018 14:01:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/03/2019 11:38:42 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/07/2019 09:38:07 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000366-18-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.21 18:51:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.21 18:51:48 -0300

BROCABE®

IBRUTINIB

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es BROCABE® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar BROCABE®.
3. Cómo tomar BROCABE®?
4. Cuáles son los posibles efectos adversos ó indeseables de BROCABE®?
5. Conservación de BROCABE®.
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BROCABE® y para qué se utiliza

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

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

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

2. Antes de tomar BROCABE®.

No debe tomar BROCABE®:

No deberían utilizar BROCABE® personas alérgicas a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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

Antes de utilizar BROCABE® su médico debe conocer:

- si Ud. tuvo recientemente a una intervención quirúrgica, o si planea someterse a una intervención quirúrgica. Su médico posiblemente le pida que deje de tomar BROCABE® durante un corto periodo de tiempo.
- Si Ud. tiene antecedentes de sangrado.
- si Ud. tiene o ha tenido un antecedente de latidos irregulares del corazón (fibrilación auricular) o insuficiencia cardíaca grave, lo que le produce dificultad para respirar y puede dar lugar a hinchazón de las piernas. Otros antecedentes cardiovasculares como hipertensión arterial, alto colesterol, diabetes, fuma.
- si Ud. tiene problemas en su hígado o riñones.
- Si ud. tiene alguna infección.
- Si ud. está embarazada o planea estarlo. Tenga en cuenta que este medicamento podría causarle daño al bebé, por lo cual su médico podría sugerirle hacer una prueba para descartar embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- Si ud. está amamantando. Converse con su médico sobre los riesgos de ello mientras está en tratamiento con BROCABE®.
- Comente a su médico todos los medicamentos que esté tomando, inclusive los de venta libre, suplementos dietarios y vitaminas. Tomar ciertos medicamentos junto a BROCABE® podría afectar el funcionamiento y producirle efectos secundarios.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

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

3. Como tomar BROCABE®?

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

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

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

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

Su médico puede indicar reducir/ajustar su dosis.

4. Cuáles son los posibles efectos adversos ó indeseables de BROCABE®?

Al igual que todos los medicamentos, BROCABE® podría producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar BROCABE® y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

erupción cutánea con ronchas y picazón, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias

u hongos). Pueden incluir infecciones de la nariz, los senos paranasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), o de los pulmones, o de la piel.

- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas.

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

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

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

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

Otros efectos adversos muy frecuentes

- llagas en la boca
- dolor de cabeza
- estreñimiento
- sentirse o estar nauseoso (náuseas o vómitos)
- diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento
- erupción cutánea
- dolor en brazos o piernas
- dolor en la espalda o en las articulaciones
- calambres musculares, dolor muscular o espasmos musculares
- número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbulos blancos: se refleja en los análisis de sangre
- manos, tobillos o pies hinchados.

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- insuficiencia hepática
- erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (Síndrome de Stevens-Johns)

¿Qué hacer ante una sobredosis?

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

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

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

5. Conservación de BROCABE®

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional.

Composición de BROCABE®

El principio activo es Ibrutinib.

Cada cápsula de BROCABE® contiene: IBRUTINIB 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, cápsula de gelatina dura blanca blanca N°0.

(*) Composición de cápsula gelatina dura N° 0 (tapa blanca – cuerpo blanco): dióxido de titanio, gelatina incolora.

Presentaciones de BROCABE®: Frasco conteniendo: 90 cápsulas y 120 cápsulas.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Bs. As.
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico
Elaborado y Acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. Bs. As.

Fecha de última revisión:/.....



anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 5 de 5

BROCABE®

IBRUTINIB

Cápsulas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada cápsula de BROCABE® contiene: IBRUTINIB 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, cápsula de gelatina dura blanca blanca N°0.

(*) Composición de cápsula gelatina dura N° 0 (tapa blanca – cuerpo blanco): dióxido de titanio, gelatina incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC L01XE27.

INDICACIONES

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

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

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

BROCABE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC.

- **Leucemia linfocítica crónica (LLC) con delección del cromosoma 17p.**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/ LLP con delección del cromosoma 17p.

- **Macroglobulinemia de Waldenström.**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

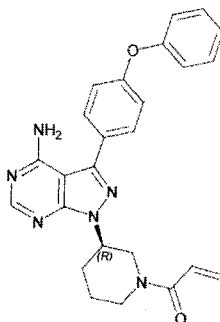
Descripción

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

Página 1 de 16

Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C₂₅ H₂₄ N₆ O₂ y un peso molecular de 440,50. IBRUTINIB es libremente soluble dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

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



Mecanismo de acción

IBRUTINIB es una pequeña molécula, inhibidora de la tirosina quinasa de Bruton IBRUTINIB forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas. La función de BTK en la señalización a través de los receptores de superficie de células B provoca la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, la quimiotaxis, y la adhesión. Los estudios preclínicos demuestran que IBRUTINIB inhibe la proliferación y la supervivencia in vivo de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato in vitro.

Farmacodinamia

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

Posología y forma de administración:

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

Forma de administración:

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

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

Posología:

Linfoma de células del manto (LCM)

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

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

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

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

Interrumpir tratamiento con IBRUTINIB en las siguientes situaciones clínicas:

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

Indicación	Dosis de inicio		Ante ocurrencia de toxicidad			
	Dosis total diaria (mg)	Cápsulas diarias	1° vez	2° vez	3° vez	4° vez
LCM	560mg	4 cápsulas	Reiniciar con 560mg	Reiniciar con 420mg	Reiniciar con 280mg	Suspender BROCABE®
LLC y MW	420mg	3 cápsulas	Reiniciar con 420mg	Reiniciar con 280mg	Reiniciar con 140mg	Suspender BROCABE®

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

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A:

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

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

En caso de administrar un inhibidor moderado de la enzima CYP3A, reducir la dosis de BROCABE® a 140 mg (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, apremitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil, productos a base de pomelo y ciprofoxacina).

Se recomienda vigilar a los pacientes que reciban concomitantemente inhibidores fuertes y moderados de CYP3A por si presenta signos de toxicidad por BROCABE®.

Omisión de dosis:

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis. En pacientes con Clearance de creatinina < 25 ml/min indicar IBRUTINIB únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo, vigilando estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad.

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

Población pediátrica:

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

Contraindicaciones:

BROCABE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo (IBRUTINIB) o algunos de los excipientes de la formulación.

Advertencias:

Hemorragias

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

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

Es posible que IBRUTINIB aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o Anticoagulantes.

Se debe considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de IBRUTINIB durante al menos 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia.

Infecciones

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

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) Dentro de los casos de LMP se incluye un caso mortal tras el uso de IBRUTINIB en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante.

Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. Si se sospecha de LMP se deben llevar a cabo evaluaciones diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyan resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente, con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Citopenias

En pacientes tratados con IBRUTINIB, se informaron citopenias de Grado 3 o 4 durante el tratamiento. Las mismas fueron: neutropenia (rango, 26 a 29 %), trombocitopenia (rango, 10 a 17 %) y anemia (rango, de 0 a 9 %). Se sugiere realizar mensualmente hemograma completo.

Fibrilación auricular

Se notificaron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9 %) en pacientes tratados con IBRUTINIB, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular.

Controlar periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas de arritmias (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a evaluación clínica y un ECG. Si la fibrilación auricular

persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con BROCABE® y la modificación de la dosis.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a IBRUTINIB. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con BROCABE® se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a IBRUTINIB no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

Hipertensión

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

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

Síndrome de lisis tumoral:

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

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos en animales, BROCABE® puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. IBRUTINIB provocó malformaciones en ratas con exposiciones de 14 veces las informadas en pacientes con LCM y 20 veces las informadas en pacientes con LLC que recibieron la dosis de IBRUTINIB de 560 mg por día y de 420 mg por día, respectivamente. Se observó una disminución de peso en el feto con exposiciones más bajas. Debe advertirse a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman BROCABE® y hasta un mes luego de haberlo finalizado. Se sugiere recomendar fuertemente el uso de método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y luego de 1 mes de finalizado. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los posibles peligros que puede padecer el feto.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportaron casos de EPI en pacientes tratados con IBRUTINIB. Se debe estar atento ante síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes tratados. Si se desarrollan síntomas, se